

## Kronik Hepatit C hastalarında pegile interferon-ribavirin kombinasyon tedavisinin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmunitesi üzerine etkileri

### *Impacts of pegylated interferon-ribavirin combination treatment on thyroid functions and thyroid autoimmunity in patients with chronic hepatitis C*

Mehmet Vatansever<sup>2</sup>, Cüneyt Ardic<sup>2</sup>, Mehmet Zorlu<sup>1</sup>, Muharrem Kıskaç<sup>1</sup>, Ferhat Yılmaz<sup>4</sup>, Mustafa Yenigün<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Aile Hekimliği, <sup>3</sup>İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, <sup>4</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.03.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2010

#### ABSTRACT

**Objectives:** Hepatitis C and interferon may trigger autoimmunity. We aimed to investigate the effects of combination treatment of peginterferon alpha (peg-IFN) + ribavirin in patients with chronic hepatitis C (CHC) on thyroid function tests and thyroid auto antibodies.

**Materials and Methods:** The study included 45 outpatients with proven CHC having normal thyroid functions and previously not treated. The patients received combination of Peg-IFN+ribavirin. Values of fT3, fT4, TSH, antitiroglobulin (Anti-Tg) and thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO) were measured at initial, first, third and sixth months of treatment. Frequency of thyroid dysfunction was evaluated according to age and gender of patients.

**Results:** Thyroid dysfunction emerged in 15 (%33.3) of 45 patients at the end of the six month of antiviral treatment. Symptomatic thyroid disease was confirmed in 2 patients. Subclinical hyperthyroidism was determined in four patients (%8.9), and subclinical hypothyroidism in 3 patients (%6.7) at the end of third month.

At the end of sixth month; symptomatic hyperthyroidism was observed in one patient (%2.2), subclinical hyperthyroidism in six (%13.3) and subclinical hypothyroidism in 7 patients (%15.6), and symptomatic hypothyroidism was determined in one patient (%2.2).

At the end of the sixth month of antiviral treatment; Anti-Tg antibodies were positive in 12 patients (%26.7) and anti-TPO in 11 patients (4 male and 7 female) (%24.5). No significant relationship was found between thyroid dysfunction and age, gender and ALT levels of patients ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Periodic follow-up examinations should be done for thyroid autoimmunity and thyroid functions in CHC patients receiving combination treatment of Peg-IFN+ribavirin.

**Key words:** Hepatitis C, peg-interferon, ribavirin, antitiroglobulin, thyroid peroxidase antibodies, autoimmunity

#### ÖZET

**Amaç:** Hepatit C virusu ve interferon hastalarda otoimmüniteyi tetikleyebilir. Kronik hepatit-C (KCH) hastalarında peginterferon alfa (Peg IFN- $\alpha$ ) + ribavirin kombinasyon tedavisinin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma grubu KCH kanıtlanmış, daha önce tedavi edilmemiş, tiroid fonksiyonları başlangıçta normal ve tiroid otoantikörleri negatif olan 45 hastadan oluşturuldu. Tüm hastalar peg-IFN+ ribavirin kombinasyonu ile tedavi edildi. Tedavi başlangıcında ve tedavinin 1., 3., ve 6. aylarında bütün hastalarda serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), antitiroglobülin (Anti-Tg), tiroid peroksidaz otoantikörü (Anti-TPO) değerleri ölçüldü. Tiroid disfonksiyonu görülme sıklığı, yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 45 hastadan 15'inde (%33.3) altı aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti ve iki hastada semptomatik tiroid hastalığı görüldü. Bir aylık tedavi sonunda 2 hastada subklinik hipotiroidi görüldü. Üç aylık tedavi sonunda 4 hastada subklinik hipertiroidi (%8.9), 3 hastada (%6.7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi. Altı aylık tedavi sonunda ise toplam bir hastada semptomatik hipertiroidi (%2.2), 6 hastada subklinik hipertiroidi (%13.3), 7 hastada subklinik hipotiroidi (%15.6), bir hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü. Oniki hastada (%26.7) 6 aylık antiviral tedavi sonunda antitiroglobülin (anti-Tg) otoantikörleri pozitifleşti. Onbir hastada (4 erkek, 7 kadın) (%24.5) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid peroksidaz otoantikörleri (anti-TPO) pozitifleşti. Tiroid disfonksiyonu ile yaş, cinsiyet ve ALT aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Peg-IFN alfa 2a veya 2b + ribavirin kombinasyon tedavisinin KCH hastalarının tiroid otoimmunitesi açısından belirli periyotlarla izlenmesi ve otoantikörleri pozitifleşen hastalar tiroid disfonksiyonu açısından takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** hepatit C, peg-interferon, ribavirin, antitiroglobülin, tiroid peroksidaz otoantikörleri, otoimmünite

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Muharrem Kıskaç Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul- Türkiye E-mail: dr\_kiskac@mynet.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkiler. Karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35 ile %75'inden HCV enfeksiyonu sorumludur.<sup>1,2</sup>

Kronik hepatit C (KCH) tedavisinde antiviral ilaç çalışmalarının geçmişi 15 yılı geçen bir süreyi bulmaktadır. Hepatit C'nin güncel standart tedavisini ilk olarak interferon (İFN) alfa 2a ve 2b oluşturmuştur. Daha sonra ribavirin bulunuşu ile tek başına klasik interferonun elde ettiği %10'luk kalıcı virolojik cevap oranı %40'lara kadar çıkmıştır. İFN molekülüne polietilenglikol (PEG) eklenmesiyle elde edilen pegile İFN, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da onay almasından sonra ribavirin ile birlikte KCH'yi tedavisinde önerilen tedavi seçeneği olmuştur. Tedavi cevabı yapılan çeşitli çalışmalarda 48 hafta sonunda %38-41, kalıcı virolojik yanıt %46 olarak bulunmuştur.<sup>3,4</sup> İFN alfa-2a ve 2b'nin pegile formülasyonu olan pegylated İFN alfa-2a ve 2b, İFN alfa 2a ve 2b'nin hızlı klirensini düşürmek için geliştirilmiştir. Peginterferonun plazma yarılanma ömrü klasik interferonunkinden yaklaşık 10 kat daha uzun olduğundan, pegilasyon etkin plazma ilaç konsantrasyonlarını daha uzun süre devam ettirerek interferon tedavisinin etkinliğini artırmaktadır. Ek olarak haftada bir doz uygulanması hasta uyumunu ve yaşam kalitesini pozitif yönde etkilemektedir.<sup>5,6</sup>

İFN- $\alpha$  2a veya 2b ile tedavi olan hastaların çoğunda, ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, miyalji, artralji, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma veya ishal şeklinde, genellikle geçici olan yan etkiler görülür. İstenmeyen etkiler ya immunitenin artışı ya da immunitenin uygun olmayan şekilde yönlendirilmesi sonucu gelişir.<sup>7</sup> İstenmeyen yan etkiler içinde en iyi bilineni otoimmün tiroid disfonksiyonudur ve İFN- $\alpha$  tedavisi alan hastaların %2.7-%14.3'ünde görülür.<sup>8</sup>

Bu çalışmamızda Kronik hepatit-C hastalarının tedavisinde kullanılmakta olan PEG İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin kombinasyon tedavisinin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor gelişmesi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya S.B.Haseki E.A.H Hepatoloji ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve takip edilen Anti HCV ve HCV RNA pozitif, karaciğer biyopsisi

ile doğrulanmış KCH tanısı alan ve tedavi programına alınarak altı aylık tedavileri izlenen 45 hasta alınmıştır. Hastaların tedavisinde kullanılan pegile interferon alfa-2a veya 2b ( pegile interferon alfa 2b 1,5 mcg/kg haftada tek doz subkutan, pegile interferon alfa 2a 180 mcg haftada tek doz subkutan) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyon tedavisinin, tiroid otoimmunitesi ve tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışma öncesi tiroid fonksiyonu normal olan, anti-TPO ve anti-Tg antikorları negatif, daha önce tedavi almamış, serum ALT düzeyleri en az altı ay süreyle normal üst değerinden yüksek (ALT >43 IU), protrombin zamanı, albümin, total bilirubin, serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, Hemoglobin >12 g/dl, lökosit sayısı >3000/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı >1500 /mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı >150.000/mm<sup>3</sup>, otoantikor (AMA, ASMA, ANTI-LKM-1, ANA) titrasyonu 1:160 dan düşük tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Dekompanse sirozlu, serum  $\alpha$ -fetoprotein değeri > 50  $\mu$ g/l'den yüksek, HIV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliği, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı, dekompanse kardiyovasküler hastalığı, hematolojik hastalığı, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastalara ELISA yöntemi ile anti-HCV, RT-PCR yöntemi ile serum HCV RNA testleri yapılmıştır. Pozitif bulunan hastalara 6 ay sonra tekrar serum HCV RNA bakılıp pozitif bulunan hastalara kronik hepatit C tanısı konmuştur.

Serum sT4, sT3, TSH düzeyleri Abbott Ci 16000 entegre sistemlerinde kemiluminesans micropartikül immünassey metodu ile çalışıldı. Anti-Tg, anti-TPO düzeyleri kemiluminesans enzim immünassey yöntemiyle Immulite 2500 analizöründe (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) ölçüldü. TSH ölçümünde üçüncü jenerasyon kiti kullanılmış olup, analitik duyarlılığı 0,004  $\mu$ IU/ml, referans aralığı 0.35-4.94  $\mu$ IU/ml olarak kabul edildi (döngü içi CV:%3,8, döngüler arası CV:%4.6). sT3 ve sT4 için referans aralığı sırasıyla 1.71-3.71 pg/ml, 0,7-1,48 ng/dl'dir. Anti-Tg ve anti-TPO için referans aralığı sırasıyla 0-40 IU/ml, 0-35 IU/ml'dir. Serum ALT düzeyleri Olympus AU 5223 oto analizöründe enzimatik yöntemle ölçüldü (Diasis, Dusseldorf Germany).

sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve ALT düzeyleri antiviral tedaviden önce, 1. 3. 6. aylarda

değerlendirildi. Bütün hastalar tedaviden önce ötiroidikti ve tiroid otoantikörleri negatifti. Açık hipotirodi ve hipertirodi gelişen hastalar L- tiroksin ve propiltiourasil ile tedavi edildi. Subklinik hipertirodi veya hipotirodi olan hastalara tiroid ilaçları verilmedi, tedavi süresince izlendiler.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizlerinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda eşleştirilmiş- t test, student's t, Mann Whitney U, ki-kare ve Fisher exact test uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma 20 erkek, 25 kadın toplam 45 hastada gerçekleşti. Hastaların yaş ortalaması  $47.50 \pm 7.61$  (en küçük yaş 33 en büyük yaş 61) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması  $49.65 \pm 8.23$ , kadınların yaş ortalaması  $47.45 \pm 9.55$  bulundu. Her iki cinsiyetin yaş ortalamaları benzer bulundu ( $p < 0.05$ ).

TSH değerlerinde dönemler arasında anlamlı bir değişim olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Kronik C hepatitli 45 hastadan 15'inde (1 erkek-14 kadın) (%33.3) altı aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti (TSH  $> 4.94$  veya TSH  $< 0.35$  mIU/l). Tedavinin 1. ve 3. aylık sonuçlarına bakılacak olursa; 1. ay sonunda 2 hastada (2 kadın), 3. ay sonunda ise 7 hastada (1 erkek, 6 kadın) tiroid disfonksiyonu gelişti.

Tedavi öncesi sT3 değerleri ortalama  $4.33 \pm 0.77$  pg/ml iken, 1, 3 ve 6 aylık tedavi sonundaki değerleri ise sırayla  $4.24 \pm 0.75$  pg/ml,  $4.03 \pm 0.81$  pg/ml,  $3.87 \pm 0.83$  pg/ml olarak ölçüldü. Birinci, üçüncü ve altıncı ay sT3 değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşmeler görüldü (p değerleri sırasıyla;  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Tedavi dönemlerinin kendi aralarında yapılan sT3 karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesi sT4 değerleri ortalama  $1.24 \pm 0.16$  ng/dl iken birinci, üçüncü ve altıncı ayın sonundaki değerleri sırasıyla  $1.33 \pm 0.72$  ng/dl,  $1.29 \pm 0.61$  ng/dl,  $1.31 \pm 0.33$  ng/dl olarak ölçüldü. Ortalama sT4 değerleri anlamlı bir farklılık göstermese de bazı hastalarda tedavi sonrasında sT4 değerlerinde değişiklikler oldu. 1 aylık tedavi sonrası 1 kadın hastada sT4 değeri yüksek, 3 aylık tedavi sonrası 1 kadın

hastada sT4 değeri düşükken, 2 kadın hastada ise sT4 değeri yüksek görüldü. 6 aylık tedavi sonunda 1 kadın hastada sT4 değeri düşük, 1 kadın hastada ise sT4 değeri yüksek bulundu.

Tedavi öncesi ve tedavi sırasında ölçülen anti-TPO değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Anti-TPO ortalama değerleri aydan aya doğrusal bir artış gösterdi. Başlangıç ortalama anti-TPO değeri  $17.61 \pm 5.24$  IU/ml iken 6. ayın sonunda  $67.43 \pm 181.78$  IU/ml oldu ( $p = 0.105$ ).

Kronik C hepatitli 45 hastadan 11'inde (4 erkek, 7 kadın) (%24,5) 6 aylık antiviral tedavi sonunda anti-TPO otoantikörleri pozitifleşti. Tedavinin 1. ve 3. aylık sonuçlarına bakılacak olursa; 1. ay sonunda 3 hastada (3 kadın), 3. ay sonunda ise 5 hastada (5 kadın) anti-TPO pozitifleşti.

**Tablo 1.** Hastaların dönemsel anti-TPO dağılımı.

Anti TPO(IU/ml)	Ortalama	Standart sapma	p
Başlangıç	17.61	5.24	
1.ay	21.55	23.75	0.462
3.ay	41.37	125.33	0.224
6.ay	67.43	181.78	0.105

**Tablo 2.** Hastaların dönemsel anti-Tg düzeylerinin karşılaştırması

AntiTG (IU/ml)	Ortalama	SS	p
Başlangıç	20,24	6,33	
1.ay	45,21	155,68	
3.ay	37,53	57,74	
6.ay	188,67	785,34	0,002**

\*\*6. ay tedavi sonrası hastaların antiTg yüksekliği başlangıca, 1.aya ve 3.aya göre anlamlı olarak artmıştır ( $p < 0.05$ )

Tablo 2'de görüldüğü üzere tedavi döneminde anti-troglobulin artışı müşahade edilmiştir. 6.ay anti-Tg değerleri, başlangıca, 1.aya ve 3.aya göre anlamlı derecede yüksektir (değerleri sırasıyla  $20.24 \pm 6.33$ ,  $45.21 \pm 155.68$  IU/ml,  $37.53 \pm 57.74$  IU/ml,  $188.67 \pm 785.34$  IU/ml bulundu). 45 hastanın 12'sinde (12 kadın) (%26.7) 6 aylık antiviral tedavi sonunda antitiroglobulin (anti-Tg) otoantikörleri pozitifleşti. Tedavinin birinci ve üçüncü aylık sonuçlarına bakılacak olursa 1.ay sonunda 4 hastada

(4 kadın), 3. ay sonunda ise 8 hastada (8 kadın) anti-Tg pozitifleşti. Özellikle kadınlarda 6 aylık tedavi sonrası antiTg yüksekliği anlamlı derecede daha yüksek bulundu. (P<0.01).

45 hastadan 15'inde (%33.3) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunlardan 2 hasta semptomatik ve tedavi başlanmıştır. Bir aylık tedavi sonunda 2 kadın hastada subklinik hipotiroidi görüldü (%4.5). 1-3 aylık tedavi sonunda bir erkek üç kadın hastada subklinik hipertiroidi (%8.9), üç kadın hastada (%6.7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi. 1-6 aylık tedavi sonunda toplam bir kadın hastada semptomatik hipertiroidi (%2.2), bir erkek, beş kadın hastada subklinik hipertiroidi (%13.3), yedi kadın hastada subklinik hipotiroidi (%15.6), bir kadın hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü.

6 aylık antiviral tedavi sonunda 21 (%46.7) hastada HCV RNA negatifleşti. Bunlardan 4'ü (%8.9) subklinik olarak tiroid disfonksiyonu gelişen, 17'si (%37.8) tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalardı.

## TARTIŞMA

Toplam KCH'li 45 hastada, PEG İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin kombinasyon tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu (TD) sıklığı %33.3 idi. Hastaların %4.4'ünde (4/45) belirgin TD'u ve %28.9'unda da (13/45) TSH seviyesinde subklinik değişiklikler gözlemledik.

Ming-Chia ve ark.<sup>9</sup> çalışmasında 150 KCH hastasına 24 hafta boyunca haftada 3 kez İFN alfa tedavisi verilmiş ve her 4 haftada bir tiroid fonksiyon testlerini incelemişlerdir. Tedavinin ilk 3 ayında 21 hastada, ikinci 3 ayında 7 hastada olmak üzere toplam %18,7'sinde tiroid disfonksiyonu tesbit etmişlerdir.<sup>9</sup> Morisco ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 136 hastaya 48 hafta boyunca haftada 3 kez İFN alfa tedavisi verilmiş ve hastaların %7.3'ünde TD'i olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Çalışmamızda TD görülme sıklığının daha yüksek olduğunu gözledik. Bunu TD'lerinin klinik spektrumunun çok geniş olmasıyla (geçici TSH konsantrasyon değişiklikleri, geçici tiroitoskozlar, subakut tiroidit vb.), kısmen de olsa kombinasyon tedavisiyle açıklayabiliriz. Biz daha çok subakut TD gözlemledik. Belirgin TD'ye sadece 2 hasta-

mızda (%4.4) rastladık. Bunu da takip süremizin 6 aylık olması ile açıklayabiliriz.

Mazziotti ve ark. 36 hastaya İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin tedavisi verilmiş, 3 aylık süre sonunda hastaların %27,8'nde (10/36) TD'u gözlemlenmişlerdir.<sup>11</sup> Kryczka ve ark.<sup>12</sup> hastaların %33,3'ünde (40/120) TD'u tesbit edilmiştir. Hastaların %13.3'nde (16/120) belirgin TD'u varken, %20'sinde de TSH seviyesinde geçici subklinik değişiklikler gözlemlenmiştir. Belirgin tiroid hastalığı görülen 4 hasta sadece İFN, 12 hasta da İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin tedavisi almıştır. Klinik TD'u kombine tedavi alan hastalarda anlamlı derecede daha sık bulunmuştur.<sup>12</sup> Bu çalışmalar da gösteriyor ki ribavirin TD'u insidansı üzerine bir etkisinin olduğu göz ardı edilemez. Biz de kısmen de olsa ribavirin etkilerinin klinik bulgularımızı açıklayabileceğine inanıyoruz. Çalışmamızda 6 aylık peg-İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin tedavisi sonrasında 7 hastamızda serum TSH seviyelerinde düşme izlenirken, tiroid hormonlarından özellikle sT4 seviyelerinde bir değişim gözlemlenmedi. Hatta hastalarımızın çoğunda sT3 değerlerinde düşüşler tespit ettik. Bu hastalarda interferonun TSH sekresyonuna etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

TD'u görülen 15 hastamızdan 6 aylık peg-İFN alfa 2a veya 2b + ribavirin tedavisi sonrası 2'sinde (%4.4) semptomatik tiroid hastalığı gelişti. Basılanmış TSH seviyeleriyle birlikte hipertiroidi 7 hastada ve yükselmiş TSH seviyeleriyle birlikte hipotiroidi 8 hastada saptadık. Tiroid hastalığı için 1 hastaya levotiroksin, 1 hastaya propiltiourasil başladık.

Dalgard ve ark.<sup>10</sup> semptomatik tiroid hastalıkları insidansı %3.5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran %4.4 idi. Tiroid hastalıklarının semptomları, kolaylıkla İFN tedavisine bağlı yan etkiler olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda 1 aylık tedavi sonunda 2 kadın hastada subklinik hipotiroidi görüldü. 3 aylık tedavi sonunda 1 erkek, 3 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%8,9) ve 3 kadın hastada (%6.7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi. 6 aylık tedavi sonunda ise 1 kadın hastada semptomatik hipertiroidi (%2.2), 1 erkek, 5 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%13.3), 7 kadın hastada subklinik hipotiroidi (%15.6), 1 kadın hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü. İFN ile ilişkili tiroid hastalığı tedavi boyunca subklinik olarak kalmakta ve klinik bozukluğun tek

kanıtı, tiroid otoantikörlerinin pozitifliği olmaktadır. Klinik tablo, hipotiroidi ile birlikte destrüktif tiroiditten hipotiroidinin takip ettiği gecici tirotoksikoz, ve nadiren de hipertiroidiye kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir. İFN tedavisi sırasında TD'unun ortaya çıkışında tiroid otoantikörlerinin mevcudiyeti başta gelen predispozan faktör olarak bildirilmiş olmasına rağmen, tiroid otoimmunitésinin klinik kanıtları mevcut olmayan hastalarda da hormonal bozukluklar tanımlanmıştır.<sup>11</sup>

TD'u olan 15 hastamızın 12'sinde (12/15) anti-Tg ve 11'inde anti-TPO pozitif ve 3 hastamızda ise (3/15) tiroid otoantikörleri negatifti. Bu hastalarımızın çoğunda tiroid bozukluğu subklinik seyretti. Hastaların 7'sinde sadece anti-Tg (7/12), 6'sında sadece anti-TPO (6/11) ve 5'inde hem anti-Tg hem de anti-TPO 6 aylık tedavi sonrası pozitifleşti.

Literatürde KCH hastalarında, İFN alfa tedavisi sırasında antitiroid antikörleri görülme oranın %4.9-48 olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup> İFN alfanın rolüne rağmen, otoimmun tiroid bozukluklarının patogenezi belirsiz olmaya devam etmektedir. Bu olay immunolojik bir predispozisyonla ilişkili gibi görünmektedir.<sup>14</sup> Araştırmalar, İFN tedavisinden önceki antikör durumu ile tedavi esnasında TD'u görülmesi arasında bir korelasyonun mevcut olduğunu göstermiştir. Bir araştırmada, tedavi öncesi antitiroid antikörleri pozitif olan hastalarda %46 oranında tiroid disfonksiyonu görülürken, bu oranın tedavi öncesi antikör negatif olanlarda sadece %5 olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi antikör negatif olan hastaların yaklaşık %9'nda tedavi sırasında antitiroid antikörleri gelişmektedir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda ise bu oran anti TPO için %24.5, anti TG için %26.7 idi.

Literatürde, İFN tedavisiyle kısa dönemde ortaya çıkan tiroid otoimmunitésıyla ilgili veriler çelişkilidir. Bazı yazarlar İFN'nin kesilmesinden birkaç ay sonra otoimmun tiroid hastalığının tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Bazı yazarlar da interferon tedavisinin sonlanmasından 6 ay sonra tiroid otoimmunitésinde kısmi reversibilité olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16,18</sup> Yapılan bir çalışmada İFN ile ortaya çıkan tiroiditin esas olarak anti-Tg pozitifliğiyle karakterize olduğu, anti-TPO düzeylerinin ise düşük bulunduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Tiroid oto- antikör düzeylerinin alta yatan otoimmun sürecin ağırlığını yansıttığı kavramına uygun olarak bizde yaptığımız çalışmada 12 hastamızda anti-Tg ve 11 hastamızda anti-TPO antikörlerini yüksek saptadık. Bunların

beşinde hem anti TPO hem de anti TG pozitif. Bu hastaların çoğunun kadın olması nedeniyle (14/18), kadın hastalarda kronik C hepatiti ile tiroid otoimmunitésinin varoluşu arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki kurulabilir. Anti-Tg antikörleri yüksek olan tüm hastalarımızda subklinik veya klinik düzeyde TD'u mevcuttu. Anti-Tg titresinde belirgin artış sonucuna dayanarak, İFN'nin tiroid disfonksiyonuna tiroglobülin üzerinden sebep olduğu düşüncesindeyiz. 4erkek hastamızda anti-TPO pozitif olmasına rağmen bu hastalarda TD'u gelişmedi. Çalışmamızda anti-TPO'nun TD'u gelişmesinde bağımsız bir prediktör olamayacağı söylenebilir.

Sonuç olarak peg-IFN alfa 2a veya 2b + ribavirin kombinasyon tedavisi alan kronik C hepatitli hastalarının tiroid otoimmunitésini açısından belirli periyotlarla izlenmesini, otoantikörleri pozitif ve/veya pozitifleşen hastalarda tiroid disfonksiyonu açısından klinik ve laboratuvar olarak sıkı takip edilmesini önermekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Branch AD, Seef LB. Hepatitis C: State of the art the millennium (oart1). Semin Liver Dis 2000; 20 iii:456-61.
2. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. Clin Persp Gastroenterol 2002;5:91-9.
3. Poynard T, Mercein P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:1426-32.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Eng Med 1998;339:1485-92.
5. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alfa therapy. Science 1998; 282:103-7
6. Gale MS, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural %5 a protein. Virology 1997; 230:217-27.
7. Koh LK, Greenspan FS, YEO PP. Interferon-alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid 1997;7:891-6.
8. Kakzaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alfa induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. J Hepatol 1999;30:794-800.
9. Ming-Chia H, Ming-Lung Y, Wang-long C, et al. Virologic factors related to interferon alfa induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis. CJE Endocrinol 2000;142:431-7.

10. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Interferon related thyroid autoimmunity and long term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Digest Liver Dis* 2001; 33:247-53.
11. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:624-30.
12. Wieslaw Kryczka E, Brojer A, Kowalska A. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2001;7:221-5.
13. Vial T, Descotes J. Immune-mediated side effects of cytokines humans. *Toxicology* 1995;105:31-57.
14. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, et al. HLA antigens in patients with interferon alfa induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;3:794-800.
15. Koh L, Greenspan FS, Yeo PPB. Interferon alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997;7:891-6.
16. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzales-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon alfa therapy. *Clin Endocrinol* 1996;44:635-42.
17. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon alfa therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44:110-4.
18. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997;26:206-10.
19. Shuppert F, Rambusch E, Kirchner H, et al. Patients treated with interferon alfa, interferon beta,interleukin-2 have a different thyroid autoantibody pattern than patients suffering from endogenous autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1997; 7:837-41.
20. Leblebicioglu H. Kronik hepatit C'de güncel tedavi. *Ankem Derg* 2006; 20:208-12.
21. Gedik H., Uludağ A., Yahyaoglu M., Müderrisoğlu C., Fincancı M. Kronik hepatit C tedavisinde ribavirin ile birlikte kullanılmakta olan klasik interferon veya pegile interferonun etkinliği ve ilaca bağlı yan etkileri açısından karşılaştırılması. *Nobel Med* 2008;4:19-25