

Kronik Hepatit B Hastalarında Mono/Kombine Tedavi Süresince Hematolojik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Gülden ESER KARLIDAĞ^{a1}, Mehmet ÖZDEN²

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, kronik hepatit B (KHB) hastalarında mono/kombine tedavi şeklinde uygulanan pegileinterferon ve pegileinterferon+lamivudin tedavisi süresince ortaya çıkan hematolojik yan etkilerin araştırılması amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada KHB tanısı alan toplam 54 hasta dört tedavi grubuna ayrıldı: Grup 1'deki hastalara pegileinterferon-alfa 2a; grup 2'ye pegileinterferon-alfa 2a ve lamivudin; grup 3'e pegileinterferon-alfa 2b ve grup 4'e pegileinterferon-alfa 2b ve lamivudin tedavisi uygulandı. Hastalar tedavinin 12, 24 ve 48. haftalarında ortaya çıkan hematolojik yan etkiler (anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni), açısından değerlendirildi.

Bulgular: Anemi ve lökopeni sıklığı değerlendirildiğinde gruplar arasında tedavinin 12, 24 ve 48. haftalardaki takiplerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Trombositopeni sıklığı açısından 12. haftadaki takipler de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, 24 ve 48. haftada trombositopeni sıklığı grup 2'de ile grup 1'de arasında, grup 2'de daha yüksek olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Buna karşın 24 ve 48. haftada diğer gruplar arasında trombositopeni açısından farklılık görülmedi. Nötropeni sıklığı ise 12, 24 ve 48. haftalardaki değerlendirmeler de grup 2 ile grup 3 arasında, grup 2'de daha yüksek olmak üzere istatistiksel açıdan farklı idi. Diğer gruplar arasında arasında trombositopeni ve nötropeni oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Kombine tedavi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen monoterapi grubuna kıyasla hematolojik yan etki oranları daha yüksekti. Bu gruplarda interferon ve lamivudin hematopoetik sisteme tek başlarına olduğundan daha toksik olduğunu saptadık. Bu konuda vaka sayısının daha fazla olduğu ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Pegileinterferon, Hematolojik yan etki.

ABSTRACT

The Evaluation of Hematologic Side Effects During Mono/Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients

Objective : In this study, we aimed to search the occurrence of hematologic side effect during monotherapy or combination therapy of pegyleinterferon and pegyleinterferon + lamivudin treatment in chronic hepatitis B (CHB) patients.

Materyal and Methods: In this study, a total of 54 patients with a diagnosis of CHB were grouped into four treatment groups: Patients in Group 1 received pegylated interferon-alpha 2a; patients in Group 2 received pegylated interferon-alpha 2a + lamivudine; patients in Group 3 received pegylated interferon-alpha 2b, and patients in Group 4 received pegylated interferon-alpha 2b + lamivudine treatment. Patients were examined for hematologic side effects at the 12th, 24th, and 48th weeks of treatment.

Results: There was no statistically significant difference among groups in the frequency of anemia and leucopenia during 12th, 24th, and 48th weeks of treatment. There was also no statistically significant difference among groups in the frequency of thrombocytopenia in 12th weeks treatment. On the other hand, there was statistically significant difference between group 1 and 2 (group 2 had higher results) in the frequency of thrombocytopenia. Besides, the frequency of neutropenia was statistically different between group 2 and 3 (group 2 had higher results). There was no statistically difference among other groups in the frequency of thrombocytopenia and neutropenia.

Conclusion: There was no statistically significant difference among groups having combination therapy however they had higher rates of hematologic side effects, compared to monotherapy groups. In the groups, interferon and lamivudin combination therapy was toxic to hematologic system, compared to their monotherapy. More studies need to be done to support our conclusion.

Key Words: Chronic hepatitis B, Pegyleinterferon, Hematologic side effects.

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum, KHB enfeksiyonu tedavisinin önemini gün geçtikçe daha da

arttırmakta; etkin ve güvenilir tedavi arayışları hızla devam etmektedir (1). Kronik hepatit B ve C enfeksiyonunun tedavisinde bir dönem konvansiyonel interferonlar kullanılmakla birlikte interferon- α 2'nin (INF- α 2)

^a Yazışma Adresi: Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

e-mail: guldeneserk@hotmail.com

Tel: 0 424 2381000

yarılanma ömrünün uzatılması, tedavi etkinliğinin artırılması ve yan etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla yeni jenerasyon interferon olarak bilinen pegileinterferonlar (PEG-INF) üretilmiştir. PEG-INF'ler güncel tedavi seçeneklerinden biridir. Pegilasyonun amacı, molekülün intrinsek aktivitesini değiştirmeksizin, terapötik proteinlerin istenen farmakolojik özelliklerini güçlendirmektir.

Tedavi süresince sistemik olarak ateş, titreme kas ağrısı, bulantı, kusma, güçsüzlük gibi grip benzeri yan etkilere; anksiyete, depresyon, iritabilite ve uykusuzluk gibi depresyon ve ilişkili semptomlara; nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir (2,3). KHB'de interferon dışında onaylanmış tedavilerden biri olan lamivudin bir nükleozid analogudur. Lamivudin iyi tolere edilen ve yapılan randomize çalışmalarda plaseboya yakın yan etkileri olduğu bildirilen bir ilaçtır (4,5). Lamivudin tedavisinde diğer nükleozid analoglarında olduğu gibi benzer sıklıkta rebound viremi ve ilaca karşı direnç gibi birkaç problemle karşılaşmaktadır. Fakat ilaç toksisitesi gibi major bir yan etki ile karşılaşmadığı belirtilmiştir (6).

Çalışmamızın amacı, kronik hepatit B hastalarında monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanan pegileinterferon ve pegileinterferon+lamivudin tedavisinde ortaya çıkan hematolojik yan etkilerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma, Mart 2006 ile Aralık 2008 tarihleri arasında prospektif olarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda kronik hepatit B tanısı konulup tedavi başlanan hastalarda yapıldı. Bu hastalarda ilaç kullanım süresince ve sonrasında ortaya çıkan hematolojik yan etkiler değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan klinik ve laboratuvar muayeneleri öncesinde yazılı bilgilendirme formu ile olur ve çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastalar tedavi başlanmadan önce rutin olarak bakılan hematopoetik sistem parametreleri (nötrofil, lökosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri) değerlendirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri;

1. Hemoglobin değeri kadınlarda 12 gr/dl, erkeklerde 13 gr/dl'den düşük olması
2. Kan lökosit miktarı 3000 mm^3 'den,
3. Nötrofil sayısının 500 mm^3 'den küçük olması,
4. Trombosit sayısının 100000 mm^3 'den küçük olması, idi.

Çalışma grupları

Hastalar uygulanan tedaviye göre dört gruba ayrıldı. Tüm gruplarda tedavi süresi 48 hafta olarak planlandı. Tedavinin yan etkileri herbir grup için ayrı ayrı değerlendirildi.

Grup 1 (Pegileinterferon-alfa 2a): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince $180 \mu\text{g/kg}$ haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2a (PEG-INF- $\alpha 2a$) (PEGASYS[®], Roche, Basel, Switzerland) ile tedavi edilen grup.

Grup 2 (Pegileinterferon-alfa 2a ve Lamivudin): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince $180 \mu\text{g/kg}$ haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2a (PEG-INF- $\alpha 2a$) (PEGASYS[®], Roche, Basel, Switzerland) ve 100 mg/günde tek doz Lamivudin (Zeffix[®], GlaxoSmithKline Ltd) kombinasyonu ile tedavi edilen grup.

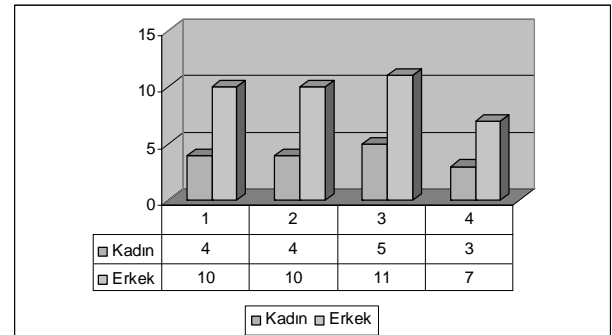
Grup 3 (Pegileinterferon-alfa 2b): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince $1.5 \mu\text{g/kg}$ haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2b (PEG-INF- $\alpha 2b$) (Pegintron[®], Schering-Plough Corporation, Austria) ile tedavi edilen grup.

Grup 4 (Pegileinterferon-alfa 2b ve Lamivudin): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince $1.5 \mu\text{g/kg}$ haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2b (PEG-INF- $\alpha 2b$) (Pegintron[®], Schering-Plough Corporation, Austria) ve 100 mg/günde tek doz Lamivudin (Zeffix[®], GlaxoSmithKline Ltd) kombinasyonu ile tedavi edilen grup.

İstatistiksel analizler SPSS 12.0 programı (SPSS Inc, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışma gruplarının verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Student's t-testi, hastalık sürelerinin karşılaştırılmasında ise Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey B testi kullanıldı. Klinik semptomların gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 54 hastanın 16'sı kadın 38'i erkekti. Tedavi alan hastalardaki cinsiyet dağılımları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı

Gruplardaki kadın/erkek dağılımları benzerdi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık yoktu.

Tedavi uygulanan dört gruptaki tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda gelişen anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni gibi hematolojik yan etkiler tablo 1'de özetlenmiştir. Anemi ve lökopeni sıklığı değerlendirildiğinde gruplar arasında tedavinin 12., 24. ve 48. haftalardaki takiplerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Benzer şekilde 24. haftada nötropeni sıklığı en fazla %57.1 ile grup 2'de, %12,5 ile en az oranda grup 3'de olduğu görüldü ($p<0.02$). Tedavinin 48. haftasındaki takiplerinde 12. ve 24. haftalarda olduğu gibi en fazla nötropeni grup 2'de (%57.1) iken grup 3'de hiç nötropeni izlenmedi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Trombositopeni nedeniyle grup 1'de 2 (%14.2) hastada, grup 2'de 2 (%14.2) hastada, grup 3'de 4 (%25) hastada ve grup 4'de 2 (%20) hastada doz azal-

Tablo 1. Tedavi uygulanan hastaların hematolojik parametreleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)
Anemi				
0.gün	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
12.hafta	2 (%14.3)	2 (%14.3)	2 (%12.5)	0 (%0)
24.hafta	0 (%0)	2 (%14.3)	0 (%0)	2 (%20)
48.hafta	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%20)
Lökopeni				
0.gün	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
12.hafta	6 (%42.9)	8 (%57.1)	4 (%25)	6 (%60)
24.hafta	4 (%28.6)	8 (%57.1)	4 (%25)	6 (%60)
48.hafta	4 (%28.6)	6 (%42.9)	4 (%25)	6 (%60)
Nötropeni				
0.gün	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
12.hafta	8 (%57.1)	10 (%71.4)	2 (%12.5)	4 (%40)
24.hafta	2 (%14.3)	8 (%57.1)	2 (%12.5)	4 (%40)
48.hafta	2 (%14.3)	8 (%57.1)	0 (%0)	2 (%20)
Trombositopeni				
0.gün	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
12.hafta	2 (%14.3)	8 (%57.1)	6 (%37.5)	4 (%40)
24.hafta	2 (%14.3)	10 (%71.4)	6 (%37.5)	2 (%20)
48.hafta	2 (%14.3)	8 (%57.1)	4 (%25)	2 (%20)

Trombositopeni sıklığı açısından 12. haftadaki takiplerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, 24. haftadaki takiplerde trombositopeni sıklığı % 71.4 ile en fazla grup 2'de, % 14.3 ile en az grup 1' de tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Tedavinin 48. haftasında trombositopeni sıklığı grup 2'de %57.1, grup 1'de %14.3 olarak saptandı ve iki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Buna karşın 24. ve 48. haftada diğer gruplar arasında trombositopeni açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Nötropeni sıklığı ise 12., 24. ve 48. haftalarda yapılan değerlendirmelerde grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel farklılık olduğu görüldü. Tedavinin 12. haftasında nötropeni sıklığı %71.4 oranı ile en fazla grup 2'de ve %12.5 oranı ile en az grup 3'de saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.008$).

tıldı. Fakat 54 hastanın hiçbirinde tedaviye ara vermesi gerektirecek düzeyde trombositopeni saptanmadı. Gruplar arasında nötropeni ve trombositopeni nedeniyle doz azaltımı ve tedaviye ara verme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

KHB infeksiyonlarında tedavinin asıl amacı HBsAg'i tamamen ortadan kaldırmak ve HBsAg serokonversiyonunu sağlamaktır (5). Serokonversiyon gelişmeyen hastalarda hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yaklaşık 60 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (7). Bu amaçla KHB infeksiyonu tedavisinde ruhsatlandırılmış INF- α ve lamuvidin yaklaşık olarak son üç dekattır klinikte kullanılmaktadır.

İnterferonun indüklediği anemi değişik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bunlar kemik iliğinde hematopoetik öncü hücre proliferasyonunun baskılan-

ması, eritroid öncü hücrelerde programlı hücre ölümünün aktivasyonu, immün hemolizin uyarılması ve renal fonksiyonun bozulmasıdır. Trombositopeni ve nötropeni ise doğrudan kemik iliği toksisitesine ve otoimmün reaksiyonların gelişimine bağlıdır. PEG-IFN tedavisi trombosit sayısında %10-50 azalmaya neden olmaktadır. Bu yan etki PEG-IFN'nin trombopoetin yapımını bloke etmesine ve trombositlerin kapillerde sekestrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Trombositopeni ortalama tedavinin 8. haftasında başlamakta ve tedavi kesildikten sonra ortalama 4 hafta sonra bazal değerlere dönmektedir. Standart IFN'ye göre PEG-IFN ile görülen yüksek nötropeni ve trombositopeni insidansı ilacın yarı ömrünün daha uzun olmasına bağlanmaktadır. İlacın yarı ömrünün uzun olması kemik iliğinin ilaca daha uzun süre maruz kalmasına neden olmaktadır (8).

KHB tedavisinde onaylanmış bir diğer ilaç olan lamivudin (nükleozid analogu) yaygın olarak 100-150 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Özellikle interferon ile birlikte kullanımlarında tedavi başarı oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir. PEG-IFN ve/veya lamivudin kullanımına bağlı oluşan yan etkileri irdeleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Lamivudine bağlı olarak yan etkiler genellikle ilacın kesilmesini veya doz değişimini gerektirecek ölçüde değildir. Hafif epigastrik rahatsızlık, diyare, parestezi iştahsızlık, bulantı-kusma, anemi ve lökopeni gibi bulgular nadiren bildirilmiştir (9).

Janssen ve ark. nın (10) çalışmasında PEG-IFN α -2b alan grupta nötropeni (<1500/mm³) %21, trombositopeni (<75000/mm³) % 17; PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda ise nötropeni, %26, trombositopeni %14 saptanmıştır. Von Zonneveld ve ark. (2) ise hematolojik yan etki sıklığını lökopeni (<3000/mm³) %42, nötropeni(<1500/mm³) %22, trombositopeni (<75000/mm³) %12 olarak saptanmışlar. PEG-IFN α -2b ve lamivudin kombinasyonu alan hasta grubunda yan etki sıklığı PEG-IFN α -2b monoterapi grubundan farklı bulunmamış, hastaların %23'ünde PEG-IFN α -2b dozu indirmiş ve bu doz indirimlerinin %52'si nötropeni, %10'u ise trombositopeni nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, her iki PEG-IFN molekülünde hematolojik yan etkileri benzer bulunmuş, anemi (<10gr/dl) ve nötropeni (<750/mm³) oranları PEG-IFN α -2b için %31 ve %22, PEG-IFN α -2a için ise %30 ve %27 olarak saptanmışlardır (11). Marcellin ve ark. (3) ise 48 hafta boyunca PEG-IFN α -2a alan grupta PEG-IFN α -2a + lamivudin alan grubu hematolojik yan etki nedeniyle doz modifikasyonu açısından karşılaştırmışlar, PEG-IFN α -2a alanlarda nötropeni nedeniyle %17 hastada,

trombositopeni nedeniyle %19 hastada, PEG-IFN α -2a + lamivudin alanlarda ise nötropeni nedeniyle %25 hastada, trombositopeni nedeniyle % 12 hastada doz indirimi gerektiğini belirtmişlerdir.

İnterferon tedavisi alan hastalarla yapılan çalışmalarda hematolojik sistem ile ilgili yan etkiler tedavinin özellikle ikinci ayı ile altıncı aylarında gözlemlenmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışma da interferon alan 158 hasta da hematolojik sistem ile ilgili yan etkiler araştırılmış, tedavinin 5. ayında %48 hastada trombositopeni ve lökopeni saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hematolojik yan etkiler tedavinin üçüncü ayı ile altıncı ayında daha yüksek oranda saptandı. Dinçer ve ark. (13) yapmış oldukları çalışma da IFN tedavisi sonucu gelişen hematolojik yan etkilerin interferon dozuyula ilişkili olduğunu ve kronik viral hepatit tipinin, yaşın ve cinsiyetin yan etki sıklığını değiştirmediğini saptamışlardır. Çalışmamızda kullanılan IFN dozunun aynı olması nedeniyle doz ile hematolojik yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine literatürle uyumlu olarak kadın ya da erkek cinsiyet arasında yan etki sıklığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2b tedavisi uygulanan gruplarda lökopeni, nötropeni, trombositopeni oranlarımız literatürle uyumluydu. Fakat PEG-IFN α -2a + lamivudin alan grup'da lökopeni, nötropeni, trombositopeni oranlarımız ve PEG-IFN α -2b + lamivudin alan grupta ise lökopeni ve nötropeni oranlarımız literatüre göre daha yüksek bulundu. Bu gruplarda interferon ve lamivudinin hematopoetik sisteme tek başlarına olduğundan daha toksik olduğunu saptadık. Doz azaltma oranlarımız ise PEG-IFN α -2a alan grupta nötropeni nedeniyle %28.5, trombositopeni nedeniyle %14.2, PEG-IFN α -2a+ lamivudin alan grupta nötropeni nedeniyle %28.5, trombositopeni nedeniyle %14.2, PEG-IFN α -2b alan grupta nötropeni nedeniyle %0, trombositopeni nedeniyle %25, PEG-IFN α -2b + lamivudin alan grupta nötropeni nedeniyle %20, trombositopeni nedeniyle %20 idi ve bu bulgular literatürdeki oranlara benzerlik gösteriyordu.

Sonuç olarak, kombine tedavi alan gruplarda monoterapi gruplarına göre hematolojik yan etki oranları daha yüksekti, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnterferon ve lamivudinin birlikte kullanıldığı kombine tedavi gruplarında bu ilaçların hematopoetik sistem üzerine tek başlarına olduğundan daha toksik olduğunu saptadık. Bu konuda daha geniş vaka serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Das A, Wong RCK. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 85-93
2. Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094.
3. Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, et. al. The safety of pegylated interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1163-1171.
4. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-1217.
5. Severini A, Liu XY, Wilson JS, Tyrrell DL. Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by (-)-beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1430-1435.
6. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP, Cohen SH, Pollard RB. Treatments for hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1353-1362.
7. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Review article: Nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1211-1230.
8. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-174.
9. Dietrich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 533-541.
10. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1657-1661.
11. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
12. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Final results of the phase 3b IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIb study. Presented at the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Milan, April 23-27, 2008.
13. Toccaceli F, Rosati S, Scuderi M, Iacomi F, Picconi R, Laghi V. Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1748-1752.
14. Dinçer D, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik parametrelere etkisi. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3: 172-174.

Gönderilme Tarihi: 23.04.2011