

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
PEGİLEİNERFERON/LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN İŞİTME
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ VE EŞLİK EDEN DİĞER
YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta kıymetli tez hocam sayın Doç. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ'a, her zaman her konuda bizlere klavuzluk eden hem Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji alanında hem de genel hekimlik ve insanlık adına çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız çok değerli hocam Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ'a, bizleri iyi birer uzman olarak yetiştirmek için tüm emeğini ve zamanını harcayan hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKBULUT'a, Prof. Dr. Ahmet KALKAN'a, Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e, Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN'e, asistanlığım sırasında desteğini esirgemeyen, tezimin Odyolojik test ve değerlendirmelerini yapan eşim Doç. Dr. Turgut KARLIDAĞ'a ve tüm KBB asistanlarına, tezimin istatistiğinin yapılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, asistanlığım boyunca her konuda yardımını esirgemeyen canım arkadaşım Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a,

Acı, tatlı birçok hatıraları paylaştığımız asistanlık arkadaşlarım Dr. Pınar YÜCE, Dr. Erol SEVİM, Dr. Nuran İNCİ, Dr. Mehmet ÇABALAK, Dr. Arzu ŞENOL, Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Dr. Şafak BALİN, Dr. Kürşat KARADABAN, Dr. Necmettin YILDIRIM, Dr. Meral ŞİMŞEK, Dr. Ayşe TATAR ve Dr. Yasemin ÇELİK'e,

Yoğun iş temposunu birlikte omuzladığımız, klinik sorumlu hemşiremiz Handan KILIÇ ve ekibine, hepsi birbirinden değerli ve onlarla çalıştığım için çok mutlu olduğum laboratuvar teknisyenlerimize, klinik personellerimize, klinik ve poliklinik sekreterlerimize ve özellikle tezimin yazımı kısmında beni anlayışla karşılayan kızım Irmak'a

Teşekkür ederim...

ÖZET

Bu çalışma, kronik hepatit B (KHB) hastalarında monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanan pegileinterferon ve pegileinterferon+lamivudin tedavisi süresince ortaya çıkan klinik yan etkiler ile bu tedavilerin işitme fonksiyonları üzerine olan etkisinin araştırılması amacıyla yapıldı. 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 çalışmaya başlamadan hemen önce ve çalışmanın 12., 24. ve 48. haftalarında ortaya çıkan sistemik (ateş, grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, aşırı uyku, uykusuzluk, kilo kaybı, libido azalması, saç dökülmesi, anksiyete, deliryum, intihar düşüncesi, nöbet), hematolojik, biyokimyasal, auditor yan etkiler (otalji, tinnitus, vertigo ve dengesizlik) ve işitme sistemi (standart ve yüksek frekans odyometri ile) değerlendirildi.

Tedavi uygulanan tüm hastalarda en sık görülen sistemik yan etkiler; grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı, saç dökülmesi olarak saptandı. Toplam tedavi süresince her bir sistemik yan etkinin görülme sıklığında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, gruplar tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarında toplam tedavi süresinden bağımsız değerlendirildiğinde ateş, iştahsızlık, uyku artışı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer sistemik yan etkiler açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı. Yan etki görülme sıklığında 12. haftaya göre 48. haftadaki takiplerde azalma eğilimi belirlendi. Uygun kriterlere göre tedavi yanıtı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Tüm tedavi gruplarında tedavi başlangıcındaki işitme eşiği ile 12., 24. ve 48. haftalardaki işitme eşikleri arasında ortalama 1-10 dB'lik yükselme saptandı. Fakat herbir grup için takip haftalarındaki bu yükselme, tedavi başlangıcındaki işitme eşiğine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. İşitme eşiklerinde en fazla yükselmenin, yüksek frekanslarda (10000, 12000 ve 16000 Hz) olduğu görüldü.

Tedaviye bağlı en sık karşılaşılan auditor yan etkiler, sırasıyla tinnitus, vertigo, denge bozukluğu ve otalji idi.

Sonuç olarak, her iki pegileformun birbirine ve kombinoterapinin monoterapiye hem sistemik, hematolojik yan etkiler hem de tedavi cevabı açısından üstünlüğü saptanmadı. Fakat kombine terapi alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen monoterapi grubuna kıyasla hematolojik yan etki oranları daha yüksekti. Tedavi uygulanan tüm gruplarda işitme eşiğindeki hafif bir yükselmenin olması ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PEG-IFN tedavisi uygulanan hastalarda işitme fonksiyonlarının moniterize edilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Pegileinterferon, İşitme kaybı, Yan etki.

**THE EVALUATION OF THE EFFECTS OF PEGILATED
INTERFERON/LAMIVUDIN TREATMENT ON AUDITORY FUNCTIONS AND
OTHER SIDE EFFECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS B**

ABSTRACT

This study was conducted to evaluate the effects of use of pegileinterferon monotherapy and combined pegilated interferon+lamivudin treatment on hearing functions in patients with chronic hepatitis B (CHB) and determine the side effects that occurred during the treatment period.

A total of 54 patients diagnosed with CHB infection was divided into 4 treatment groups: Pegilated interferon-alfa 2a was administered to patients in group 1, pegilated interferon-alfa 2a+lamivudin was given to group 2, group 3 patients received pegilated interferon-alfa 2b and group 4 had pegilated interferon-alfa 2b+lamivudin treatment. Patients were evaluated immediately before the start of the study and at 12th, 24th and 48th months after treatment for determining systemic side effects (fever, flu-like syndrome, myalgia, fatigue, arthralgia, headache, anorexia, nausea, diarrhea, cough, concentration disorder, excessive sleep or insomnia, weight loss, loss of libido, hair loss, anxiety, delirium, suicidal ideation, epilepsy), hematological, biochemical and auditory side effects (otalgia, tinnitus, vertigo and dizziness).

The most common systemic side effects found in all treated patients were flu-like syndrome, myalgia, fatigue, concentration disorder, weight loss, and hair loss. There was no significant difference between the groups in respect to the occurrence of individual side effects during the treatment period, however examining the groups independent of the total treatment time at 12th, 24th and 48th revealed no significantly increased detection of side effects except fever, anorexia, excessive sleep ($p<0.05$). The incidence of side effects had a tendency to decrease at 48th month when compared to 12th month follow up. There was no statistically significant difference between groups in respect to treatment responses evaluated by appropriate criteria. An average of 1-10 dB hearing threshold increase was determined at 12th, 24th and 48th months in all treatment groups

when compared to levels measured at the beginning of treatment. However, this rise for each group at the follow up was statistically not significant when compared to the hearing threshold measured at the beginning. The maximum increases at hearing thresholds were found to be in the high frequencies (10000, 12000 and 16000 Hz). The most frequently encountered side effects due to treatment were tinnitus, vertigo and balance disorder, respectively.

In conclusion, we did not find any superiority of pegileforms to each other and similarly, we found no advantage of combined treatment over monotherapy in respect to systemic and hematological side effects as well as treatment outcomes. Although there was no statistically significant difference, hematological side effects were slightly more common in combined treatment group compared to monotherapy arm. We suggest that in all treatment groups slight increases in hearing threshold, (despite not statistically significant) implicated usefulness to monitor the auditory functions in patients using PEG-IFN.

Key words: Chronic hepatitis B, Pegylated interferon, Hearing loss, Side effects.

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|---|-------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLO LİSTESİ | x |
| ŞEKİL LİSTESİ | xi |
| KISALTMALAR LİSTESİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Hepatit B Enfeksiyonu | 5 |
| 1.2. Hepatit B Virusu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi | 6 |
| 1.2.1. Türkiye’de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi | 9 |
| 1.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik | 11 |
| 1.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları | 11 |
| 1.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları | 12 |
| 1.4. Tanı | 15 |
| 1.4.1. Serolojik Tanı | 15 |
| 1.4.2. Moleküler tanı yöntemleri | 16 |
| 1.4.3. Tedavi etkinliğinin izlenmesi | 17 |
| 1.4.4. Mutant virusun tanısı | 17 |
| 1.4.5. Antiviral ilaç direncinin saptanması | 17 |
| 1.5. Kronik Hepatit B’nin Güncel Tedavisi | 18 |
| 1.5.1. Tedavi seçenekleri | 19 |
| 1.5.2. Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri | 19 |
| 1.6. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferonlar | 21 |
| 1.6.1. Pegile İnterferon Alfa 2a (PEG-IFN α -2a) | 21 |
| 1.6.2. Pegile İnterferon Alfa 2b (PEG-IFN α -2b) | 22 |
| 1.7. Kronik Hepatit B Tedavisinde Nükleozid Analogları | 24 |
| 1. 7. 1. Lamivudin | 25 |
| 1.8. Odyometri | 27 |

| | |
|---|----|
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 29 |
| 2.1. Hastalar ve Çalışma Planı | 29 |
| 2.2. Çalışma Grupları | 30 |
| 2.3. İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi | 32 |
| 2.3.1. Saf Ses Odyometri | 32 |
| 2.3.2. İmpedans Odyometri | 32 |
| 2.4. İstatistik | 32 |
| 3. BULGULAR | 34 |
| 3.1. Sistemik Yanetkilerin Dağılımı | 35 |
| 3.2. İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi | 42 |
| 3.2.1. Saf Ses Odiyometri Değerleri | 42 |
| 3.2.2. İmpedans Odyometri Değerleri | 49 |
| 3.3. İşitme Dışında Diğer Audituar Yanetkiler | 50 |
| 4. TARTIŞMA | 52 |
| 5. KAYNAKLAR | 63 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 72 |

TABLO LİSTESİ

| | SAYFA |
|--|--------------|
| Tablo 1 : Dünya’da HBV endemisite bölgeleri. | 8 |
| Tablo 2 : İnfeksiyonun farklı dönemleri boyunca hepatit B virusunun serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumları. | 17 |
| Tablo 3 : Kr. Hepatit B enfeksiyonunun güncel tedavisi | 20 |
| Tablo 4 : İnterferon tedavisi alanlarda tedaviye yanıt tanımlamaları | 32 |
| Tablo 5 : Tedavi uygulanan hastalarda sistemik yan etkiler | 45 |
| Tablo 6 : Tedavi uygulanan hastaların hematolojik parametreleri | 39 |
| Tablo 7 : Tedavi uygulanan hastalarda doz azaltma ve tedaviye ara verme nedenleri | 40 |
| Tablo 8 : Tüm çalışma gruplarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi | 42 |
| Tablo 9 : Pegileinterferon-alfa 2a (Grup1) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri | 44 |
| Tablo 10 : Pegileinterferon-alfa 2a ve Lamivudin (Grup 2) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcı ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri | 45 |
| Tablo 11 : Pegileinterferon-alfa 2b (Grup 3) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri | 47 |
| Tablo 12 : Pegileinterferon-alfa 2b ve Lamivudin birlikte (Grup 4) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri. | 48 |
| Tablo 13 : Tedavi uygulanan hastalarda auditor sistem ile ilgili yan etkiler | 52 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | SAYFA |
|--|--------------|
| Şekil 1 : Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı. | 33 |
| Şekil 2 : Çalışma gruplarındaki HBeAg (-) ve HBeAg (+)'lik dağılımı | 33 |
| Şekil 3 : Tedavi uygulanan hastalarda doz azaltımı gerektirecek nötropeni ve trombositopeninin gruplar arasındaki dağılımı. | 40 |
| Şekil 4 : Çalışma gruplarındaki toplam 54 hastanın tedavi yanıtları | 42 |

KISALTMALAR LİSTESİ

- HAV:** Hepatit A virüsü
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HDV: Hepatit D virüsü
HEV: Hepatit E virüsü
HFV: Hepatit F virüsü
HGV: Hepatit G virüsü
SENV: SEN virüsü
TTV: Transfüzyon transmitted virüs
HIV: Human İmmunodeficiency Virüs
HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HbcAg: Hepatit B kor antijeni
HbeAg: Hepatit B e antijeni
Anti-HBs: Hepatit B virüs yüzey antikoru
Anti-HBe: Hepatit B virüs e antikoru
Anti-HBc IgG: Hepatit B virüs kor IgG antikoru
Anti-HBc IgM: Hepatit B virüs kor IgM antikoru
Anti-HCV: Hepatit C virüs antikoru
Anti-HDV: Hepatit D virüs antikoru
Anti-HEV: Hepatit E virüs antikoru
KHB: Kronik Hepatit B
KHC: Kronik Hepatit C
HBV DNA: Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit
IFN: İnterferon
PEG: Pegile
PEG-IFN: Pegileinterferon
HCC: Hepatosellüler karsinom
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ALT: Alanin amino transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

AST: Aspartat amino transferaz

GGT: Gama glutamil transferaz

WHO: Dünya sağlık örgütü

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EASL: The European Association for Study of the Liver

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olup hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur. HBV, dünyada en yaygın bulunan enfeksiyöz patojenlerden biridir ve çoğu gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlar olmak üzere yaklaşık 400 milyon kişide kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir (1). Kronik Hepatit B (KHB) prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde büyük oranda değişkenlik göstermektedir. Güneydoğu Asya, Afrika, Pasifik Adaları ve Kuzey Kutbu'nda epidemik prevalansın en yüksek olduğu bölgeler olup prevalans %8'in üstüne çıkmaktadır (2). Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %3.9 ile %12.5 arasındadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde, özellikle Diyarbakır'dan %10'un üzerindeki değerler bildirilmektedir (3).

KHB enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm dünyada en yaygın görülen kanserlerden biri olan hepatoselüler kanserlerin etiyolojisinin %75'inden HBV'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (4,5). KHB enfeksiyonunun doğrudan sonucu olarak karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom ile sonuçlanan karaciğer hasarı, sonunda ölüme neden olmaktadır. Bu durum, KHB enfeksiyonu tedavisinin önemini gün geçtikçe daha da arttırmakta; etkin ve güvenilir tedavi arayışları hızla devam etmektedir.

KHB tedavisinde her geçen gün yeni yeni ilaçlar denense de, interferonlar halen temel ilaç olma özelliğini korumaktadır. KHB'de kullanılan tedaviler temel olarak iki gruba ayrılabilir: İmmunmodulator ve antiviral etki mekanizmasına sahip interferonlar ile nükleozid/nükleotid analogları gibi antiviral ajanlardır. Günümüzde, KHB tedavisi hakkında farklı kuruluşlar tarafından yayınlanmış çeşitli tedavi modaliteleri bulunmaktadır. Alfa, beta, gama alt grupları olan interferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma sisteminin bir parçasını oluşturmaktadır. İnterferonlar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlere bağlanarak antiviral ve immunomodulator görevi başlatırlar. Makrofajlar, naturel killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüs ile enfekte hücrelerin eliminasyonunu sağlamaktadır (6,7). INF α tedavisinin amaçları, tedavi süresince viral

replikasyonu doğrudan inhibe etmek ve kalıcı yanıt elde etmek amacıyla HBV ile enfekte hepatositlerle savaşması ve onları ortadan kaldırması için konağın immun yanıtını uyarmaktır. Ayrıca nonenfekte hücreler de enfeksiyondan korunur (6).

Konvansiyonel INF $\alpha 2$, geçtiğimiz on yıl süresince Hepatit B ve C tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu interferona verilen yanıt genel olarak kararlı olsa da, başlıca farmakokinetik profili nedeniyle etkinliği sınırlıdır. Yarı ömrünün 4-16 saat gibi kısa olması, 24 saat sonra vücutta çok az miktarda kalması veya tamamen atılması nedeniyle serumda etkili terapötik doza ulaşması için haftada üç kez uygulama gerekliliği gibi dezavantajlara sahiptir. Bununla birlikte bu doz rejimlerinde bile serum konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar olur. INF $\alpha 2$ serum konsantrasyonunda tepe düzeylere ulaştığında grip benzeri semptomlar gözlenmekte, bu durum INF $\alpha 2$ ile ilişkili olan ve tolerabiliteyi zayıflatan yan etkilerin yüksek sıklıkta gözlenmesine neden olabilmektedir (8,9).

INF $\alpha 2$ tedavisi yaygın olarak grip benzeri sendrom, hematolojik, infeksiyöz, otoimmun, intestinal, oftalmik ve psikiyatrik problemler gibi yan etkilere neden olmaktadır. Ancak işitme sistemi üzerine olan istenmeyen yan etkileri ise nadirdir (10-13). Cadoni ve arkadaşları (14), INF tedavisi esnasında ani işitme kaybı oluştuğunu rapor etmişlerdir. Kanda ve arkadaşları (12), INF $\alpha 2a$ tedavisi uygulanmış 49 hastanın işitme fonksiyonlarını retrospektif olarak değerlendirmiş ve üç hastada ani işitme kaybı meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca hastaların % 45'inde işitme sisteminin etkilendiğini (işitme kaybı, tinnitus veya herikisi birlikte) ve % 37'sinde sensorinöral işitme kaybının oluştuğunu (sıklıkla 8 kHz frekansında), tedavinin kesilmesinden 7-14 gün sonra hastaların tamamında işitmenin düzeldiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada INF $\alpha 2b$ uygulanan 26 hastanın hiçbirinde işitme kaybı olmadığı rapor edilmiştir (15). INF $\alpha 2$ 'nin yarılanma ömrünün uzatılması, tedavi etkinliğinin artırılması ve istenmeyen yan etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla yeni jenerasyon interferon olarak bilinen pegileinterferonlar üretilmiştir.

Pegilasyonun amacı, molekülün intrinsek aktivitesini değiştirmeksizin, terapötik proteinlerin istenen farmakolojik özelliklerini güçlendirmektir. Pegilasyonun, azalmış renal klirensle bağlı olarak ana molekülün yarı ömrünün artması ve proteolize karşı

korumanın güçlenmesi gibi birçok avantajı vardır (16). Ayrıca artmış *invivo* aktivite, azalmış immunojenite ve antijenite, artmış fizyolojik ve kimyasal stabilite, plazma konsantrasyonlarında daha az dalgalanma, haftada bir kez uygulama, hastanın tedaviye uyumunun ve yaşam kalitesinde artma gibi avantajlara sahiptir (9).

Günümüzde pegileinterferonlar(PEG-IFN) hepatit B ve C tedavisinde monoterapi veya kombine tedavi şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır (17-19). Yukarıda da belirtildiği gibi konvansiyonel interferonlara göre birçok avantaja sahip olmasına karşın yine hiç de azımsanmayacak istenmeyen yan etkilere sahiptir. 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 (20,21). Bununla birlikte, tinnitus ve işitme kaybı gibi standart interferonlarda görülen yan etkiler iyi bilinmesine rağmen, pegileinterferon kullanımının işitme sistemi üzerindeki etkileri çok iyi bilinmektedir. Literatürde kronik hepatit C'li hastalarda pegileinterferon/ribavarin kombine kullanımına bağlı ani işitme kaybı gelişen birkaç vaka rapor edilmiştir (20,21). Forman ve arkadaşları (20), PEG-INF kullanımına bağlı altı vakada standart odiyometride ani sensorinöral işitme kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda standart odiyometri frekansları dışında yüksek frekanslarda da işitme kaybı olup olmadığına bakılmamıştır. Bu hastalarda oluşan ani sensorinöral işitme kaybı mekanizmalarının direkt ototoksisite, otoimmunité ve hematolojik değişiklikler sonucu olabileceği ileri sürülmüştür.

KHB'de interferon dışında onaylanmış tedavilerden biri olan lamivudin bir nükleozid analogudur. Lamivudin sitozin ile rakabete girer, hepadnavirus revers transkriptaz ve DNA polimeraz aktivitesini sonlandırarak virus replikasyonunu inhibe eder (22). Lamivudinin, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif olan hastalarda HBV DNA düzeylerini düşürdüğü, serum transaminazlarını normalleştirdiği ve histolojik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca HBeAg pozitif hastalarda beş yıllık tedavi ile %50 oranında serokonversiyon olabileceği bildirilmiştir (23,24). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada, 12 ay süresince 100mg/gün lamivudin kullanan hastalarda HBeAg serokonversiyonu %16-%17 oranında geliştiği, plasebo kullanan grupta ise %4-

%6 oranında geliştiđi bildirilmiřtir. Serokonversiyon oranının dūřuk olmasına rađmen, plaseboya gōre lamivudin grubunda hastaların %44'ünde HBV DNA tespit edilemeyecek düzeyde dūřuk olduđu, plasebo grubunda ise hastaların %16'sında HBV DNA tespit edilemeyecek düzeyde dūřuk olduđu bildirilmiřtir. Aynı alıřmada ALT düzeyinin %41 hastada normalleřtiđi, plasebo grubunda ise %7'sinde normalleřtiđi gōsterilmiřtir (25,26).

Lamivudin iyi tolere edilen ve yapılan randomize çalışmalarda plaseboya yakın yan etkileri olduğu bildirilen bir ilaçtır (27). Lamivudin tedavisinde diğer nūkleozid analoglarında olduğu gibi benzer sıklıkta rebound viremi ve ilaca karşı direnç gibi birkaç problemle karşılaşılmaktadır (28). Fakat ilaç toksisitesi gibi major bir yan etki ile karşılaşılmadığı belirtilmiştir. Lamivudin kesildikten sonra transaminaz seviyesinde yūkselme olduğu rapor edilmiştir (27). Monoterapi şeklinde lamivudine kullanımına bağlı işitme kaybı rapor edilmemesine karşın, diğer nūkleozid analogları ile birlikte kullanımına bağlı işitme kaybı olduğuna dair birkaç vaka rapor edilmiştir (29,30).

Literatūrde, KHB hastalarında geçmiřte uygulanan bir tedavi alternatifi olan interferon $\alpha 2$ 'nin iřitme fonksiyonları üzerine olan etkileri arařtırılmasına karřın, yeni jenerasyon interferon olan pegileinterferon 2α 'nın ve lamivudinin iřitme fonksiyonları üzerine olan etkilerini tūm tedavi sūresince periyodik olarak deđerlendiren çalıřma bulunmamaktadır. Ayrıca konvansiyonel interferon veya pegileinterferon tedavisi uygulanmıř hastalarda hem normal konuřma frekansları olan standart odiyometri frekanslarındaki (258 kHz - 8000 kHz) hem de yūksel odyometri frekanstaki (10000 kHz - 16000 kHz) iřitme dūzeylerinin deđerlendirildiđi çalıřmalar literatūrde bulunmamaktadır.

Bu alıřma, kronik hepatit B hastalarında monoterapi veya kombine tedavi řeklinde uygulanan pegileinterferon ve pegileinterferon+lamivudinin tedavisi sūresince hem standart hem de yūksel frekanslarda iřitme fonksiyonları üzerine olan etkisi ile birlikte eřlik eden diđer yan etkilerin deđerlendirilmesi amacıyla planlandı.

1.1. Hepatit B Enfeksiyonu

Karaciğer parankiminde enflamasyonla seyreden hastalık tablosuna hepatit denilmektedir. Hepatitin nedeni bakteriyel, fungal, paraziter, viral, toksik ya da otoimmün olabilir. Viral sebepler içinde hepatotrop virusların oluşturduğu hepatit tablosunun ciddiyeti nedeni ile ön planda yer alırlar (31). HAV, HBV, HCV, HDV ve HEV'nu takiben yeni viruslar izole edilmiştir; Hepatit F Virüsü (HFV), Hepatit G/GB Virüsü (HGV), Transfusion Transmitted Virüs (TTV) ile TTV varyantları SANBAN, YANBAN virüsleri ve TTV benzeri mini virüs (TLMV), en son olarak da SEN virüsü (SENV) izole edilmiştir (32).

HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve HCC'un en önemli etkenlerinden birisidir. Her yıl dünyada yaklaşık 1.000.000 kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Yaşam şartlarında ve HBV enfeksiyonlarının tanısında iyileşme olmasına, toplu aşılama programlarına rağmen HBV enfeksiyonları gerek Dünya'da gerekse ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Bu durumun bir süre daha böyle devam edeceği görülmektedir (33).

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı uygulamasından sonra, sarılık ortaya çıktığı saptanmış. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış, II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur. 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'ta özürlü çocuklar üzerinde yürütülen bir çalışmada Krugman ve arkadaşları epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (34).

HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avustralya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını

almıştır. HBV enfeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiştir. Daha sonraki yıllarda çeşitli çalışmalarda virüsün genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (35). 1971'de Krugman HBsAg pozitif serumların aşı olabileceğini göstermiştir. 1972'de "e antijeni" tanımlanmış, 1979'da HBV ait Deoksiribonükleik asitin (DNA) nükleotid dizisi çıkarılmıştır. Sonraki yıllarda virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmıştır (36).

1.2. Hepatit B Virus Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 500 000-1 200 000 ölüme neden olan bir virustür. Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'na bağlı hastalıklar en önemli üç ölüm nedeninden biridir. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (37,38). Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (39).

HBV'nun dört ana bulaş yolu vardır:

1-Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan): Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (40).

2-Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile kronik enfekte olanlar, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar, çok eşliler de risk altındadır (9).

3-Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal): Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. Hepatit B virusu early antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Anne sütünde Hepatit B virusu yüzey antijeni (HBsAg) gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (40,41).

4-Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal): Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 1995'te bildirilen vakaların yaklaşık yarısı HBV bulaşı için riskli olacak bir temaslarının olmadığını belirtmiştir. Ancak gerçekte bunların yarısında riskli bir temas vardır. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükrük ve semedeki virus yükü serumdakinden azdır ancak tükrük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda enfeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğumda enfeksiyonu almadılarsa bile %40 olasılıkla ilk beş yıl içinde enfekte olabilirler (37,40,41).

Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %0.1-20 arasındadır (40,43).

Hepatit B virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı %0.1-2'dir. Ancak bu bölgelerdeki eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar'da, Yeni Zellanda Maorileri'nde, Avustralya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde enfeksiyon oranı yüksektir. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyon HBV enfeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder. Şöyle ki: Enfeksiyonu taşıyan infant oyun arkadaşına, ileride cinsel eşine ve eğer kadınsa doğuracağı çocuğuna enfeksiyonu geçirebilir (37,40).

Düşük endemisite bölgeleri olan Danimarka ve İngiltere'de enfeksiyonun başlıca bulaş yolu IV ilaç bağımlılığıdır. Buralarda akut enfeksiyonların üçte birinde geçiş yolu bulunamamaktadır (43). Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nun genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virusun baskın genotipi genotip A'dır (44).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir.

Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır ve yetişkinlerin %70'ten fazlası enfeksiyona karşı bağışiktir. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (Tablo 1) (37,40).

Tablo 1. Dünya'da HBV endemisite bölgeleri.

| Özellik | Yüksek endemisite | Orta endemisite | Düşük endemisite |
|-----------------------------|--|--|---|
| Kronik enfeksiyon oranı (%) | 5-20 | 2-5 | 0.1-2 |
| Bölgeler | Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika | Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu | ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda |
| Enfeksiyonun alındığı yaş | Perinatal, erken çocukluk dönemi | Çocukluk dönemi | Yetişkin yaş |
| Geçiş yolu | Maternal ve perinatal | Perkütan | Seksüel, perkütan |

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır (37,38,40). Hepatit B virusu deoksiribonükleik asit (HBV DNA) pozitifliği ile giden gizli HBV enfeksiyonuna ve izole olarak HBV kor antijenine karşı total anikorların (anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanılmaktadır. İngiltere ve ABD'nde izole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerin de önemli bir kısmında HBV DNA negatif tespit edilmiştir.

Gizli HBV enfeksiyonu daha önce HBV enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde %18 oranında, geçirmeyenlerde %8.1 oranında bulunmuştur (45,46).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992'den beri yeni doğanların aşılmasını önermektedir. Günümüzde 147 ülke yeni doğanları aşılamaktadır. Bu sayede yeni doğanlarda, infantlarda ve adolesanlarda HBV enfeksiyonu düşmektedir. Yine aşılarmaya bağlı olarak, sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastalarında da HBV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır. Sağlık alışanlarında insidans %9'dan %0.8'e inmiştir. Diyaliz ünitelerinde ise %3'ten %0.1'e düşmüştür.

Hepatit B virusu HCC'in %60-80 oranında nedenidir. HCC riski kronik HBV enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 100 kat fazladır. Enfeksiyonun alınması ile HCC gelişmesi arasında geçen zaman ortalama 30 yıldır. HCC insidansı coğrafi bölgelere ve etnik yapıya göre değişiklik gösterir.

1.2.1. Türkiye'de HBV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

HBV; akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit ve karaciğer kanserine neden olabilir. Ülkemizde 1972'den beri çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (4). Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir (47).

Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla %40.4, %16.7, %4 oranında tespit edilmiştir. Bununla birlikte ülkemizin pek çok yerinde hijyen koşullarından dolayı horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur (40,46).

Akut hepatit B'de fulminan yetmezlik %1'den az görülür. Ancak bu oran %0-6.1 arasında değişmektedir (48,49). Akut hepatit B'den sonra enfeksiyonun kronikleşme oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Birengel (48) kronikleşmeyi %5.2 oranında bulurken Leblebicioğlu ve ark. (50) bu oranı %10.6 bulmuştur ve akut hepatit B'li olgularda HBV genotipinin %100 oranında genotip D olduğunu belirtmişlerdir.

Kronik karaciğer hastalığı ve HCC'i olan hastalarda %6.3-90 oranında HBsAg pozitifliği vardır (51). KHB enfeksiyonu hastalarda ülkemizde baskın HBV genotipi genotip D'dir (44,52).

Kan ve kan ürünü alanlarda her alıcı için post transfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10,000'dir. Ülkemizde, kan donörlerinde HBV'nün aranması 1988 yılından beri yapılmaktadır. Post transfüzyon hepatitlerinde HBV'nün oranı %0.3-1.7'dir. Bu oranın %10 olduğunu belirten yayınlar da vardır (37,53,54). Kan donörlerindeki HBsAg pozitifliği yıllar içinde ve ülkemizin doğusundan batısına doğru gittikçe azalmaktadır. Donörlerdeki bu düşüşün nedeni olarak; HBV enfeksiyonu konusunda halkın bilinçlenmesi, alınan sağlık önlemleri, aşılamanın artması ve donörler içindeki askerlerin oranının düşmesi gösterilmektedir (55). Kızılay Kan Merkezlerine 1983-1998 arası başvuran sivil ve asker donörlerden alınan 5420125 ünite kanda HBsAg pozitifliği %5.1 oranında bulunmuştur (47).

Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır. HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur (40,56). En yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu 40-59 (%8.6) yaş arası görülmüştür. HBsAg pozitifliği anlamlı oranda erkeklerde daha yüksektir. Ülkemizde HBV yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) pozitifliği 19 yaş altı, 20-39 yaş arası, 40-59 yaş arası ve 60 yaş üstünde sırasıyla %24.4, 28.3, 36.1 ve 23.1 bulunmuştur. Bu pozitifliklerin sırasıyla %73, 54, 34 ve 45'i aşılamaya bağlıdır. Anti-HBs pozitifliği açısından kadın-erkek arasında fark yoktur. Bu sonuçlar ulusal aşılama programının başarısını göstermektedir (42). HBsAg ve anti-HBs oranının birlikte araştırıldığı çalışmada Kurt ve ark. (57), HBV enfeksiyonu seroprevalansını erkeklerde %30.1, kadınlarda %18.2 bulmuşlardır. En yüksek oran erkeklerde %65.3 ile 46-50 yaş arasında, kadınlarda %48.7 ile 51-55 yaş arasında tespit edilmiştir.

Ülkemizde risk grupları içinden HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır. Sağlık çalışanları, yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır (40). Yıldırım ve ark. (58), sağlık personellerinin karşılaştığı 44 riskli temasta kaynak kişilerden 10'unda HBsAg pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Girişimsel işlemler sırasında sağlık personeline HBV geçme olasılığı milyonda 2,400'dür (59). HBsAg pozitifliği sağlık çalışanlarında %1.9-15.6, anti-HBs

pozitifliği %11.4-56.0' dır. İzole anti-HBc total pozitifliği oranı ise %3.1-5.7 arasında belirtilmiştir (46,51).

1.3. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik

1.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olarak belirlenmiştir fakat çoğu vakada bu aralık 60-180 gündür. Hepatitin ortaya çıkması serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonradır (60).

Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virusun genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların %50'sinde sarılık görülür. Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makulopapüler raş, artralji ile özetlenen bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini

%2.5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer (61).

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (62,63). Vaskülit, immun kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immun kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (64). Akut HBV infeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV infeksiyonunun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immun cevap ile bağlantılıdır. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir (65,66).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virusu ile koinfeksiyon veya kronikleşme hatırd tutulmalıdır (61).

Akut hepatit B infeksiyonunun seyirinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır, %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir (67,68).

1.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut infeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir.

Kronik HBV enfeksiyonunun patogenezi ve doğal seyri: Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir:

İmmun tolerans dönemi: Özellikle hastalığın perinatal bulaşma ile başladığı olgularda belirgin şekilde gözlenen bir evredir. Organizmanın virüse karşı gösterdiği immün tolerans viral replikasyonun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlar, buna karşılık immün yanıt mekanizması üzerinden ortaya çıkacak olan karaciğer hasarı gelişmediğinden hastalığın biyokimyasal bulguları (ALT, AST) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunur.

İmmun temizlik (yanıt) dönemi:

Önceki evrenin yıllar-on yıllar sonrasında, virüse karşı gösterilen tolerans kırılmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu İmmun tolerans İmmun klirens evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg + karaciğer sirozları).

İnaktif dönem: İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV DNA (-) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanması takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür.

Reaktivasyonu dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan

HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (69,70).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, st abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik Őikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (71). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (72).

Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (68,73,74).

Kronik viral hepatit B’li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20’sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20’sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (73,75).

1.4. Tanı

1.4.1. Serolojik Tanı

Kısmen çift sarmallı bir DNA virüsü olan HBVnin, yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan genomu üzerinde, 4 adet protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi(open reading fframe-ORF) tanımlanmıştır:S,C,X ve P bölgeleri. HBV-DNAsında bu dört gen bölgeleri ayrı ayrı bulunmazlar. HBV genleri birbiriyle iç içedir ve aynı nükleotidler okumanın farklı bölgelerden başlaması ile farklı proteinlerin şifrelenmesinde rol oynarlar. Bunun sonucunda oldukça kısa olan genomun zengin bir antijen çeşitliliği oluşmaktadır. Virüsün antijenik yapısında dane partikülü olarak isimlendirilen 42 nm çapındaki virüsün dış kısmında, S geni ürünü olan hepatit B yüzey antijeni(HbsAg), bu tabakanın altında ise C geni ürünü olan ve nükleokapsid bölümünü oluşturan kor antijeni(HbcAg) ile daha iç bölgedeki E antijeni(HbeAg) yer alır. HbsAg, S geninde protein sentezinin farklı başlanguç kodonlarından harekete geçmesi sonucunda; preS1, preS2 ve S şeklinde tanımlanabilen kombinasyonlarıçermektedir. Nükleokapsidin ortasında HBV-DNA, DNA polimeraz enzimi ve DNAYA kovalan bağlarla birleşmiş bir polipeptit bulunmaktadır. Belirtilen tüm antijenlere karşı spesifik antikorlar meydana gelmektedir.

HbsAg/AntiHBs:HBV ile teması takiben inkübasyon döneminde ve transaminaz artışından 2-4, klinik belirtilerden 3-5 hafta önce HbsAg serumda saptamak mümkündür. İyileşme ile sonuçlanan olgularda 2-6 ayda kaybolur ve bir boşluk(pencere) döneninden sonra koruyucu antiHBs ortaya çıkar. 6 aydan uzun süreli pozitifliği kronikleşmeyi gösterir.

HbcAg/AntiHBc: HbcAg nin erken dönemde spesifik antikorlarla birleşmesi nedeniyle saptanması mümkün değildir. Kor bölgesine ait aranabilecek tek gösterge AntiHBc antikorlarıdır. Erken belirir ve uzun süre kalıcıdır. Bu dönem , yüksek titredeki IgM sınıfı AntiHBc lerin akut dönemin göstergesi olacağı savunulmuş olsada sonuçta pozitifliğin değil akut enfeksiyonu dışlaması açısından negatifliğinin önemi vurgulanmıştır.

HbeAg/AntiHBe: Akut olgularda yüzey antijeninden hemen sonra belirir ve daha önce kaybolur. Varlığı enfeksiyozitenin ve aktif enfeksiyonun göstergesidir. HbeAg

nin kaybolup AntiHBe nin belirmesi replikasyonun sonlandığının göstergesi kabul edilir. Fakat HBV-DNA incelemeleri ile özellikle mutant suşlarda AntiHBe pozitiliği sırasında da aktif enfeksiyonun devam ettiği gösterilmiştir.

PreS/Anti-preS: Geçmiş dönemlerde bu antijenin replikasyon, antikorun ise kronikleşmenin olmayacağıın erken göstergesi olduğu savunulmuş fakat son yıllarda bu göstergelerle ilgili beklentiler önemini yitirmiş ve rutin taramada kullanılmamıştır (76).

1.4.2. Moleküler tanı yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanısında moleküler tanı yöntemleri HBV-DNA düzeyi, HBV genotipi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, HBV mutasyonlarının saptanması ve serolojik yöntemlerle tanı koymakta zorlandığımız bazı durumların aydınlatılmasında bize yardımcı olan yöntemlerdir.

Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV-DNA testlerinin sensitivitesini arttıran “real time PCR” tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem sayesinde sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. Moleküler yöntemlerin en çok kullanım alanları şunlardır :

a) Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV-DNA’sının araştırıldığı durumlar.

b) Tedavi etkinliğinin izlenmesi.

c) Mutant virusun tanısı.

d) Antiviral ilaç direncinin saptanması (77,78).

Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV-DNA’sının araştırıldığı durumlar (Tablo 2):

- HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun tanısı
- HBeAg negatif / anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı
- Anti-HBs pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı

1.4.3. Tedavi etkinliğinin izlenmesi

HBV-DNA miktarının kantitatif olarak ölçülmesi, kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığını anlamamıza, tedavi süresini ve dozunu belirlememize ve gerektiği durumlarda tedavi protokolünü değiştirmemize yardımcı olmaktadır.

1.4.4. Mutant virusun tanısı

HBV-DNA'nın sekans analizi ile, ilgili gen bölgelerindeki mutasyonlar saptanabilmektedir.

Tablo 2. İnfeksiyonun farklı dönemleri boyunca hepatit B virusunun serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumları (77 nolu kaynaktan alınmıştır).

| Hepatit B infeksiyonunun evresi | | HBsAg | Anti-HBs | HBeAg | Anti-HBe | Anti-HBc | HBV-DNA |
|---------------------------------|--|-------|----------|-------|----------|----------|-------------------|
| Akut infeksiyon | Erken dönem | + | - | + | - | IgM | + |
| | Pencere dönemi | - | - | - | - | IgM | +/- |
| | Düzelme dönemi | - | + | - | + | IgG | +/- |
| Kronik infeksiyon | Replikatif dönem | + | - | + | - | IgG, IgM | >100.000 kopya/mL |
| | Nonreplikatif/inaktif taşıyıcılık dönemi | + | - | - | + | IgG | <100.000 kopya/mL |
| | Reaktivasyon | + | - | +/- | - | IgM | >100.000 kopya/mL |
| | HBeAg (-) kronik infeksiyon (prekor veya kor mutant) | + | - | - | + | IgG | >100.000 kopya/mL |

1.4.5. Antiviral ilaç direncinin saptanması

HBV ilaç dirençlilik testleri; tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler veya viral genomun ilgili vektörlerle hücre içerisine konulması ve ilaç varlığında HBV'nun replikasyonunu direkt olarak ölçen fenotipik testlerdir. Duyarlı testler kullanılarak yapılan HBV direnç tayininin, HBV-DNA miktarının ve transaminaz düzeylerinin yükselmesinden daha önce belirlenebileceği çeşitli çalışmalarla

gösterilmiştir. İlaç direnci geliştiğinde hastalığın aktivitesinde artış kaydedildiğinden, ilaç direncinin bu aktivite görülmeden saptanması önem arz etmektedir (76,78).

1.5. Kronik Hepatit B'nin Güncel Tedavisi

Kronik HBV enfeksiyonlu hastanın ilk değerlendirilmesinde kapsamlı bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü irdelenmelidir. Özellikle koinfeksiyon açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailesel HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesi sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer fonksiyon testleri,

HBV replikasyon belirteçleri ve risk tarif edenlerde HIV, HDV ve HCV koinfeksiyonu araştırılması için gerekli testler gibi laboratuvar testleri istenmelidir. Eğer geçirilmemiş ise hepatit A için aşı yapılmalıdır (79,80). İlk değerlendirmeden sonra bazı hasta gruplarında tedaviye başlamadan izlemek gerekebilir. Bu hastalar; HBeAg pozitif, HBV-DNA'sı 20.000 IU/mL'den fazla ve ALT düzeyi normal olan grup ve inaktif HBsAg taşıyıcıları grubu olarak iki şekilde sınıflandırılabilir. Her iki gruptaki hastalarda da hepatoselüler karsinom için tarama yapılması gereklidir. Birinci gruptaki hastalar her 3-6 ayda bir ALT düzeyleri bakılarak izlenirler. Eğer ardışık 2 ALT seviyesi normalin üst limitinden 1-2 kat yüksek, yaşı da 40'ın üzerinde ise karaciğer biyopsisi yapılır. Biyopside orta / şiddetli inflamasyon ve belirgin fibroz gösteriyor ise tedavi başlanması için değerlendirilir. Ardışık 2 ALT düzeyi normalin üst limitinin 2 katından daha yüksek olan hastalara ise direkt biyopsi yapılarak tedavi başlanır (79,80).

İnaktif HBsAg taşıyıcıları ise ilk yıl her üç ayda bir ALT düzeyleri bakılarak takip edilir. İlk yıl ALT normal seviyelerde seyretti ise takip aralıkları 6-12 aya çıkarılabilir. Eğer ALT düzeyi normalin üst sınırından 1-2 kat fazla görülür ise diğer karaciğer hastalığı nedenleri araştırılır ve HBV-DNA düzeyi tekrar bakılır. HBV-DNA düzeyi 20.000 IU/mL'nin üzerinde ve ALT düzeyleri aynı seviyelerde devam eder ise karaciğer biyopsisi için değerlendirilir. Biyopside belirgin fibroz veya orta / şiddetli inflamasyon görülür ise tedavi başlanması için değerlendirilir (79,80).

1.5.1. Tedavi seçenekleri

Günümüzde Avrupa ve USA da kronik HBV enfeksiyon tedavisinde altı ilaç onay almıştır: antiviral ve immunmodulator aktivitesi olan ve subkutan uygulanan interferon alfa ve pegileinterferon alfa 2a ve sade antiviral ajanlar:lamuvidin, adefovir, entecavir ve telbuvidin. Pegileinterferon alfa 2b ise aynı zamanda Çin, Hindistan, Filipinler, Türkiye, Rusya ve Brezilya'da kronik hepatit B tedavisinde onay almıştır. Antiviral ajanların üçü nükleozid analogu (lamuvidin, sitozin; entekavir, guanosine ; telbuvidine , L-deoxythmidine) veya nükleotid analogu dur (adefovir, adenosine) ve günde bir kez oral olarak uygulanır. Daha önceki etkisiz ilaçlar tedavi seçimini etkileyebileceğinden tedavi stratejileri naiv ve daha önce tedavi edilmiş hastalarda farklı olabilir (81).

1.5.2. Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri

Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavinin amacı; serumda HBsAg nin ve hepatositlerde cc HBV DNA nın kaybı ile HBV'nin eradikasyonudur. Mevcut anti-HBV ajanlarla bu eradikasyon çok nadir olabildiğinden asıl gerçek amaç alanin aminotransferaz aktivasyonun normalizasyonu, HBV DNA replikasyonunun sürekli inhibisyonu veya önemli derecede süpresyonu, siroz ve hepatoselüler karsinomdan korumadır (86). Kronik hepatit B'nin tedavisi planlanırken tedavi öncesi bazı laboratuvar verilerine dikkat etmek gerekir. Çünkü tedavi öncesi hastalığın klinik dönemine göre kişinin ne şekilde tedavi edileceği planlanmaktadır. Tablo 3'de kronik hepatit B enfeksiyonunun önerilen güncel tedavisi özetlenmektedir.

HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Asyalı olmayan hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki hayatta kalımda uzun dönem yararlar HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarda HBeAg serokonversiyonun sürekli olması; HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarda uzun süreli biyokimyasal ve virolojik remisyonun sağlanması ile ilişkili olduğudur. Asyalı HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarda ise HBeAg serokonversiyonu tedavide yeterli bir sonuç değildir. HBeAg durumundan bağımsız olarak major komplikasyon riski viremi ile yakından ilişkili olduğundan kronik hepatit B li hastalarda persistan biyokimyasal ve virolojik remisyon çok daha önemli görünmektedir.

Tablo 3. Kr. Hepatit B enfeksiyonunun güncel tedavisi (80 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

| HBeAg | HBV-DNA (PCR) | ALT | Önerilen tedavi yaklaşımı |
|-------|---------------|-------------|---|
| + | >20.000 IU/mL | ≤ 2 x NÜS | Güncel tedavi etkisi düşüktür. İzle, ALT düzeyi yükseldiğinde tedavi için değerlendir. Karaciğer hastalığının aile öyküsü var veya kişi 40 yaşın üstünde ve kalıcı 1-2 kat yüksek ALT düzeyleri var ise karaciğer biyopsisi için değerlendir. Biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir. |
| + | >20.000 IU/mL | > 2 x NÜS | 3-6 ay izle, spontan HBeAg kaybı yok ise tedavi başla. Kompanse ise tedaviden önce karaciğer biyopsisi için değerlendir. Klinik dekompanse veya sarılık var ise acil tedavi başla. Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HBeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFNα için 16 hafta,peg IFNα için 48 hafta, lamivudin, adefovir ,entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFNα'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir. |
| - | >20.000 IU/mL | > 2 x NÜS | Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavi son noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFNα/peg IFNα için 1 yıl, lamivudin, adefovir ,entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFNα'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir. |
| - | >2.000 IU/mL | > 1-2 x NÜS | Karaciğer biyopsisi için değerlendir, biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir. |
| - | ≤2.000 IU/mL | ≤ NÜS | İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et. |
| +/- | saptanabilir | siroz | Kompense: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompanse: Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir. |
| +/- | saptanamaz | siroz | Kompense ise izle. Dekompanse ise karaciğer transplantasyonu için sevk et. |

ALT: alanin aminotransferaz, IFNα: interferon alfa, peg IFNα:pegile interferon alfa, NÜS: normalin üst sınırı

1.6. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegileinterferonlar

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegileinterferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. Kronik hepatit C tedavisinde standart interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması, kronik hepatit B tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur (82,83).

Pegileinterferonlarla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, tedavi sonunda pegile interferonların; HBeAg serokonversiyonu, transaminaz normalizasyonu, kalıcı viral yanıt ve HBV-DNA negatifleşmesi açısından standart interferonlara göre daha avantajlı oldukları görülmüştür (82,84).

1.6.1. Pegileinterferon Alfa 2a (PEG-IFN α -2a)

PEG-IFN α -2a, konvansiyonel INF'e göre daha iyi kalıcı yanıt oranı sağlamaktadır (%27'ye %11 HBeAg kaybı ve ALT normalleşmesi). Tedavisi zor KHB'li hastalar dahil bir çok hasta alt grubunda üstün bulunmuştur. En yüksek kalıcı yanıt oranları başlangıç ALT düzeyi yüksek ve başlangıç HBV DNA düzeyi düşük hastalarda elde edilmiştir. Kalıcı yanıt alınan vakalarda 2 yıllık izlem sonucunda da yanıtın büyük oranda sebat ettiği bildirilmiştir (85).

PEG-IFN α -2a ile, HBeAg pozitif hastalarda lamivudine göre de üstün yanıt elde edilmiştir (%32'e %19). HBeAg-negatif KHB'li hastalarla yapılan tam karşılaştırma çalışmasında, PEG-IFN α -2a, lamivudinden daha üst düzeyde bir etkinlik göstermiştir (%59'a %44 ALT normalleşmesi, %43'e %29 HBV-DNA kaybı). Yanıt oranları, PEG-IFN α -2a'nın hem HBeAg-negatif, hem de HBeAg-pozitif KHB tedavisinde kullanımını desteklemektedir. PEG-IFN α -2a'nın kronik hepatit B için önerilen kullanım şekli, 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir.

Bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalar peginterferonların kronik hepatit B enfeksiyonu için güvenli, etkin ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğuna işaret etmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğu planlanmış 24-52 haftalık tedaviye devam edebilmişlerdir. Meydana gelen yan etkiler tedaviyi bırakma ya da doz modifikasyonu ile geriye dönmektedir.

Peginterferonların etkinliği, muhtemelen farmakokinetik-farmakodinamik eğrisinin optimizasyonundan kaynaklanmaktadır. Haftada 3 kez uygulanan standart interferon ile karşılaştırıldığında, peginterferonlar benzer güvenirlik profiline sahip olurken daha kolay ve uygun dozla (haftalık) ile etkinlikte artış sağlamaktadır. Doz uygunluğu basitleştirilmiş doz rejimi ile birlikte tedaviye uyumu artırarak tedavi etkinliğini yükseltmektedir. Tüm bu nedenlerle peginterferonlar bir çok ülkede ve türkiye'de KHB tedavisinde kullanım için de ruhsat almış bulunmaktadır (86-88).

1.6.2. Pegileinterferon Alfa 2b (PEG-IFN α -2b)

PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B'de kullanımı ile ilgili çalışmalar irdelendiğinde aşağıdaki değerlendirmeler yapılabilir: PEG-IFN α -2b ile, serum HBeAg kaybı olarak tanımlanan kalıcı cevaba hastaların %24-54'ünde ulaşılmıştır. Yapılan alışmalarda PEG-IFN α -2b kronik hepatit tedavisinde monoterapi ya da lamivudin ile kombine olarak %24-%54 oranında kalıcı yanıt sağlamıştır. Değerlendirilebilir histolojik verileri olan hastalardan PEG-IFN α -2b monoterapisi alanların %53'ünde, karaciğer inflamasyonunda iyileşme sağlanmıştır.

PEG-IFN α -2b ile birlikte verilen lamivudin, daha iyi viral kinetik ve tedavi sonu cevap oranlarına rağmen peginterferon alfa-2b'nin tek başına verilmesine göre üstünlük sağlamamıştır.

Sonuç olarak PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B tedavisinde etkin, kabul edilebilir yan etkilere sahip ve iyi tolere edilen bir terapötik ajan olduğu görülmektedir. Elde edilen kalıcı HBeAg kaybı ve viral yük azalması oranları bu endikasyonda şimdiye kadar rapor edilmiş tüm eski çalışmalarla karşılaştırılabilir ya da daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında PEG-IFN α -2b'nin kronik hepatit B tedavisinde haftada bir 1,5 mcg/kg dozunda 48 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir (82,89,90).

HBeAg pozitif 307 hasta içeriği ile yapılan bir çalışmada, lamivudin + PEG-IFN α -2b kombinasyonu ile PEG-IFN α -2b monoterapisi karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu, HBV-DNA düzeyi azalması ve transaminaz normalizasyonu açısından kombine tedavinin anlamlı olarak daha üstün olduğu ancak tedavi sonrası takip edildiklerinde bu farklılığın ortadan kalktığı görülmüştür. Bu alışmada PEG-IFN α -2b'nin HBV genotiplerine göre farklı HbeAg serokonversiyon

oranları olduğu gösterilmiştir. Buna göre genotip A ve B hastaları, genotip C ve D hastalarına göre PEG-IFN α -2b'den daha fazla yarar görmekte-dirler (82).

PEG-IFN α -2b ve lamivudin kombinasyon tedavisi ile lamivudin monoterapisinin karşılaştırıldığı her iki grupta da 50'şer kişinin yer aldığı bir çalışmanın sonunda kombinasyon tedavisinin, HBV-DNA düzey azalması, biyokimyasal ve histolojik cevap açısından lamivudin monoterapisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (83).. Yapılan çalışmalarda pegileinterferonların güvenilirliği de araştırılmış ve yan etki profili açısından standart interferonlardan farklı bir özelliklerinin olmadığı görülmüştür. Pegileinterferonların en sık yan etkileri üst solunum sistemi semptomları, ateş, saç dökülmesi, abdominal rahatsızlık, yorgunluk, eklem ağrısı, iştah azalması ve lokal eritematöz reaksiyonlardır. % 10 kadar hastada kilo kaybı görülebilir. En sık görülen laboratuvar bulgusu transaminaz yükselmesidir (82,84).

Yapılan bir çalışmada (91), pegileinterferon grubunda hastaların % 9 unda, klasik interfe-ron grubunda % 6 oranında tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etkilerin oluştuğu bildirilmiştir. Pegileinterferon grubunda % 19, klasik interferon grubunda %6 oranında doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Grip benzeri semptomlardan baş ağrısı ve miyalji pegileinterferon grubunda sırasıyla % 64 ve % 61, klasik interferon grubunda % 58 ve % 53 olarak bulunmuştur. Gastrointestinal semptomlar açısından değerlendirildiğinde bulantı ve anoreksi pegileinterferon grubunda % 25 , klasik interferon grubunda % 20 ve % 17 olarak tespit edilmiştir. Huzursuzluk % 17 ye % 24 olarak klasik interferon grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Uykusuzluk oranları % 20 ye % 23 olarak iki grubun değerleri birbirine yakındır. Dermatolojik semptomlar açısından değerlendirdiğimizde pegileinterferon grubunda % 34 , klasik interfe-ron grubunda % 22 olarak bildirilmiştir. İnjektion bölgesinde inflamasyon pegileinterferon grubunda % 40, klasik interferon grubunda % 16 olarak sunulmuştur.

Diğer bir çalışma da (92), pegileinterferon grubunda hastaların % 14' ünde , klasik interferon grubunda ise %13 ' ünde yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi söz konusu olmuştur. Yine pegileinterferon grubunun % 42 sinde, klasik interferon grubunun % 34 ' ünde herhangi bir yan etki görülmüştür. Anemi klasik interferon grubunun % 13 ünde, pegileinterferon grubunun % 9 unda tespit edilmiştir. Nötropeni

pegileinterferon grubunda % 18, klasik interferon grubunda % 8 oranında görülmüştür. Grip benzeri semptomlardan yorgunluk, myalji ve baş ağrısı her iki grupta % 60 lara varan oranda en sık görülen semptomlar olmuştur. Kilo kaybı pegile interferon grubunda % 29 oranında klasik interferon grubunda % 17 oranında görülmüştür. Ateş ise % 46 ya % 44 gibi benzer oranlarda seyretmiştir. Gastrointestinal semptomlar açısından bakıldığında pegileinterferon grubunda en sık % 43 oranında bulantı ile birlikte iştahsızlık, diyare, kusma gibi şikayetler açısından da klasik interferonla karşılaştırıldığında daha yüksek seyretmiştir. Psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirildiğinde konsantrasyon bozukluğu, depresyon, uykusuzluk, huzursuzluk gibi şikayetler benzer oranda seyretmiştir. Dermatolojik açıdan değerlendirildiğinde alopesi pegile interferon grubunda % 36 iken klasik interferon grubunda % 32 tespit edilmiştir. Kaşıntı, deri döküntüleri, kuru deri, enjeksiyon yerinde inflamasyon ve reaksiyon gibi şikayetler her iki grupta benzer oranda görülmüştür.

1.7. Kronik Hepatit B Tedavisinde Nükleozid Analogları

Nükleozid analogları selüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, bu yolla yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlanma sonucunda DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu önleyen bileşiklerdir. Nükleozid analoglarının çoğu sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir ; ardından viral polimerazlar ile etkileşir. Kronik hepatit B tedavisinde ilk denenen DNA polimeraz inhibitörleri adenin arabinosid ve aköz monofosfat türevidir. Her ikisi de sınırlı etkileri ve nöromusküler toksisiteleri nedeniyle tedavide fazla kullanılmamışlardır.

FDA tarafından kronik hepatit B tedavisinde onay verilen nükleozid analogları lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, tenofovir olmak üzere 5 tanedir. Bu ajanlar güvenilirlik ve oral kullanılabilme avantajına sahiptirler. Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların az bir kısmında kalıcı cevap oluşur. Bu nedenle hastaların büyük bir bölümünde uzun süre kullanılmaktadırlar. Uzun süreli kullanım ise ilaca dirençli HBV mutantlarının sıklığında artışa ve ilacın etkinliğinin sınırlanmasına sebep olmaktadır (93,94).

1. 7. 1. Lamivudin

Lamivudin, 2'-3' dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir nükleozi analogudur. Enzimatik yolla hücre içerisinde kendisine eklenen aktif trifosfat sayesinde DNA zinciri içerisinde girmesi sonucunda, olgunlaşmamış zincir sonlanmasına sebep olması suretiyle HBV-DNA sentezini inhibe eder. Lamivudin monoterapisi, karaciğer hastalarının iyileştirilmesinde ve HBV replikasyonunun baskılanmasında etkilidir. Bir yıllık lamivudin tedavisinden sonraki HBeAg serokonversiyonu 16 haftalık standart interferon alfa tedavisinin sonuçlarına benzerdir. Ancak bir yıllık pegileinterferon alfa tedavisi kadar iyi değildir (80). Kalıcı veya aralıklı transaminaz yükselmesi olan HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalar ile yapılan 731 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, bir yıl boyunca lamivudin alan hastalardaki HBeAg serokonversiyonu oranı % 16-18 arasında değişmektedir, bu oran tedavisiz kontrollere göre 3-4 kat daha iyidir. Histolojik düzelme açısından değerlendirilecek olursa kontrollerde % 23-25 civarında olan 2 puan ve üzeri nekroinflamasyon düzelmesi tedavi alan hastalarda % 49-56 arasında raporedilmektedir. HBeAg serokonversiyonu oranı tedavi süresiyle doğru orantılı olarak artar ve 5 yılda % 50'ler civarına yükselir. 358 hasta ile yapılan bir çalışmada, HBeAg serokonversiyonu oranını arttırabilecek faktörler arasında tedaviye interferon eklenmesi gösterilmiş, tedavi öncesi transaminaz düzeyinin HBeAg serokonversiyonu açısından güçlü bir prediktif ölçü olduğu görülmüştür. Cinsiyet, yaş, tedavi öncesi beden-kitle indeksi ve tedavi öncesi histolojik aktivite indeksi ile HBeAg serokonversiyonu arasında bir etkileşim görülmemiştir (80,93,95). Transaminaz düzeyi normalden 1-2 kat yüksek olan hastalarda bir yıllık tedavi ile HBeAg serokonversiyonu oranı % 10'dan az olup, 3 yıllık tedavi sonunda % 19'a kadar yükselebilmektedir. Dünyanın değişik yerlerinde yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Lamivudin tedavisi çocuklarda da güvenilirdir (80).

HBeAg negatif kronik hepatit B'de lamivudin tedavisinin süresi konusunda fikir birliği yoktur. Son zamanlardaki çalışmalar 1 yıllık tedavi sonunda serum HBV-DNA baskılanması oranının % 60-70 civarında olduğunu rapor etmektedirler. Bununla beraber tedavi sonlandırıldıktan sonra hastaların % 90 gibi büyük bir bölümünde relaps olduğu

görülmektedir. Öneriler HBV-DNA negatifleşmesinden sonra en az 6 ay daha tedavinin sürdürülmesi yönündedir (80).

Bunun dışında lamivudin, interferon alfa tedavisine cevapsız hastalarda kompanse sirozlu ve dekompanse sirozlu hastalarda da güvenle kullanılabilir. Lamivudinin kronik hepatit B tedavisinde önerilen günlük dozu 100 mg/gün'dür. Kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılabilir. Buna göre kreatinin klirensi 50 ml/dk seviyesine kadar 100 mg/gün verilebilir. Eğer kreatinin klirensi 30-49 ml/dk arasında ise ilk doz 100 mg/gün olmak üzere 50 mg/gün, 15-29 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 25 mg/gün, 5-14 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 15 mg/gün, 5 ml/dk'nın altında ise yine ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 10 mg/gün olarak verilebilir (80).

Lamivudin genellikle çok iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda ilacın kesilmesini gerektiren bir yan etkiye rastlanmamıştır. İlaça alerjik reaksiyon gelişen kişilerde tedaviye devam edilmemesi önerilir (80). Kronik hepatit B tedavisinde, lamivudin kullanımını sınırlandıran en önemli özellik, tedavide kullanıldığı sürenin artmasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişimidir. HBV polimerazının primer katalitik bölgesi olan revers transkriptazın C domainindeki YMDD motifinde meydana gelen bir mutasyon sonucunda revers transkriptaz lamivudini DNA zincirine eklemeyecek özellik kazanır. Bu sayede de HBV replikasyonu ilaca rağmen devam eder. İlaça direnç gelişiminin en korkulan sonucu hastalığın aktivasyonu ile biyokimyasal, viral ve histolojik olarak bir kötüye gidiş meydana gelmesidir. Bu kötüye gidiş, hastalığı tedavi öncesi döneme geri döndürebileceği gibi daha kötü bir seviyeye de götürebilir.

Lamivudin tedavisi başlangıcından itibaren 6 ay sonra mutant tipler görülmeye başlar ve tedavi süresi arttıkça mutasyon oranları artarak devam eder. Bundan önceki çalışmalarda 1. yıl % 12-15 kadar olan lamivudin direnç oranının, 2. yılda % 35-45, 3. yılda % 45-50, 4. yılda % 50-60 ve 5. yılda % 60-70 civarlarına yükselecek şekilde tedavi süresi ile ilişkili olarak arttığı rapor edilmiştir (96,97). Direnç gelişen hastalarda hepatit kliniği yeniden ortaya çıkar. Lamivudin tedavisi sırasında meydana gelen transaminaz düzeylerinde ani yükselme, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, HBV-DNA'nın serumda tekrar ölçülebilir hale gelmesi ve karaciğer histolojisinde kötüleşme

gibi ciddi problemlerin lamivudin direnci ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Direnç ortaya çıktıktan sonra meydana gelen ani transaminaz yükselmesi ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına “biyokimyasal breakthrough”, HBV-DNA’nın tekrar serumda ölçülebilir hale gelmesine ise “viral breakthrough” denmektedir (97,98).

Kronik hepatit B’li hastaların tedavisinde adefovir dipivoksil, entekavir, tenofovir, telbivudin gibi diğer oral antiviral ajanlarda kullanılmaktadır. Bu ajanlar uzun dönem tedavi seçimlerinde önemlidir ve hastalığın sonucuna göre modifiye edilebilir. Viral direnç gelişimi uzun dönem antiviral tedavinin major dezavantajıdır ve dolayısıyla özellikle hafif karaciğer hastalığı olan hastalarda uygun antiviral ajanların kullanımı önerilmektedir. Lamuvidin monoterapisi yüksek direnç oranları ile ilişkilidir. Birçok gelişmiş ülkede tedavi olarak seçilen adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudin gibi daha iyi direnç profilli daha potent ajanların günümüzde kullanılabilmelerine rağmen lamuvidin hala düşük maliyetinden dolayı dünyanın bir çok yerinde kullanılmaktadır (86). Bu 5 nükleozid analogu dışında kronik hepatit B tedavisinde kullanılması beklenen diğer ajanlar emtrisitabin, klevudin ve timosindir. Bu ajanlar ile ilgili klinik ve hayvan çalışmaları devam etmektedir (80,93).

1.8. Odyometri

Uzun yıllardan beri insan işitme sisteminin 20-20.000 Hz arasındaki sesleri işitebildiği bilinmektedir. Ancak teknolojiye dayalı yetersizlikler nedeniyle bu frekans alanının tümünün test edilmesi mümkün değildi. Önce Galton fısıltısı, daha sonra Struyken’in monokordunun kullanıma girmesiyle 20 kHz’e kadar test yapmak mümkün oldu. Yapılan araştırma sonuçlarının konuşma frekanslarının 500-2000 Hz arasında olduğunu göstermesi ile yüksek frekans alanına ilgi iyice azaldı (99). 1960’lı yıllardan sonra bu görüş yaygın olarak sorgulanmaya başlandı. Yapılan postmortem çalışmalarla kokleada yaşlanmanın bazal kıvrımda başladığının gösterilmesi ve 3 kHz’in konuşma frekansı olarak kabul edilmesi bu alandaki çalışmaları hızlandırdı. Yüksek frekans odyometrenin standart odyometre cihazlarının içine entegre edilmesi ile kullanımı yaygınlaşmaya başladı (99-101). Standart odyometride konuşma frekanslarını içeren

250-8000 Hz arası değerlendirilirken, yüksek frekans odyometride 10000-16000 Hz arası frekanslar değerlendirilmektedir.

Ototoksik ilaçlara bağlı işitme kaybı sıklıkla yüksek frekanslarda görülmektedir. Hastaların işitme takibine alınması ile yüksek frekanslardaki kaybın normal frekanslara göre daha önce başladığı ve 15-20 dB daha fazla olduğu görüldü. Hiperlipidemi, periferik vasküler hastalıklar, diyabet ve sigara alışkanlığı ile ortaya çıkan yüksek frekans kayıpları gösterilince yüksek frekans işitme alanının önemi daha iyi anlaşıldı (99-103).

Yüksek frekans odyometrisinin kullanım alanları gün geçtikçe artmaktadır. Kokleanın bazalindeki hasarın erken göstergesi olan yüksek frekans odyometrisi en önemli kullanım alanı aminoglikozid antibiyotikler, cisplatinum, kinin gibi ilaçların ototoksitesinin erken dönemde saptanması ve gelişen işitme kayıplarının teşhisi ve takibi için kullanılmaktadır (102).

Çalışanların gürültüyle karşı karşıya kaldığı mesleklerde veya çevre gürültüsünün fazla olduğu bölgelerde insan sağlığının tehdit altında olup olmadığını araştırmak ve gerekli önlemleri almak amacıyla da kullanılmaktadır. Tekrarlayan effüzyonlu otitis medialis çocukların takibi ve metabolik hastalıkların kokleaya etkisinin değerlendirilmesi de yaygın kullanım alanlarındandır. Travma sonrası uzun dönemde sekellerin izlenmesinde ayırt edici olabilmektedir. Literatürde otoskleroz cerrahisinde stapes fiksasyonunun derecesini saptamak için kullanılabileceği bildirilmiştir (101,103,104).

Yüksek frekans işitme eşikleri, kokleanın bazal bölgesindeki patolojinin açığa çıkarılmasında önemli bir bulgu niteliğindedir. Her ne kadar yüksek frekans işitme ranjı günlük kullanımda çok önemli değilse de tanısal açıdan oldukça önemli değere sahiptir. Kokleayı ve 8. sinirin distal bölgesini ilgilendiren patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini daha çok etkilemektedir. Kokleanın apikal bölgesindeki sinir liflerinin sayıca çok ve derinde olması nedeniyle daha yüzeysel ve sayıca az olan bazal bölgedeki sinir liflerinden daha iyi korunmakta, bu nedenle de ilk etkilenmeler bazal bölgede başlamaktadır. Özellikle presibiakuzi ve ototoksik ajanlar ilk olarak en yüksek frekansları etkiler (103-105).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda kronik hepatit B tanısı konulup tedavi başlanacak hastalarda ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Bu hastalarda ilaç kullanımı süresince ve sonrasında ortaya çıkan sistemik, hematolojik, biyokimyasal, auditorar yan etkiler ve işitme sistemi değerlendirildi. İşitme fonksiyonlarında oluşabilecek değişikliklerin takibi amacıyla Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi'nde işitme testleri yapıldı. Hastalara yapılacak olan işlemler anlatılıp açıklandı. Klinik ve laboratuvar muayenelerden önce tüm hastalardan çalışma için izin alındı. Çalışmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirme formu ile olur alındı.

Hastalar tedavi başlanmadan önce rutin olarak bakılan hematopoetik sistem parametreleri (nötrofil, lökosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri), biyokimyasal parametreler (ALT, AST, GGT, ALP, protrombin zamanı, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, üre, kreatinin) ve hepatit markerları (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG, Anti-HBe, Anti-HCV Anti-HDV, HBV DNA) değerlendirildi.

Hastaların tamamına çalışmaya başlamadan hemen önce ve çalışmanın 12., 24. ve 48. haftalarda ilacın yan etkilerinin değerlendirilmesi için anket uygulandı (Takip Formu 1-2). Ankette ateş, flu-like sendrom (grip benzeri sendrom), miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, aşırı uyku, uykusuzluk, kilo kaybı, libido azalması, saç dökülmesi, anksiyete, deliryum, intihar düşüncesi, nöbet, otalji, tinnitus, vertigo ve dengesizlik şikayetleri sorgulandı. Takiplerde hematopoetik sistem parametreleri ve biyokimyasal parametreler tekrar değerlendirildi (Takip Formu 3). Çalışmaya alınmama kriterleri ise;

1. Yaşın 60'ın üzerinde olması,
2. Hemoglobin değeri kadınlarda 12gr/dl, erkeklerde 13gr/dl'den düşük olması
3. Kan lökosit miktarı 3000mm'den, nötrofil 1500mm'den, trombosit 100000mm'den küçük olması

4. Tarama sırasında anti-HCV, anti-HDV, anti-HAVIgM, antiHIV pozitifliği olması
5. HBV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı olması
6. Kanıtlanmış kompanse yada dekompanse siroz,
7. Kronik böbrek yetmezliği, kontrolsüz diyabet,
8. Kontrolsüz psikiyatrik hastalık olması
9. Çalışma sırasında takip edilecek yan etkileri tedavi öncesinde tarifleyen hastalar
10. Otoskopik muayenesinde patolojik bir bulgu olması,
11. Başka bir nedenle otolojik hastalık öyküsünün olması,
12. Ototoksik ilaç kullanma veya kafa travması hikayesinin bulunması,
13. Standart odyometride herhangi bir frekansta 20 dB'den fazla işitme kaybının olması ve normal bir timpanograma sahip olması,

2.2. 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 µg/kg haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2a (PEG-INF-α2a) (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 µg /kg haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2a (PEG-INF-α2a) (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 µg/kg haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2b (PEG-INF-α2b) (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 µg/kg haftada tek doz Pegileinterferon-alfa 2b (PEG-INF-α2b)

(Pegintron[®], Schering-Plough Corporation, Austria) ve 100 mg/günde tek doz Lamivudin (Zeffix[®], GlaxoSmithKline Ltd) kombinasyonu ile tedavi edilen grup

Pegileinterferonun ilk dozları yatırılarak, serviste doktor kontrolünde uygulandı. Daha sonraki enjeksiyonlar hastaların kendileri tarafından veya herhangi bir sağlık kuruluşunda, deltoid, karın cildi veya uyluk bölgesine subkutan olarak yapıldı. Hastalar yan etkiler yönünden bilgilendirildi. İlk enjeksiyon öncesinde parasetamol 500 mg tablet antipiretik olarak verildi. Hastalara oluşan yan etkileri kaydetmeleri ve bir sonraki ziyaretlerinde bildirilmeleri istendi. Dozun yarıya indirilmesi, PEG-IFN'lar için lökosit sayısı < 1500/mm³, nötrofil sayısı < 750/mm³, trombosit sayısı < 70000/mm³ kriterlerine göre yapıldı. Tedavinin kesilmesi ise PEG-IFN'lar için lökosit sayısı < 1000/mm³, nötrofil sayısı < 500/mm³, trombosit sayısı < 50000/mm³ kriterlerine göre yapıldı.

İnterferon tedavisi alan çalışma gruplarının tamamında tedavi yanıtları "EASL Clinical Practice Guidelines" göre (Tablo 4) değerlendirildi.

Tablo 4. İnterferon tedavisi alanlarda tedaviye yanıt tanımlamaları (106).

| Yanıt | Tanım |
|-----------------------------|--|
| Primer yanıtızsızlık | Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır. |
| Virolojik yanıt | İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması |
| Serolojik yanıt | HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır. |
| Biyokimyasal yanıt | Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir. |
| Tam yanıt | Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır. |
| Tedavi Sonu Yanıt | Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır. |

Tedavi süresince hastalarda ilaca bağlı oluşan sistemik, hematolojik, biyokimyasal yan etkiler, aodituar sistem ile ilgili otalji, tinnitus, kulakta dolgunluk, vertigo, dengesizlik ve işitme kaybı oluşup oluşmadığı 12., 24. ve 48. haftalarda ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi işitme düzeyleri kontrol olarak alındı.

Tedavi süresince 12., 24. ve 48. haftalarda işitme düzeyleri tedavi öncesi ile karşılaştırılarak işitme eşiklerinde meydana gelen değişiklikler değerlendirildi.

2.3. İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi

2.3.1. Saf Ses Odyometri

Çalışmaya alınan gruplarda tedavi öncesi, tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda standart ve yüksek frekans saf ses odyometri, timpanometri ve akustik refleks testleri yapıldı. Bu testlerde Interacoustics Clinical Audiometer Model AC40, Interacoustics Impedance Audiometer AZ26, Interacoustics (Interacoustics Co., Danimarka), Telephonics yastıkçıklar içine yerleştirilmiş TDH 39 kulaklık ve yüksek frekanslar için KOSSHV/PRO dijital kulaklık ve EAR B-71 kemik vibratörü (Interacoustics Co., Danimarka) kullanıldı. Testler, standart akustik kontrollü odalarda (Industrial Acoustics Company, Inc. ABD) gerçekleştirildi. Kalibrasyon işlemlerinde fiziksel yöntem kullanıldı.

Her iki kulakta hava yolu saf ses işitme eşikleri 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz'te, kemik yolu saf ses işitme eşikleri ise 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'te standart ascending-descending (limit metodu) yöntemi ile tespit edildi (107). Çalışma grubu bireyleri için, standart odyometride en az iki frekansta 20 dB'den fazla eşiklerin bulunması işitme kaybı olarak kabul edildi.

2.3.2. İmpedans Odyometri

1-Timpanogram: Tüm çalışma gruplarında tedavi öncesi, tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda yapılacak ve timpanogram sınıflandırmasında Jerger'in sınıflandırması (Tip A, As, Ad, B, C) kullanıldı (108).

2- Akustik refleks: Tüm çalışma gruplarında tedavi öncesi, tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'te ipsilateral ve kontralateral refleksler tespit edildi.

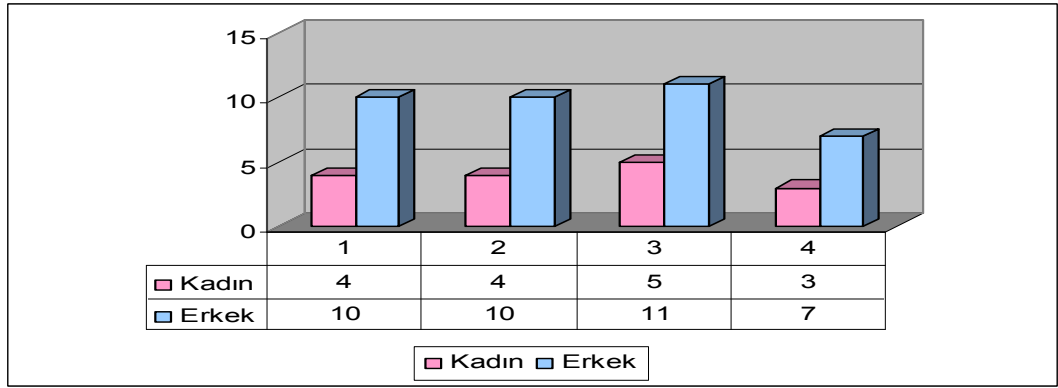
2.4. İstatistik

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.

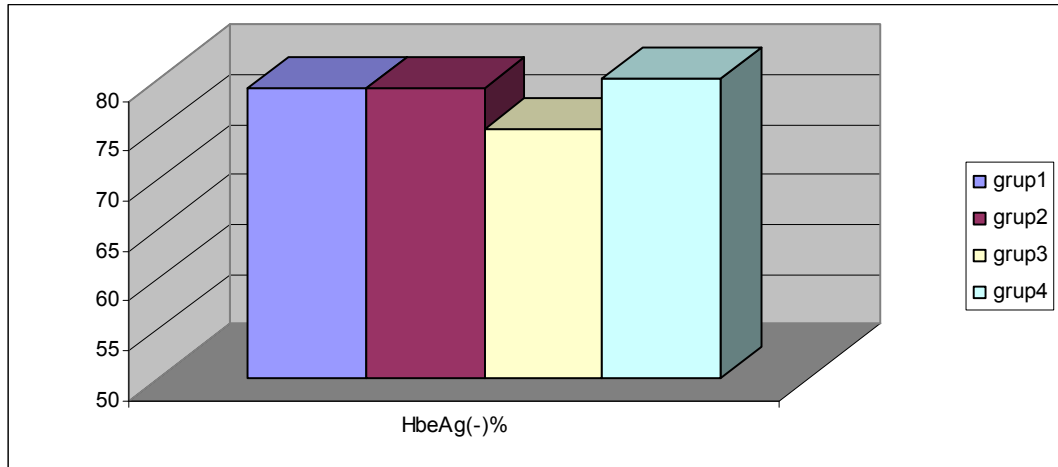
3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 54 hastanın 16'sı kadın 38'i erkekti. Tedavi alan hastalardaki cinsiyet dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir. Gruplardaki kadın/erkek dağılımları benzerdi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık yoktu.



Şekil 1. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı.

Tedavi alan 54 KHB enfeksiyonlu hastanın 42'si HBeAg (-), 12'si HBeAg (+)'di. Grup1'de 14 hastanın 11'i (%78.4), grup2'de 14 hastanın 11'i(%78.4), grup3'de 16 hastanın 12'si (%75), grup 4'de ise 10 hastanın 8'i (%80), HBeAg (-) di (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma gruplarındaki HBeAg (-) ve HBeAg (+)'lik dağılımı.

3.1. Sistemik Yan etkilerin Dağılımı

Kronik Hepatit B tanısıyla tedavi planlanan, çalışma sırasında takip edilecek semptomları tariflemeyen, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde çalışmaya alınmama kriterlerini taşımayan hastalara PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a + lamivudin, PEG-IFN α -2b ve PEG-IFN α -2b + lamivudin tedavisi başlandı.

Dört farklı gruptaki toplam 54 hastanın 48 haftalık tedavi süresince gelişen sistemik yan etkilerden ateş, grip benzeri sendrom, miyalji, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik bulantı-kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, uyku artışı, uykusuzluk, kilo kaybı, saç dökülmesi, anksiyete, libido kaybı, nöbet, deliryum, intihar düşüncesi gibi yan etkilerin sıklığı 12., 24. ve 48. haftalarda değerlendirildi. Bu yan etkilerin toplam tedavi süresince gözlenen oranları tablo 5’de özetlenmiştir. Tedavi grupları arasında ki-kare testiyle yapılan karşılaştırmada toplam 48 haftalık tedavi süresince her bir yan etkinin görülme sıklığında tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Tedavi uygulanan grupların tamamında en sık görülen sistemik yan etkiler grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı, saç dökülmesi olarak saptandı.

Tedavi uygulanan dört çalışma grubunda herbir grup için ayrı ayrı tedavinin 12., 24. ve 48. haftalardaki takiplerinde ateş için 24. ve 48. haftada, iştahsızlık için 24. haftada ve uyku artışı açısından için 24. ve 48. haftada istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$); grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, bulantı-kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, kilo kaybı, saç dökülmesi, anksiyete, libido kaybı, nöbet, deliryum ve intihar düşüncesi görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Klinik yan etki görülme sıklığı 24. haftaya göre 48. haftadaki takiplerinde azalma eğilimi olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi uygulanan hastalarda sistemik yan etkiler

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup3 | Grup 4 |
|-------------------|------------|------------|------------|---------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Ateş | 7 (%50) | 8 (%57.1) | 10 (%62.5) | 6 (%60) |
| Grip benzeri sen. | 10 (%71.4) | 10 (%71.4) | 10 (%62.5) | 6 (%60) |
| Miyalji | 9 (%64.2) | 10 (%71.4) | 14 (%87.5) | 8 (%80) |
| Halsizlik | 12 (%85.7) | 11 (%78.5) | 14 (%87.5) | 8 (%80) |
| Artralji | 7 (%50) | 6 (%42.8) | 7 (%43.7) | 4 (%40) |
| Baş ağrısı | 10 (%71.4) | 4 (%28.5) | 8 (%50) | 7 (%70) |
| İştahsızlık | 6 (%42.8) | 6 (%42.8) | 11 (%68.7) | 6 (%60) |
| Bulantı-Kusma | 2 (%14.2) | 4 (%28.5) | 4 (%25) | 2 (%20) |
| İshal | 0 (%0) | 2 (%14.2) | 0 (%0) | 2 (%20) |
| Öksürük | 3 (%21.4) | 0 (%0) | 0 (%0) | 2 (%20) |
| Konsant. boz. | 10 (%71.4) | 8 (%57.1) | 9 (%56.2) | 5 (%50) |
| Uyku artışı | 3 (%21.4) | 5 (%35.7) | 4 (%25) | 6 (%60) |
| Uykusuzluk | 6 (%42.8) | 2 (%14.2) | 6 (%37.5) | 2 (%20) |
| Kilo kaybı | 9 (%64.2) | 7 (%50) | 11 (%68.7) | 8 (%80) |
| Saç dökülmesi | 7 (%50) | 6 (%42.8) | 10 (%62.5) | 8 (%80) |
| Anksiete | 9 (%64.2) | 6 (%42.8) | 6 (%37.5) | 3 (%30) |
| Libido kaybı | 1 (%7.1) | 0 (%0) | 1 (%6.25) | 1(%10) |
| Nöbet | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| Deliryum | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| İntihar düşüncesi | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |

Tedavinin 12. haftasında ateş açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmazken; 24. haftadaki takipde ateş en fazla grup 3’de ve hastaların %50’sinde saptandı. Grup 3 ile diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p<0.02$). Benzer şekilde tedavinin 48. haftasında ateş en fazla grup 3’de saptandı (%37.5) ve grup 3 ile diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel

farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Grup 1,2 ve 4'ün arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İştahsızlık sıklığı açısından tedavinin 12. ve 48. haftalardaki takiplerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmazken, sadece tedavinin 24. haftasında en fazla grup 3'de %62.5 ve en az grup 1'de %21.4 oranında iştahsızlık saptandı. Grup1 ile grup 3 arasında iştahsızlık görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$).

Uyku artışı oranları açısından tedavi grupları arasında 12. haftada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), 24. haftadaki takiplerde uyku artışı en fazla grup 4'de (% 80) ve en az grup 1'de (% 14.3) saptandı. Grup1 ile grup 4 arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$), fakat grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavinin 48. haftasında ise uyku artışı %60 ile en fazla grup 4'de ve %14.3 ile en az grup1 tespit edildi. Grup 4 ile grup 1 arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken ($p<0.03$), grup 4 ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tedavi uygulanan dört gruptaki tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda gelişen anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni gibi hematolojik yan etkiler tablo 6'da özetlenmiştir. Anemi ve lökopeni sıklığı değerlendirildiğinde gruplar arasında tedavinin 12., 24. ve 48. haftalardaki takiplerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 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 ($p<0.008$). 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.

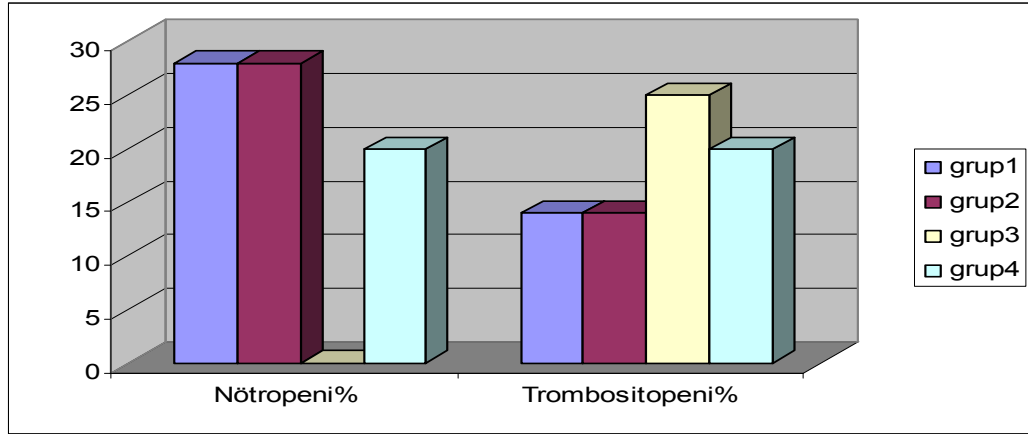
Tablo 6. Tedavi uygulanan hastaların hematolojik parametreleri.

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

Nötropeni ve trombositopeni nedeniyle doz azaltma ve tedaviye ara verme oranlarının gruplar arasındaki dağılımı tablo 7’de özetlenmiştir. Tedavi süresince nötropeni nedeniyle grup 1’de 4 (%28.5) hastada, grup 2’de 4 (%28.5) hastada, grup 4’de 2 (%20) hastada doz azaltımı yapılırken, grup 3’de hiçbir hastada nötropeni nedeniyle doz azaltımı yapılmadı. Buna karşın nötropeni nedeniyle tedaviye ara vermeye ise sadece grup 1’de 2 (%14.2) hastada gerek duyuldu.

Tablo 7. Tedavi uygulanan hastalarda doz azaltma ve tedaviye ara verme nedenleri

| | Grup 1 n (%) | Grup 2 n (%) | Grup 3 n (%) | Grup 4 n (%) |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Doz azaltılma nedenleri | | | | |
| Nötropeni | 4 (%28.5) | 4 (%28.5) | 0 (%0) | 2 (%20) |
| Trombositopeni | 2 (%14.2) | 2 (%14.2) | 4 (%25) | 2 (%20) |
| Tedaviye ara verme nedenleri | | | | |
| Nötropeni | 2 (%14.2) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| Trombositopeni | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |



Şekil 3. Tedavi uygulanan hastalarda doz azaltımı gerektirecek nötropeni ve trombositopeninin gruplar arasındaki dağılımı.

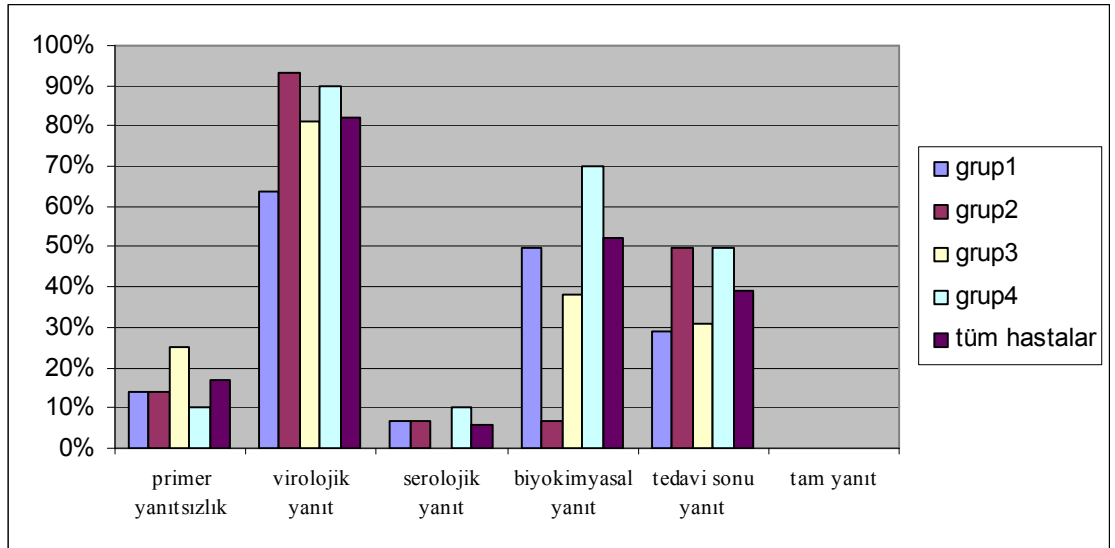
Trombositopeni nedeniyle grup 1’de 2 (%14.2) hastada, grup 2’de 2 (%14.2) hastada, grup 3’de 4 (%25) hastada ve grup 4’de 2 (%20) hastada doz azaltıldı. Fakat 54 hastanın hiçbirinde tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde trombositopeni saptanmadı. Gruplar arasında nötropeni ve trombositopeni nedeniyle doz azaltımı ve tedaviye ara verme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm hastalar tedavi cevabını belirleme açısından primer yanıtızsızlık, virolojik yanıt, serolojik yanıt, biyokimyasal yanıt, tedavi sonu yanıt ve tam yanıt kriterlerine göre değerlendirilerek oranları tablo 8’de özetlenmiştir. Hastalar bu kriterlere uygun değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alınan 54 hastanın 9(%16.6)’unda primer yanıtızsızlık saptandı. Bu hastaların 44(%81.4)’ünde virolojik, 3(%5.5)’ünde serolojik, 28(%51.8)’inde biyokimyasal ve 21(%38.8)’inde tedavi sonu yanıt alındı. Fakat hiçbir hastadan tam yanıt alınamadı.

Tedavi uygulanan gruplarda primer yanıtızsızlık; grup1’de 2(%14.3) hastada, grup 2’de 2(%14.3) hastada, grup 3’de 4(%25) hastada, grup 4’de 1(%10) hastada saptandı. Virolojik yanıt; grup1’de 9(%64.3) hastada, grup 2’de 13(%92.9) hastada, grup 3’de 13(%81.3) hastada, grup 4’de 9(%90) hastada elde edildi. Serolojik yanıt; grup 1’de 1(%7.1) hastada, grup 2’de 1(%7.1) hastada, grup 4’de 1(%10) hastada saptanırken, grup 3’de hiçbir hastada serolojik yanıt elde edilemedi. Biyokimyasal yanıt; grup 1’de 7(%50) hastada, grup 2’de 8(%57.1) hastada, grup 3’de 6(%37.5) hastada, grup 4’de 7(%70) hastada saptandı. Tedavi sonu yanıt; grup 1’de 4(%28.6) hastada, grup 2’de 7(%50) hastada, grup 3’de 5(%31.3) hastada, grup 4’de 5(%50) hastada saptandı. Gruplar arasındaki tedavi yanıtları kıyaslaması şekil 4’de verilmiştir.

Tablo 8. Tüm çalışma gruplarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi.

| | Grup 1 n (%) | Grup 2 n (%) | Grup 3 n (%) | Grup 4 n (%) | Toplam |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| Primer yanıtızsızlık | 2 (%14.3) | 2 (%14.3) | 4 (%25) | 1 (%10) | 9 (%16.6) |
| Virolojik yanıt | 9 (%64.3) | 13 (%92.9) | 13 (%81.3) | 9 (%90) | 44 (%81.4) |
| Serolojik yanıt | 1 (%7.1) | 1 (%7.1) | 0 (%0) | 1 (%10) | 3 (%5.5) |
| Biyokimyasal yanıt | 7 (%50) | 8 (%57.1) | 6 (%37.5) | 7 (%70) | 28 (%51.8) |
| Tedavi sonu yanıt | 4 (%28.6) | 7 (%50) | 5 (%31.3) | 5 (%50) | 21 (%38.8) |
| Tam yanıt | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |



Şekil 4. Çalışma gruplarındaki toplam 54 hastanın tedavi yanıtları

3.2. İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi

3.2.1. Saf Ses Odiyometri Değerleri

Saf ses odyometri verilerimiz 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz' lerde hava yolu işitme eşikleri hesaplandı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Çalışma gruplarının tamamında, başlangıç ve sonraki haftalardaki takiplerde 16000 Hz eşikleri cihazın ölçüm limitlerinden daha yüksek bulunduğu bu kişilerin 16000 Hz eşikleri cihaz limiti olan 60 dB olarak kabul edildi. Bütün hesaplamalar sağ ve sol kulaklar için ayrı ayrı yapıldı. Çalışma gruplarının tamamının sağ ve sol kulaklarının işitme eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p < 0.05$).

İlaç uygulanan çalışma gruplarının her birinin ayrı ayrı olmak üzere tedavi başlangıcında, tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarda yapılan saf ses odiyogramlar ile işitme eşikleri değerlendirildi. Tüm çalışma gruplarında tedavi başlangıcı ve takiplerinde standart odyometri frekanslarında ortalama işitme eşikleri 20 dB'den daha düşük saptandığından grup ortalamaları değerlendirildiğinde sensorinöral işitme kaybının oluşmadığı söylenebilir. PEG-IFN α -2a uygulanan grupta (grup 1) tedavi başlangıcına göre 2000 Hz frekansında sağ ve sol kulak, 12000 Hz frekansında sadece sağ kulak hariç olmak üzere tüm frekanslarda ve her iki kulakta işitme eşiklerinde yükselme olduğu görüldü. İşitme eşiği ortalamalarındaki bu yükselme 2-8 dB arasında sınırlı idi (Tablo 9). İşitme eşiklerindeki bu yükselme bazı frekanslarda ilaç uygulama süresi ile korele iken bazı frekanslarda korele değildi. PEG-IFN α -2a uygulanan grupta tedavi başlangıcındaki işitme eşiği ile 12., 24. ve 48. haftalardaki işitme eşikleri ve takip haftalarındaki işitme eşikleri kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Tablo 9. PEG-IFN α -2a (Grup1) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri.

| Test frekansı | Ortalama işitme eşiği (dB HL) | | | |
|---------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Başlangıç* | 12. hafta* | 24. hafta* | 48. hafta* |
| 250 R | 13.5±3.6 | 13.5±5.3 | 15.7±5.8 | 16.4±7.1 |
| L | 15.0±3.9 | 15.7±5.1 | 17.8±5.4 | 17.1±9.1 |
| 500 R | 11.4±2.3 | 10.7±4.3 | 11.4±6.6 | 15.0±5.5 |
| L | 11.4±3.6 | 11.4±4.5 | 14.2±5.1 | 13.5±7.1 |
| 1000 R | 9.2±1.8 | 10.0±2.7 | 10.7±5.8 | 10.7±4.3 |
| L | 7.8±2.5 | 7.8±2.5 | 10.0±2.7 | 10.0±5.5 |
| 2000 R | 10.0±3.9 | 10.0±3.9 | 7.8±3.7 | 10.0±4.8 |
| L | 9.2±4.3 | 10.0±3.9 | 10.0±2.7 | 10.0±5.5 |
| 4000 R | 15.0±8.7 | 15.7±8.9 | 17.1±8.2 | 16.4±9.4 |
| L | 14.2±10.1 | 13.5±11.6 | 14.2±11.5 | 14.2±12.2 |
| 8000 R | 19.2±7.5 | 20.0±7.3 | 22.2±7.5 | 21.5±8.1 |
| L | 18.5±10.6 | 20.0±10.7 | 22.8±15.6 | 20.7±14.2 |
| 10000 R | 18.5±7.1 | 20.0±8.7 | 23.5±7.1 | 24.2±6.4 |
| L | 21.4±10.6 | 21.4±10.6 | 22.8±9.5 | 22.8±10.6 |
| 12000 R | 31.4±11.9 | 29.2±10.5 | 32.8±10.6 | 31.4±11.3 |
| L | 30.0±16.1 | 30.0±18.6 | 32.1±19.5 | 32.8±11.5 |
| 14000 R | 35.3±13.5 | 39.4±11.3 | 38.8±13.7 | 41.2±12.2 |
| L | 31.5±10.4 | 33.1±13.8 | 34.7±12.1 | 37.1±11.6 |
| 16000 R | 39.2±11.5 | 43.5±5.3 | 42.8±3.7 | 45.0±6.2 |
| L | 31.4±14.0 | 35.0±13.8 | 35.7±14.5 | 39.2±13.7 |

* $p \geq 0.05$ (tek yön ANOVA), R: sağ kulak, L: sol kulak

PEG-IFN α -2a ve Lamivudin birlikte (Grup 2) uygulanan grupta 1000 Hz ve 4000 Hz frekansında sağ kulak hariç diğer tüm frekanslarda işitme eşiklerinde hafif bir yükselmenin olduğu görüldü. Özellikle yüksek frekanslardaki (8000 Hz, 10000 Hz,

12000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz) eşik yükselmesi düşük frekanslara (250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz) göre daha fazla idi. İşitme eşiği ortalamalarındaki yükselme 1-6 dB arasında sınırlı idi (Tablo 10).

Tablo 10. PEG-IFN α -2a ve Lamivudin (Grup 2) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcı ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri.

| Test frekansı | Ortalama işitme eşiği (dB HL) | | | |
|---------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Başlangıç* | 12. hafta* | 24. hafta* | 48. hafta* |
| 250 R | 12.8±2.5 | 14.2±5.1 | 14.2±3.3 | 16.4±6.0 |
| L | 12.1±2.5 | 14.2±5.1 | 13.5±5.3 | 15.7±6.4 |
| 500 R | 9.2±1.8 | 11.4±3.6 | 10.7±1.8 | 12.1±3.7 |
| L | 10.0±2.7 | 12.1±3.7 | 10.7±1.8 | 12.2±4.3 |
| 1000 R | 8.5±3.6 | 7.8±3.7 | 7.8±3.7 | 8.5±4.5 |
| L | 8.5±4.1 | 7.8±3.7 | 8.5±3.6 | 10.0±5.5 |
| 2000 R | 7.8±4.6 | 7.1±3.7 | 8.5±3.6 | 10.0±3.9 |
| L | 7.8±4.6 | 7.8±4.6 | 8.5±3.6 | 10.7±5.1 |
| 4000 R | 13.5±8.6 | 14.2±6.4 | 12.8±4.6 | 12.8±4.6 |
| L | 13.5±5.3 | 16.4±6.6 | 14.2±5.1 | 15.7±6.4 |
| 8000 R | 21.4±6.0 | 22.2±9.3 | 21.4±6.6 | 22.5±7.7 |
| L | 23.5±3.6 | 24.1±10.3 | 25.8±8.7 | 24.4±9.8 |
| 10000 R | 25.7±10.5 | 30.0±12.4 | 30.0±14.4 | 27.8±9.5 |
| L | 29.2±9.3 | 34.2±10.5 | 35.0±14.1 | 32.1±9.0 |
| 12000 R | 33.5±12.3 | 35.0±8.3 | 42.1±13.2 | 38.5±9.0 |
| L | 37.8±9.9 | 37.8±8.7 | 42.8±12.9 | 42.8±12.3 |
| 14000 R | 34.6±11.3 | 36.0±7.4 | 42.6±12.2 | 39.7±10.1 |
| L | 36.8±8.6 | 39.5±6.3 | 41.1±10.5 | 41.5±11.1 |
| 16000 R | 36.4±6.6 | 37.8±6.1 | 42.1±9.5 | 41.4±6.6 |
| L | 37.8±6.1 | 40.0±6.2 | 42.1±9.5 | 41.4±6.6 |

* $p \geq 0.05$ (tek yön ANOVA), R: sağ kulak, L: sol kulak

PEG-IFN α -2a ve lamivudin birlikte uygulanan grupta tedavi başlangıcındaki işitme eşiği ile 12., 24. ve 48. haftalardaki işitme eşikleri ve takip aylarındaki işitme eşikleri kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

PEG-IFN α -2b uygulanan hastaların tedavi başlangıcı ile tedavinin 12., 24. ve 48. haftalardaki işitme eşikleri değerlendirildiğinde işitme eşiklerinde belirgin bir değişikliğin oluşmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 11). Grup 1 ve grup 2’de görülen ve istatistiksel anlamlı olmayan eşik yükselmesinin grup 3’de olmaması dikkat çekici idi.

PEG-IFN α -2b ve Lamivudin (Grup 4) uygulanan grupta tedavi başlangıcındaki işitme eşiklerine göre 1000 Hz’de sol kulak, 4000 Hz’de ise sağ ve sol kulak hariç diğer tüm frekanslarda işitme eşiklerinde yükselme olduğu görüldü. Bu grupta işitme eşiği ortalamalarında meydana gelen yükselme 2-9 dB arasında idi (Tablo 12). İşitme eşiklerindeki en fazla yükselme 12000 Hz frekansında ve sol kulakta olduğu saptandı. Tedavi başlangıcında işitme eşiği ortalaması 21.0 ± 8.4 dB iken tedavinin 48. haftasında işitme eşiği ortalamasının 31.0 ± 12.6 dB’e yükseldiği görüldü. 12000 Hz frekansındaki tedavi başlangıcı ile tedavi sonlandırılması arasındaki işitme eşiklerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). PEG-IFN α -2b ve Lamivudin birlikte uygulanan grupta diğer tüm frekanslarda tedavi başlangıcındaki işitme eşiği ile 12., 24. ve 48. haftalardaki işitme eşikleri ve takip aylarındaki işitme eşikleri kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Tablo 11. PEG-IFN α -2b (Grup 3) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri.

| Test frekansı | Ortalama işitme eşiği (dB HL) | | | |
|---------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Başlangıç* | 12. hafta* | 24. hafta* | 48. hafta* |
| 250 R | 12.5±5.1 | 11.8±4.4 | 11.8±4.4 | 11.8±4.4 |
| L | 13.1±6.2 | 12.5±4.4 | 13.7±4.2 | 13.7±4.2 |
| 500 R | 10.0±3.6 | 10.0±3.6 | 9.3±3.0 | 9.3±3.0 |
| L | 10.6±3.0 | 9.3±3.0 | 9.3±4.0 | 9.3±4.0 |
| 1000 R | 8.7±3.4 | 8.7±2.2 | 9.3±1.7 | 9.3±1.7 |
| L | 6.8±2.5 | 8.7±3.4 | 8.7±3.4 | 8.7±3.4 |
| 2000 R | 8.1±4.4 | 6.8±3.5 | 8.1±2.5 | 8.1±2.5 |
| L | 8.1±2.5 | 9.3±3.0 | 7.5±2.5 | 7.5±2.5 |
| 4000 R | 12.5±5.1 | 11.2±4.2 | 11.8±4.4 | 11.8±4.4 |
| L | 13.1±5.1 | 13.1±3.5 | 11.8±3.5 | 11.8±3.5 |
| 8000 R | 18.7±7.6 | 19.3±7.9 | 20.6±8.7 | 20.6±8.7 |
| L | 20.6±6.5 | 20.0±7.3 | 20.0±6.8 | 20.0±6.8 |
| 10000 R | 18.7±9.9 | 18.1±10.3 | 20.0±10.6 | 20.0±10.6 |
| L | 22.5±8.5 | 23.1±8.1 | 23.7±7.1 | 23.7±7.1 |
| 12000 R | 25.0±8.5 | 27.5±6.3 | 28.1±7.7 | 28.1±7.7 |
| L | 28.7±8.0 | 28.1±8.9 | 28.1±9.2 | 28.1±9.2 |
| 14000 R | 29.2±7.5 | 31.6±7.3 | 32.3±5.8 | 32.4±6.1 |
| L | 32.1±7.9 | 31.2±10.1 | 32.5±7.0 | 32.5±4.9 |
| 16000 R | 36.2±5.0 | 36.2±5.6 | 35.0±4.4 | 35.6±5.4 |
| L | 36.2±6.1 | 36.2±6.7 | 36.8±6.2 | 37.5±6.8 |

* $p \geq 0.05$ (tek yön ANOVA),

R: sağ kulak, L: sol kulak

Tablo 12. PEG-IFN α -2b ve Lamivudin birlikte (Grup 4) uygulanan hastalarda tedavi başlangıcında ve takiplerindeki saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri.

| Test frekansı | Ortalama işitme eşiği (dB HL) | | | |
|---------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Başlangıç* | 12. hafta* | 24. hafta* | 48. hafta* |
| 250 R | 10.0±3.3 | 13.0±2.5 | 14.0±3.9 | 15.0±3.3 |
| L | 10.0±4.7 | 12.0±4.2 | 14.9±3.0 | 14.0±3.9 |
| 500 R | 8.0±4.2 | 12.0±4.2 | 13.0±2.5 | 13.0±2.5 |
| L | 9.0±3.9 | 11.0±3.9 | 12.0±2.5 | 12.0±2.5 |
| 1000 R | 8.0±4.2 | 9.0±3.9 | 10.0±3.3 | 10.0±3.3 |
| L | 9.0±2.1 | 8.0±2.5 | 8.0±2.5 | 8.0±2.5 |
| 2000 R | 6.0±2.1 | 7.0±2.5 | 10.0±3.3 | 9.0±2.1 |
| L | 7.0±2.5 | 7.0±2.5 | 9.0±3.9 | 8.0±2.5 |
| 4000 R | 12.0±4.2 | 13.0±2.5 | 13.0±2.5 | 12.0±4.2 |
| L | 14.0±2.1 | 12.0±4.2 | 12.0±4.2 | 12.0±4.2 |
| 8000 R | 13.0±8.5 | 18.0±5.3 | 21.0±6.9 | 18.0±7.1 |
| L | 14.0±9.0 | 19.0±5.0 | 22.0±7.1 | 17.0±6.3 |
| 10000 R | 12.0±2.5 | 16.0±5.1 | 21.0±9.0 | 18.0±5.3 |
| L | 14.0±3.9 | 19.0±6.9 | 21.0±10.7 | 16.0±6.1 |
| 12000 R | 22.0±9.7 | 28.0±9.7 | 27.0±10.3 | 27.0±10.3 |
| L | 21.0±8.4 | 28.0±10.3 | 27.0±9.1 | 31.0±12.6 |
| 14000 R | 26.1±10.5 | 32.2±9.6 | 31.4±13.3 | 31.8±12.5 |
| L | 24.9±8.6 | 32.7±10.1 | 31.0±10.3 | 32.8±14.1 |
| 16000 R | 31.0±11.7 | 33.0±12.2 | 33.0±12.2 | 35.0±13.3 |
| L | 31.0±11.7 | 33.0±12.2 | 32.0±12.2 | 36.0±13.9 |

* $p \geq 0.05$ (tek yön ANOVA), R: sağ kulak, L: sol kulak

↯ ($p \leq 0.05$) (Tukey B testi) Tedavi başlangıcı ile 12. ay arasında,

Tedavi uygulanan grupların herbiri grup bazında başka bir grupla 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz frekanslarında ayrı ayrı karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirildi. Tedavi gruplarının tamamında 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz frekanslarında tedavi başlangıcında işitme eşikleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

PEG-IFN α -2a (grup 1) ile PEG-IFN α -2a ve Lamivudin (grup 2) uygulanan gruplar arasında işitme eşikleri açısından yapılan karşılaştırmada 24. haftada sol kulakta 10000 Hz ve sağ kulakta 12000 Hz'de; 48. haftada ise hem sağ hem de sol kulakta 12000 Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Tedavi takiplerinin diğer haftalarında ve diğer frekanslarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 24. haftasında işitme eşiği grup 1 ve grup 2'de sol kulakta 10000 Hz'de sırasıyla 22.8 ± 9.5 dB ve 35.0 ± 14.1 dB ($p<0.01$), 12000 Hz'de sağ kulakta 32.8 ± 10.6 dB ve 42.8 ± 13.2 dB idi ($p<0.05$). Tedavinin 12. ayında ise grup 1 ve grup 2'de 12000 Hz frekansında sırasıyla işitme eşikleri sol kulakta 32.8 ± 11.5 dB ve 42.8 ± 12.3 dB ($p<0.02$), sağ kulakta 31.4 ± 11.3 dB ve 38.5 ± 9.0 dB ($p<0.05$) olarak saptandı.

PEG-IFN α -2a (grup 1) ile PEG-IFN α -2b (grup 3) uygulanan gruplar arasında sadece tedavinin 24. haftasındaki takiplerinde 500 Hz'de sol kulakta, 4000 Hz'de sağ kulakta işitme eşiklerinde grup 1 lehine yükselme saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$), buna karşın diğer frekanslarda anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin ortasına denk gelen 24. haftasında grup 1 ve 3'de sırasıyla sol kulak 500 Hz'de işitme eşikleri 14.2 ± 5.1 dB ve 9.3 ± 4.0 dB ($p<0.007$), sağ kulak 4000 Hz'deki işitme eşikleri 17.1 ± 8.2 dB ve 11.8 ± 4.4 dB ($p<0.03$) olarak saptandı.

PEG-IFN α -2b (grup 3) ile PEG-IFN α -2b + Lamivudin (grup 4) uygulanan gruplar arasında tedavinin 24. ve 48. haftalarında hem sağ hem de sol kulakta 500 Hz frekansındaki işitme eşikleri arasında istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$). Tedavinin 24. haftasında işitme eşiği grup 3 ve grup 4'de 500 Hz sağ kulakta sırasıyla 9.3 ± 3.0 dB ve 14.0 ± 3.9 dB ($p<0.005$), sol kulakta 9.3 ± 4.0 ve 14.9 ± 3.0 ($p<0.05$) idi. Tedavinin 48. haftasında yine 500 Hz frekansında işitme eşikleri sağ kulakta 9.3 ± 3.0 dB ve 15.0 ± 3.3 dB ($p<0.005$), sol kulakta 9.3 ± 4.0 dB ve 14.0 ± 3.9 dB ($p<0.05$) olarak saptandı.

Tedavi uygulanan gruplar arasında işitme eşiklerinin değişikliği açısından en fazla farklılık PEG-IFN α -2a + Lamivudin (grup 2) ile PEG-IFN α -2b + Lamivudin (grup 4) uygulanan gruplar arasında saptandı. Tüm işitme frekanslarında grup 2’de işitme eşiklerinin grup 4’e göre belirgin düzeyde yükseldiği görüldü. Bu iki grup arasında 12. haftada sağ kulakta 10000 Hz, sol kulakta 10000 Hz ve 12000 Hz frekanslarında; 24. haftada 12000 Hz ve 16000 Hz frekansında hem sağ hem de sol kulakta; 48. haftada ise 10000 Hz ve 12000 Hz frekansında hem sağ hem de sol kulakta istatistiksel olarak anlamlı işitme eşiği farklılığı saptandı ($p<0.05$). İşitme eşiklerinin yüksek frekanslarda daha fazla yükseldiği saptandı. Tedavinin 12. haftasında 10000 Hz’de grup 2 ve 4’de işitme eşiklerinin ortalaması sırasıyla sağ kulak 30.0 ± 12.4 dB ve 16.0 ± 5.1 dB ($p<0.003$), sol kulak 34.2 ± 10.5 dB ve 19.0 ± 6.9 dB ($p<0.001$); 12000 Hz’de ise sol kulak 37.8 ± 8.7 dB ve 28.0 ± 9.7 dB ($p<0.01$) olarak ölçüldü. Tedavinin 24. haftasında 12000 Hz’de grup 2 ve 4’de işitme eşiklerinin ortalaması sırasıyla sağ kulak 42.1 ± 13.2 dB ve 27.0 ± 10.3 dB ($p<0.006$), sol kulak 42.8 ± 12.9 dB ve 27.0 ± 9.1 dB ($p<0.003$); 16000 Hz’de ise sağ kulak 42.1 ± 9.5 dB ve 33.0 ± 12.2 dB ($p<0.05$), sol kulakta 42.1 ± 9.5 dB ve 32.0 ± 12.2 dB ($p<0.03$) olarak saptandı. Tedavinin 48. haftasında ise 10000 Hz’de grup 2 ve 4’de işitme eşiklerinin ortalaması sırasıyla sağ kulak 27.8 ± 9.5 dB ve 18.0 ± 5.3 dB ($p<0.008$), sol kulak 32.1 ± 9.0 dB ve 16.0 ± 6.1 dB ($p<0.000$); 12000 Hz’de ise sağ kulak 38.5 ± 9.0 dB ve 27.0 ± 10.3 dB ($p<0.008$), sol kulak 42.8 ± 12.3 dB ve 31.0 ± 12.6 dB ($p<0.008$) idi.

Çalışma gruplarında 500-1000-2000 ve 4000 Hz’deki kemik yolu işitme eşikleri hava yolu işitme eşikleriyle aynı düzeyde idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

3.2.2. İmpedans Odyometri Değerleri

Çalışma gruplarının tamamında Tip A timpanogram tipi saptandı. Hastaların takiplerinde timpanogram tipleri sağ ve sol kulak değerleri benzer olduğu için sağ ve sol kulak komplians değerlerinin ortalaması alındı. Çalışma gruplarındaki başlangıç, 12., 24. ve 48. haftalardaki statik komplians değerleri PEG-IFN α -2a grubunda 0.58 cc ile 1.46 cc arasında; PEG-IFN α -2a + Lamivudin grubunda 0.60 cc ile 1.50 cc arasında; PEG-IFN α -2b grubunda 0.49 cc ile 1.48 cc arasında; PEG-IFN α -2b + Lamivudin grubunda

0.63 cc ile 1.55 cc arasında değiştiği saptandı. Statik kompians değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar tedavinin başlangıç, 12., 24. ve 48. haftalardaki ipsilateral ve kontralateral refleksler sağ ve sol kulaklar için ayrı ayrı bakıldı, refleksler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0.05).

3.3. İşitme Dışında Diğer Audituar Yan etkiler

Hastaların hiçbirinde tedavi başlangıcında audituar sistem ile ilgili otalji, tinnitus, vertigo ve dengesizlik Şikayetleri yoktu. Hastaların 12., 24. ve 48. haftalarda takiplerinde bu semptomlar sorgulandığında tedavinin kesilmesini gerektirecek Őiddette semptomlarla karşılaşılmadı.

Tedavi uygulanan grupların tamamı değerlendirildiğinde tedaviye bağlı en sık karşılaşılan audituar yan etki sırasıyla tinnitus, vertigo, denge bozukluğu ve otalji idi (Tablo 13). İlaç kesilmesi sonrasında iki ay içerisinde semptomlarda gerileme görüldü. Çalışma gruplarında tinnitus en sık grup 2'de, vertigo en sık grup 3'de, denge bozukluğu eşit oranlarda grup 2 ve 3'de, otalji ise en sık grup 2'de olduğu görüldü. Tedavi uygulanan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 13. Tedavi uygulanan hastalarda auditor sistem ile ilgili yan etkiler

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Tinnitus 0.gün | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.ay | 3 (%21.4) | 5 (%35.7) | 2 (%12.5) | 3 (%30) |
| 6.ay | 3 (%21.4) | 4 (%28.5) | 4 (%25) | 3 (%30) |
| 12.ay | 2 (%14.2) | 2 (%14.2) | 2 (%12.5) | 2 (%20) |
| Vertigo 0.gün | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.ay | 1 (%7.1) | 3 (%21.4) | 4 (%25) | 2 (%20) |
| 6.ay | 1 (%7.1) | 3 (%21.4) | 4 (%25) | 2 (%20) |
| 12.ay | 1 (%7.1) | 2 (%14.2) | 3 (%18.7) | 1 (%10) |
| Denge bozukluğu | | | | |
| 0.gün | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.ay | 1 (%7.1) | 3 (%21.4) | 3 (%18.7) | 2 (%20) |
| 6.ay | 1 (%7.1) | 2 (%14.2) | 2 (%12.5) | 1 (%10) |
| 12.ay | 1 (%7.1) | 2 (%14.2) | 2 (%12.5) | 1 (%10) |
| Otalji 0.gün | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.ay | 1 (%7.1) | 1 (%7.1) | 1 (%6.2) | 0 |
| 6.ay | 0 | 1 (%7.1) | 0 | 0 |
| 12.ay | 0 | 0 | 0 | 1 (%10) |

4. TARTIŞMA

Hepadnavirüs ailesinden olan hepatit B virüsünün doğal kaynağı insandır. Bu virüsler temel olarak hepatotropik virüsler olup buldukları konakta persistan enfeksiyonlara, karaciğer kanserine neden olurlar. Kronik hepatit B hastalarının serumunda çapı 42 nm olan ve nükleik asit içeren çift kılıflı yapılarla (Dane partiküleri), nükleik asit içermeyen, çapı 17-25 nm olan enfeksiyon etkisi olmayan çok sayıda partikül vardır. Dane partiküllerinin dış protein kılıfı HBs proteinlerinden oluşmaktadır. Kor partikülü veya kapsid olarak adlandırılan viral DNA'yı saran iç kılıf ise HBc proteinlerinden oluşmaktadır (109).

HBV enfeksiyonu, tüm ülkelerin olduğu gibi ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (iki milyar insanın) bu virüsle karşılaştığının serolojik delilleri bulunmaktadır. Her yıl bir milyondan fazla insan HBV 'ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarından (siroz ve hepatoselüler karsinom) ölmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir. HBV enfeksiyonu klinik olarak; akut hepatit ve kronik hepatit olarak karşımıza çıkabilir (110).

Hepatit B virüsüne bağlı karaciğer hasarının infekte hepatosite karşı oluşan immun atakla ortaya çıktığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte viral faktörlerin karaciğer hasarının patogenezendeki rolü olup olmadığı uzun zamandan beri ilgi konusu olmuştur. Daha patojenik bir varyant daha yüksek replikasyon hızına sahip olarak avantaj sağlayabilir veya immun ataktan kaçabilmesi için farklı stratejiler geliştirerek daha yüksek oranda persistan enfeksiyona neden olabilir. Virüsün yapısında çeşitli mutasyonlar olabilmektedir. Virüs, antiviral tedavinin etkinliğini belirleyen hücre içi sinyallere karşı değişik stratejiler geliştirerek tedaviye direnç sağlayabilir (110).

KHB enfeksiyonlarında tedavinin asıl amacı HBsAg'i tamamen ortadan kaldırmak ve HBsAg serokonversiyonunu sağlamaktır (27). Serokonversiyon gelişmeyen hastalarda hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yaklaşık 60 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (111). Bu amaçla KHB enfeksiyonu tedavisinde ruhsatlandırılmış INF- α , lamuvidin ve adefovir dipivoxil gibi üç ilaç kombine veya

monoterapiler şeklinde yaklaşık olarak son üç dekattır klinikte kullanılmaktadır. HBV enfeksiyonunun iyileşmesi, HBsAg'nin kaybolması ile birlikte HBV-DNA'nın negatifleşmesi olarak tanımlanır (27).

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegileinterferonlarla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde; HBeAg serokonversiyonu, transaminaz normalizasyonu, kalıcı viral yanıt ve HBV-DNA negatifleşmesi açısından standart interferonlara göre daha üstün, etkin oldukları görülmüştür (82-84). 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 (110). 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 ve parestezi gibi bulgular nadiren bildirilmiştir. Fakat ilaç iştahsızlık, bulantı-kusma, anemi ve lökopeni yapabilir. Pankreatit yapabileceği belirtilmesine rağmen muhtemelen ileri derecede seyrek görülmektedir. Lamivudin kullananların yaklaşık %17'sinde hafif amilaz yükselmesi ve geçici kreatin fosfokinaz yükselmesi gözlenmiştir (112).

Janssen ve arkadaşlarının(18) 2005 yılında ülkemizde katıldığı çok merkezli, randomize uluslararası 230 hastayı kapsayan çalışmada HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında peginterferon alfa-2b (PEG-IFN α -2b)'nin tek başına kullanımı ile PEG-IFN α -2b ve lamivudin kombinasyonunun etkinliği karşılaştırmışlar. Hastalar 52 hafta boyunca tedavi almışlar. Bu çalışmada tedavi alan hastalarda yan etkiler değerlendirildiğinde PEG-IFN α -2b alan kolda, flu-like sendrom %62, baş ağrısı %40, halsizlik %43, myalji %30, artralji %16, kilo kaybı %21, saç dökülmesi %19 görülmüş, PEG-IFN α -2b + lamivudin alan grupta ise flu-like sendrom %74, baş ağrısı %45, halsizlik %42, myalji %32, artralji %15, kilo kaybı %39, saç dökülmesi %27 olarak benzer oranlarda saptanmış.

Zonneveld ve arkadaşları (89), KHB hastalarında PEG-IFN α -2b'nin kullanımının güvenilirliğini, doz indirimi ve tedavi bırakılmasının prediktif faktörlerini ayrıca incelemişler. En sık bildirilen yan etkiler grip-benzeri sendrom, baş ağrısı, yorgunluk miyalji ve enjeksiyon yeri reaksiyonu olarak bulunmuştur. Çalışmada yan etki sıklığı grip-benzeri sendrom %68, baş ağrısı %40, yorgunluk %39, miyalji %29, lokal reaksiyon %29, alopesi %22, kilo kaybı %19, psikiyatrik olaylar %20, karın ağrısı %15 olarak belirlenmiş. Bu semptomların genellikle ilk 1 ay içinde ortaya çıktığı ve tedavi devamında hafiflediği bildirilmiştir.

Cooksley ve arkadaşları (113) tarafından HBeAg-pozitif 194 KHB' li hastayla yapılan çalışmada haftada 180mcg PEG-IFN α -2a verilen grupta ateş %58, myalji %36, halsizlik %29, baş ağrısı %38, saç dökülmesi %33, baş dönmesi %16 olarak bildirilmiş.

Lau ve arkadaşları (114), tarafından yapılan geniş kapsamlı bir Faz III çalışmasında HBeAg-pozitif KHB hastaları tedavi seçeneği olarak lamivudine, PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a ile lamivudin kombinasyonu ile 48 haftalık tedavi verilmiş. PEG-IFN α -2a alan kolda ateş %49, halsizlik %40, myalji %26, baş ağrısı %28, iştahsızlık %15, saç dökülmesi %20, baş dönmesi %9, artralji %9, PEG-IFN α -2a + lamivudin kolundaysa ateş %55, halsizlik %37, myalji %28, baş ağrısı %30, iştahsızlık %13, saç dökülmesi %20, baş dönmesi %29, artralji %9 olarak saptanmış.

Marcellin ve arkadaşları (87), tarafından HBeAg-negatif KHB tedavisinde PEG-IFN α -2a'nin lamivudine üstünlüğü olup olmadığını kanıtlamak bir çalışma planlamış. Hastalar 48 hafta boyunca, PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a+lamivudin ve lamivudin şeklinde üç kolda tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında 24 haftalık bir takip dönemi boyunca izlenmiş. Bu çalışmada PEG-IFN α -2a alan grupta, ateş %59, halsizlik %42, myalji %27, baş ağrısı %24, iştahsızlık %18, artralji %15, saç dökülmesi %14, diare %11, PEG-IFN α -2a + lamivudin grupta ise ateş %55, halsizlik %42, myalji %27, baş ağrısı %19, iştahsızlık %15, artralji %15, saç dökülmesi %11, diare %6 ile yan etki oranları benzer olarak rapor edilmiş.

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda en sık karşılaşılan yan etkiler grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, saç dökülmesiydi. Toplam tedavi süresince gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ateş ve grip benzeri

sendrom oranlarımız literatürle uyumlu olmakla birlikte diğer yan etkilerin oranını belirgin olarak yüksek saptadık. Ateş dışındaki şikayetlerin yüksek saptanma nedeninin, hastaların subjektif değerlendirmeleriyle ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Yine çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavinin ilerleyen haftalarında yan etki sıklığında azalma saptandı.

Janssen ve arkadaşlarının(18) çalışmasında PEG-IFN α -2b alan grupta nötropeni(<1500/mm³) %21, trombositopeni(<75000/mm³) %17, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubundaysa nötropeni, %26, trombositopeni %14 saptanmış, Von Zonneveld ve arkadaşları (89) ise hematolojik yan etki sıklığını lökopeni (<3 000/mm³)% 42, nötropeni(<1 500/mm³) %22, trombositopeni (<75 000/mm³) %12 olarak saptanmış. PEG-IFN α -2b ve lamivudin kombinasyonu alan hasta grubunda yan etki sıklığı PEG-IFN α -2b monoterapi grubundan farklı bulunmamış, hastaların %22'sinde PEG-IFN α -2b dozu indirilmiştir ki bu doz indirimlerinin yarısı nötropeni ile ilişkili bulunmuştur. Marcellin ve arkadaşları (87) tarafından HBeAg-negatif KHB 48 hafta boyunca PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a+lamivudinle tedavi planlamışlar hematolojik yan etki olarak PEG-IFN α -2a alan hastalarda nötropeni %17, trombositopeni % 19, PEG-IFN α -2a + lamivudin alanlarda nötropeni %25, trombositopeni % 12 olarak saptamışlar.

Bizim çalışmamızda PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2b tedavisi uygulanan gruplarda lökopeni, nötropeni, trombositopeni oranlarımız literatürle uyumluuydu. 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 düşündük fakat bunu literatürle destekleyemedik. 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 ile literatürle farklılık göstermedi.

Janssen ve arkadaşları (18), HBeAg pozitif KHB hastalarına 52 hafta PEG-IFN α -2b ve PEG-IFN α -2b + lamivudin şeklinde tedavi planlamışlar. İki koldan yaptıkları çalışmada HBeAg serokonversiyonu kombine tedavi alan grupta %25, monoterapi alan grupta %22, HBsAg serokonversiyonu kombine tedavi alan grupta %6, monoterapi alan grupta %4, ALT normalizasyonu ise kombine tedavi alan grupta %51, monoterapi alan grupta %34 olarak saptanmış.

Kaymakoğlu ve arkadaşlarının(115) yaptıkları prospektif, randomize, kontrollü ve çok merkezli çalışmada HBeAg (-), karaciğer biyopsisi ile kronik hepatiti olduğu doğrulanmış, kompanse karaciğer hastalıklı ALT'si yüksek ve HBV-DNA'sı pozitif 43 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, onaltı hastaya (grup 1), PEG-IFN α -2b monoterapisi ile 27 hastaya (grup 2), PEG-IFN α -2b + lamivudin kombinasyon tedavisi vermişler. Her iki grupta tedavi süresi 48 hafta olarak belirlenmiş ve hastalar tedavi bitimini takiben tedavisiz olarak 24 hafta daha takip edilmişler. Takip sonunda virolojik cevap oranları PEG-IFN α -2b monoterapi grubunda %63, kombinasyon tedavi grubunda ise %50 bulunmuş. HBV-DNA, PCR ile grup 1'de %50; grup 2'de %41 oranında negatif, biyokimyasal cevap 1. grupta %63, 2. grupta %58 oranında saptanmış. Yine takip sonunda grup 1'de 2 (%17), grup 2'de ise 1 (%6) hastada HBsAg negatifleşmiş, ancak antiHBs gelişmemiş. Araştırmacılar PEG-IFN α -2b monoterapisinin, HBeAg (-) kronik B hepatitinde tedavi sonlandıktan sonraki 24 haftalık takip süresinin sonunda hastaların yaklaşık yarısında virolojik cevaba ulaşıldığı ve de PEG-IFN α -2b'ye lamivudin eklenmesinin virolojik ve biyokimyasal cevap oranlarında herhangi bir artış sağlamadığını bildirilmiştir.

Cooksley ve arkadaşları HBeAg-pozitif hastalara haftada bir kez 90 μ g, 180 μ g ve 270 μ g uygulanan PEG-IFN α -2a ile haftada üç kez konvansiyonel IFN α -2a, 4,5 MIU uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran çok merkezli, uluslararası, açık, randomize bir Faz II çalışmalarında hastalar 24 hafta süreyle tedavi edilmiş ve tedavinin bitiminden 24 hafta sonra etkinlik değerlendirilmiş. Bu değerlendirmede HBeAg kaybı, HBV DNA baskılanması (<500.000 kopya/ml) ve ALT düzeyinde normalleşme şeklindeki kombine yanıt, konvansiyonel IFN α -2a'da %12, PEG-IFN α -2a'da ise dozdan bağımsız olarak %24 ile anlamlı derecede yüksek bulunmuş.

(p=0,036). PEG-IFN α -2a ile tedavi edilen iki hastada kalıcı HBsAg kaybı elde edilirken, konvansiyonel IFN α -2a ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde HBsAg klirensi gözlenmemiş. Sirozlu ya da presirotik dönemindeki hastalara verilen PEG-IFN α -2a tedavisi kolunda %54'ünde HBeAg klirensi, %46'sında HBV DNA baskılanması, %38'inde ise ALT normalizasyonu görülmüş. (113,116).

Lau ve arkadaşlarının (114) HBeAg-pozitif KHB hastalarıyla yaptıkları çalışmasında hastalar, PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a+ lamivudin ve tek başına lamivudin ile 48 hafta tedavi uygulamışlar. Tedavi sonunda, başlangıca göre viral yükte en fazla baskılanma, lamivudinle verilen olgularda olmuş. Ancak tedavinin bitiminden 24 hafta sonra HBeAg serokonversiyonundaki oranlar, lamivudin monoterapisine (%19), PEG-IFN α -2a monoterapisinde (%32) ve kombinasyon terapisinde (%27) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Lamivudin monoterapisine kıyasla tek başına PEG-IFN α -2a yada kombinasyon tedavisi alanlarda, tedavi bitiminden 24 hafta sonra anlamlı olarak daha çok sayıda hastada ALT normalleşmesi, HBeAg kaybı, HBeAg serokonversiyonu , HBV DNA baskılanmasının devam ettiği bildirilmiş. ALT normalleşmesi PEG-IFN α -2a'da %41, PEG-IFN α -2a + lamivudin'de %39, HBeAg serokonversiyonu PEG-IFN α -2a'da %34, PEG-IFN α -2a + lamivudin'de %28, HBV DNA baskılanması PEG-IFN α -2a'da %32, PEG-IFN α -2a + lamivudin'de %34olarak saptanmış. PEG-IFN α -2a ile tedavi edilen hastalarda, lamivudin monoterapisi alan hastalara kıyasla daha yüksek kalıcı yanıt oranları elde edilmiş. PEG-IFN α -2a ve lamivudin kombinasyonu, tek başına PEG-IFN α -2a'ya üstünlük sağlamamış.

Marcellin ve arkadaşları (87), HBeAg-negatif KHB hastalarında lamivudin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, PEG-IFN α -2a tedavi alan hasta gruplarında daha fazla ALT normalleşmesi sağlamışlar (PEG-IFN α -2a monoterapisi için %59, PEG-IFN α -2a + lamivudin kombinasyonu için %60 ve lamivudin monoterapisi için %44). Lamivudin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında (%29), PEG-IFN α -2a tedavi kollarında yer alan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek oranda viral yanıt (HBV DNA <20.000 kopya/ml) elde edilmiş PEG-IFN α -2a monoterapisi için %43, PEG-IFN α -2a + lamivudin kombinasyonu için %44). Tedavinin sonunda, HBV DNA düzeylerindeki en yüksek azalma, PEG-IFN α -2a + lamivudin kombinasyon tedavisi ile elde edilmiştir;

HBV DNA baskılanması, iki monoterapi kolunda benzer düzeyde bulunmuş. Takip döneminin sonunda, tek başına PEG-IFN α -2a alan 7 ve PEG-IFN α -2a + lamivudin verilen 5 hastada HBsAg kaybı gözlenmiş, lamivudin monoterapi kolundaki hastaların hiçbirinde HBsAg kaybı görülmemiş. HBsAg serokonversiyonunu %3-4 bildirilmiş.

Marcellin ve ark. (88), yaptığı bir diğer çalışmada daha önce lamivudin ve/veya adefovir alan HBeAg-positif ve HBeAg-negatif KHB'li hastalar, Peginterferon alfa-2a ile tedavi verilmiş. HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastalarının üçte birinden fazlasında HBeAg kaybı ve Anti-HBe antikoru geliştiği ve hastaların %7'sinde HBsAg kaybı saptanmış.

Çalışmamız da tedavi yanıtı, primer yanıtı, virolojik yanıt, serolojik yanıt, biyokimyasal yanıt, tedavi sonu yanıt ve tam yanıt olarak değerlendirildi. Bu kriterlere uygun değerlendirme sonucunda çalışmaya alınan 54 hastanın 9(%16.6)'unda primer yanıtı saptandı. Bu hastaların 44(%81.4)'ünde virolojik, 3(%5.5)'ünde serolojik, 28(%51.8)'inde biyokimyasal ve 21(%38.8)'inde tedavi sonu yanıt alındı. Fakat hiçbir hastadan tam yanıt alınmadı. Tedavi uygulanan gruplarda tedavi yanıtı ayrı ayrı değerlendirildiğinde primer yanıtı; PEG-IFN α -2a alan hasta grubunda %14.3, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %14.3, PEG-IFN α -2b grubunda %25, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda ise %10 oranında saptandı. Virolojik yanıt; PEG-IFN α -2a grubunda %64.3, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %92.9, PEG-IFN α -2b grubunda %81.3, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda %90, serolojik yanıt; PEG-IFN α -2a grubunda %7.1, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %7.1, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda %10 oranında saptanırken, PEG-IFN α -2b grubunda hiçbir hastada serolojik yanıt elde edilemedi. Biyokimyasal yanıt; PEG-IFN α -2a grubunda %50, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %57.1, PEG-IFN α -2b grubunda %37.5, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda ise %70, tedavi sonu yanıt; PEG-IFN α -2a grubunda %28.6 hastada, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %50, PEG-IFN α -2b grubunda %31.3, PEG-IFN α -2b + lamivudin alan grupta ise %50 hastada saptandı. Literatüre kıyasla serolojik yanıt olarak tanımlanan HBeAg serokonversiyon oranlarımız düşük, virolojik yanıt oranlarımız yüksekti. HbsAg kaybı ve antiHbs oluşumu hiçbir hastamızda görülmedi Diğer kriterler (primer yanıtı, biyokimyasal yanıt, tedavi sonu yanıt ve tam yanıt)

literatürdeki oranlarla uyumluydu. Çalışmamızda ki virolojik cevap oranının yüksek olmasının nedeninin, virolojik cevabı literatürdeki birçok çalışmanın tedavinin 48. haftasında, bazı çalışmaların ise tedavi sonlandıktan 24 hafta sonra, bizim ise son EASL klavuzunda önerilen tedavinin 24. haftasında (HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml) değerlendirmemiz olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü 48. haftanın sonundaki virolojik yanıt oranlarımız PEG-IFN α -2a grubunda %42.8, PEG-IFN α -2a + lamivudin grubunda %50, PEG-IFN α -2b grubunda %43.7, PEG-IFN α -2b + lamivudin grubunda %50 ile yapılan birçok çalışmanın sonucuyla benzerdi.

KHB enfeksiyonu tedavisinde INF kullanımına bağlı sistemik yan etkiler iyi dökümente edilmesine karşın sensorinöral işitme kaybı nadir bildirilmiş olup hepatit B tedavisinin toplam süresince işitme sistemindeki etkilenmeler iyi bilinmemektedir (10,15,20,21). İnterferon tedavisi süresince hastalarda işitme kaybı oluşmasının muhtemel mekanizmaları; otoimmün, mikrovasküler ve interferonun direkt ototoksik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (14,20,117). Bu mekanizmalar sonucu oluşan işitme kayıpları sıklıkla geçicidir (117,118). İşitme kaybına yol açtığı düşünülen muhtemel mekanizmalar arasında en fazla suçlanan otoimmün mekanizma olup, bu mekanizmada ani işitme kayıplarında olduğu gibi etiyolojik faktörler idiyopatikdir (13).

Lorenz ve arkadaşları (119), işitme kaybının patogeneğinde iç kulak spesifik interferon gama proinflamatuvar T hücrelerinin rol oynadığını bildirmiştir. Mikrovasküler patogeneşte interferonun neden olduğu trombositopeninin işitme kaybına yol açabileceği ileri sürülmüştür (120). İNF'e bağlı oluşan trombositopeni iç kulakta mikrovasküler bozukluğa yol açar ve oluşan ototoksitaya eğer erken tanı konulur, İNF tedavisi kesilir ise kulak ile ilgili semptomlar sıklıkla geri dönüşümlüdür (12,13). İnterferon alfa sonucu oluşan işitme kayıplarının tedavisinde steroid kullanımının işitme kaybını tedavi ettiği rapor edilmiştir (13).

Kanda ve arkadaşlarının (13), yaptıkları 73 hastalık prospektiv bir çalışmada İNF tedavisi süresince hastaların 27 (%36.9)'sinde yapılan odiyometride sensorinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. İşitme kaybının sıklıkla tedavinin geç döneminde oluştuğunu ve oluşan bu işitme kaybının tedavi sonlandırıldıktan 7-14 gün sonra düzeldiği görülmüştür. Bu çalışmada kulak ile ilgili şikayetlerin İNF tedavisi kesilmesinden kısa zaman sonra

iyileşmesi etyopatogeneizde mikrovasküler bozukluğun rol oynadığını düşündürebilir (21). Buna karşın, Forman ve arkadaşları (20), PEG-IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi sonrası altı hastada oluşan sensorinöral işitme kaybının tedavi sonlandırılması ile tamamen düzelmediğini bildirilmiştir. Başka bir çalışmada tek taraflı oluşan sensorinöral işitme kaybının tedaviye ara verilmesi sonrasında düzelmediği, tedaviye devam edildiğinde tek taraflı işitme kaybı çift taraflı işitme kaybına dönüşmediği görülmüştür (21).

Johnson ve arkadaşları (118), kronik hepatit C'li bir hastada PEG-IFN alfa-2b/ribavirin uygulanması sonrasında vertigo, tinnitus, bilateral sensorinöral işitme kaybı ve geçici denge kaybı ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu vestibulokoklear semptomlar tedavi kombinasyonunun uygulamasının ikinci haftasında ortaya çıkmıştır. İşitme kaybının tespiti amacıyla yapılan saf ses odyogramda simetrik her iki kulakta 250-4000 Hz frekanslarında normal işitme saptanırken, 6000 Hz ve 8000 Hz frekanslarında ani düşüş gösteren 55 dB'lik işitme kaybı saptanmıştır. Sadece yüksek frekansları tutan simetrik sensorinöral işitme kaybının oluşumunun koklear dış saçlı hücre disfonksiyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Vestibulokoklear semptomlar ortaya çıktıktan sonra ilaçlar kesilmiş ve hastanın 4 hafta içerisinde semptomları düzelmiş, sadece hafif bir işitme kaybı ve tinnitus 6 ay kadar devam etmiştir. Sonuç olarak erken tanı ve tedavinin kesilmesi semptomların düzelmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır.

Elloumi ve arkadaşları (121), kronik hepatit C'li hastanın PEG-IFN α -2a ve ribavirin tedavisi başladıktan 22 hafta sonra otalji ve sol kulakta ani işitme kaybı ortaya çıktığını ve işitme kaybı sonrasında iki hafta daha antiviral tedavinin devam ettirildiği rapor etmişler. Tedavinin sonlandırılmasından iki hafta sonra işitmenin düzeldiği bildirilmiş ve bu hastada yapılan hematolojik tetkikte trombositopeni saptanmamıştır. PEG-IFN α -2a ve ribavirin kullanımına bağlı oluşan işitme kaybının daha çok doza bağlı ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. İşitme kaybı gelişen hastalarda interferon tedavisine devam edilebileceği ve tedavinin kesilip kesilmeyeceği tedavi eden doktorun klinik tecrübesi ve hastanın isteğine göre değişebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda grup 3 hariç diğer gruplarda işitme eşiği ortalamalarında hafif bir yükselme olmasına karşın

hiçbir grupta doz azaltmasını veya kesilmesini gerektirecek düzeylerde sensorinöral işitme kaybı ile karşılaşmadık.

Kanda ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmada İNF tedavisi süresince hastaların 32 (%43.8)'sinde tinnitus oluştuğunu bildirmişlerdir. Tunca ve arkadaşları (120) ise KHB'li hastalara İNF α -2a ve lamivudin uygulaması sonrası tedavinin 5. ayında dengesizlik, kulak uğultusu ve odyometride sol kulakta sensorinöral tip işitme kaybı oluştuğunu bildirmişlerdir. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde tandem yürüyüş sağa ataksi saptanmış ve hafif aksonal nöropati tanısı konulmuştur. Aynı hastada hem polinöropati hem de sensorinöral işitme kaybının beraber olması etiolojide otoimmüitenin yer aldığını düşündürebilir. Çalışmamızda KHB enfeksiyonlu hastalara toplam 48 hafta PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a + Lamivudin, PEG-IFN α -2b veya PEG-IFN α -2b + lamivudin tedavisi uygulandı. Bu gruplardan PEG-IFN α -2b monoterapi grubu (grup 3) hariç diğer gruplarda birkaç frekans dışında tedavi başlangıcına göre tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarında ortalama işitme eşiklerinde 1-9 dB arasında yükselme saptanmasına karşın işitme eşikindeki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sadece grup 4'de 12000 Hz frekansında tedavi başlangıcına göre tedavi bitimindeki işitme ortalamalarındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0.05$). Gruplar arasında işitme eşikleri ortalamaları karşılaştırıldığında işitme eşikliği ortalaması en yüksek olan grup 2 idi. Grup 2'de özellikle 10000 ve 12000 Hz frekansında işitme eşikliğinin çok yükseldiği ve bu yükselmenin grup 4 ile arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. Çalışmamızda tüm gruplardaki işitme sonuçları değerlendirildiğinde KHB tedavisinde kullanılan PEG-IFN monoterapisi ve lamivudin ile birlikte kombine terapinin işitme eşiklerini belirgin değiştirmedini söyleyebiliriz.

PEG-IFN kullanımına bağlı hangi frekansların daha fazla etkilendiğine dair çok fazla çalışma olmamasına karşın, özellikle yüksek frekanslarda (6000 ve 8000 Hz) işitme kaybının daha fazla oluştuğu bildirilmiştir (118). Çalışmamızda grup 3 hariç diğer gruplarda özellikle yüksek frekanslardaki (8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz) işitme eşikliği yükselmesi, düşük frekanslara (250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz) göre daha fazla idi.

Literatürde PEG-IFN uygulaması süresine bağlı olarak sensorinöral işitme kaybı oluşma ihtimalinin artabileceği bildirilmiştir (121). Bunun yanısıra PEG-IFN tedavisi esnasında sensörinöral işitme kaybı oluşan hastalarda tedaviye devam edilmesinin sensörinöral işitme kaybını artırmayacağını bildiren yayınlarda vardır (21). Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasada tedavi süresine bağlı olarak tedavinin ilerleyen dönemlerinde birçok frekansta (standart ve yüksek frekans odyometride) işitme eşiklerinde hafif yükselme saptandı. Çalışmamızda KHB'li hastalarda tedavi süresince işitme dışındaki diğer audituar yan etkilerden sırasıyla en sık tinnitus (%12.5-%35.7), vertigo (%7.1-%25), denge bozukluğu (%7.1-%21.4) ve otalji (%6.2-%10) ile karşılaştık (Tablo 13). Tinnitus en sık grup 2'de, vertigo en sık grup 3'de olmasına karşın bu semptomlar açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptamadık. Bu semptomlarda tedavi kesildikten iki ay sonra gerileme gözlemlendi.

Sonuç olarak, hasta sayımız az da olsa hastalarımızı dört gruba ayırarak, her iki pegileinterferon formunu KHB hastalarına monoterapi ve lamivudinle kombine terapi şeklinde 48 hafta uyguladık. Her iki pegileformun birbirine ve kombineterapinin monoterapiye hem sistemik, hematolojik yan etkiler hem de tedavi cevabı açısından üstünlüğünü saptamadık. Fakat kombineterapi alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da monoterapi grubuna kıyasla hematolojik yan etki oranları daha yüksekti. Bu bilgi literatürle kısmen farklı olsa da bu durumun vaka sayımızın az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda PEG-IFN tedavisi uygulanan hastalarda 48 haftalık tedavi süresince hastaların takiplerinde tedavi başlangıcına göre işitme eşiklerinde hafif bir yükselme tespit edildi. İşitme eşiğindeki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın PEG-IFN tedavisi uygulanan hastalarda işitme fonksiyonları aralıklı kontrol edilerek moniterize edilmesinin takip açısından gerektiğini düşünüyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Health Organization Hepatitis B Fact Sheet. 1998.
2. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 362-366.
3. Özacar T: Hepatit B Virusu. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 1882-1904.
4. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094.
5. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 61: 1942-1956.
6. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 1): S5-10.
7. Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis B. Viral hepatitis A to F: an update. AASLD postgraduate course, Chiago, 1994: 146-161.
8. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 390-399.
9. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61: 2263-2288.
10. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 283-291.
11. Chung A, Older SA. Interferon-alpha associated arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1844-1845.
12. Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, Nakao K, Yano M, Matsuo H. Sudden hearing loss associated with interferon. *Lancet* 1994; 343: 1134-1135.
13. Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H. Interferon-induced sudden hearing loss. *Audiology* 1995; 34: 98-102.
14. Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, Romito A, Manna R, Ottaviani F. Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 962-963.
15. Kaygusuz I, Ozturk Kaygusuz T, Ozturk A, Kilic SS, Karlidag T, Keles E, Yalcin S. Effects of interferon-alpha2b on hearing. *Int J Audiol* 2004; 43: 438-441.
16. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 915-923.

17. Vassiliadis T, Patsiaoura K, Tziomalos K, Gkiourtzis T, Giouleme O, Grammatikos N, Rizopoulou D, et al. Pegylated IFN- α 2b added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2417-2422.
18. 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.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S3-20.
20. Formann E, Stauber R, Denk DM, Jessner W, Zollner G, Munda-Steindl P, Gangl A, Ferenci P. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 873-877.
21. Wong VK, Cheong-Lee C, Ford JA, Yoshida EM. Acute sensorineural hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment: outcome after resumption of therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5392-5393.
22. 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.
23. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl. 1): S90-103.
24. Leung N. Nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl.): E53-60.
25. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:61-68.
26. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256-1263.
27. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP, Cohen SH, Pollard RB. Treatments for hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1353-1362.
28. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Review article: Nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1211-1230.
29. Simdon J, Watters D, Bartlett S, Connick E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1623-1627.

30. Brinkman K, Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 5-11.
31. Rizzetto M. Viral Hepatitis. Brichter J, Benhaman JP, McIntyre N, et al. (Eds.). *Clinical Hepatology*. 2nd Ed., Oxford: Oxford University Pres. 1999; 827-870.
32. Mıstık R, Balık İ: Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul; Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003: 10-55.
33. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virology* 2005; 34: 125-129.
34. Kıyan M: Hepatit B virusu. Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul; Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003; 86-120.
35. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 2001; 2923-2970.
36. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th Ed, New York: Churchill- Livingstone. 2000: 1652-1685.
37. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005:1426-1441.
38. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection,disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl): 1 –3.
39. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant women in Oman, Qatar and the United Arab Emirates. *J Infect* 2006; 52: 202-206.
40. Taşyaran MA: HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit*, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003:121-128.
41. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: 64–69.
42. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale’de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 160-165.
43. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis* 2005;37:622-627.
44. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) Genotip Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:451-1454.

45. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005; 42: 480-485.
46. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B virüs infeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 14-15.
47. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Bir meta analiz. Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55.
48. Birengel S. Akut Viral Hepatit B'li Olguların Klinik ve Muhtemel Bulaş Yolları Açısından Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 148-151.
49. Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Taşyaran MA. Akut Viral Hepatit Olgularının Değerlendirilmesi *Viral Hepatit Derg* 2001; 3: 379-382.
50. Leblebicioğlu H, Eroğlu C. Hepatit Çalışma Grubu Üyeleri. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 537-541.
51. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11:1976-1980.
52. Kaygusuz S, Çuhadar F. Askerlerde HBsAg Araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 260-262.
53. Turunç T, Sezgin N, Uncu H, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kan Donörlerinde Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 171-173.
54. Devecioğlu C, Dikici B, Yıldırım İ, Boşnak M. Kan ve kan ürünleri verilen hastalarda hepatit A, B, C ve E seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 1999;2:65-68.
55. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi. *Klinik Derg* 2001; 14: 22-24.
56. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palandüz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003; 12: 184-188.
57. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde HAV, HBV, HCV Seropozitifliğinin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 88-96..
58. Yıldırım M, Şencan İ, Özdemir D, Yılmaz Z, Küçükbayrak A, Çakır S. Sağlık Çalışanlarında HBV ve HCV Bulaş Riskli Temasların İncelenmesi ve Maliyet Analizi. 7. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Kongre kitabı 2004:115.
59. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S, Bechini A. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 224-229.

60. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. USA: Churchill-Livingstone; 1995: 1406-1439.
61. Taşyaran MA: Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2007. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007:118-122.
62. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem 1997; 43: 1500-1506.
63. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. J Virol 1994;68: 5792-5803.
64. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. Hepatology 1990; 12: 187-92.
65. Lee W. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-1745.
66. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 1092-1093.
67. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. Hepatology. 1998; 28: 1390-1397.
68. Kurt H: Hepatit B virüs enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (eds) Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003: 129-134.
69. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? Gastroenterology. 2007; 133: 1031-1035.
70. Yim HY and Lok ASF. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. Hepatology 2006; 43: S173-S181.
71. Balcıoğlu İ, Özdemir S: Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) Viral Hepatit 2005, Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
72. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 27-31.
73. Leblebicioğlu H: Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.

74. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-545.
75. Olut AI, Özünlü H, Karacan S, Özsakarya F. İzmir'deki Çöp İşçilerinde Hepatit B, C ve E Virusu Seroprevalansı. *Flora Derg* 2004; 9: 271-273.
76. Badur S: Hepatitler: Tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler. Uzun Ö, Ünal S (Eds). *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları*. Cilt 2, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 581-593.
77. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61.
78. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
79. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203-207.
80. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
81. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 167-78.
82. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
83. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS ve ark. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250.
84. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AML ve ark. Long-term follow-up peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364.
85. Marcellin et al. Response is sustained two years post-treatment in the majority of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS®). *J Clin Vir* 2006; (suppl 2): S95.
86. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-568.

87. 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.
88. Marcellin et al. Efficacy and Safety of Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in patients with Chronic Hepatitis B Who had received prior treatment with NA-The PEGALAM COHORT. *J Hepatol* 2006; (Suppl 2): S187, 502A.
89. Van Zonneveld M 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.
90. Amarapurkar DN, Patel ND. Combination of Peginterferon alfa-2b (12kDa) and Lamivudine in difficult-to-treat chronic hepatitis B- an Indian experience. *Annals Hepatology* 2005; 4: 56-59.
91. Lindsay L.K, Trepo C, Heintges T, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as initial treatment for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34:395-403
92. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965.
93. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
94. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Derg* 2006; 5: 31-35.
95. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17 Suppl: S125-45.
96. Sönmez E. Antiviral direnç monitorizasyonu ve klinik yararı. *Klimik Dergisi* 2001; 14: 66-70.
97. Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y ve ark. Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis – an open-cohort study. *J Hepatol* 2003; 38: 91-97.
98. Liu K, Hou W, Zumbika E, Ni Q. Clinical features of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation after lamivudine therapy. *J Zhejiang Univ SCIENCE B* 2005; 6: 1182- 1187.

99. Ardiç FN, Topuz B, Özür MZ. Yüksek frekans işitme eşiği ölçümlerinde standardizasyon. Kulak Burun Boğaz İhtisas Derg 1998; 5:185-88.
100. Belgin E, Böke B, Gürsel B. Sekretuar otitis media'lı çocuklarda yüksek frekans odyometrisi bulguları. Hekimler Yayın Birliği KBB Derg 1994; 110-112.
101. Yantis P A. Puretone Air-Conduction Threshold Testing. Handbook of Clinical Audiology. Katz J. Williams & Wilkins Baltimore 1994: 97-108.
102. Goldstein B, Shulman A, Kisiel D. Electrical high-frequency audiometry. Audiology 1987; 26: 321-331.
103. Tonndorf J, Kurman B. High frequency audiometry. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984; 93: 576-582.
104. Böke B, Belgin E, Sözeri B, Hoşal İN. Otosklerozda yüksek frekans bulguları. XXIII. Ulusal Türk Otorinolarenoloji Kongresi. Congress Book. Antalya 1995; 1117-20.
105. Feghali JG, Bernstein NS. A new approach to serial monitoring ultra-high frequency hearing. Laryngoscope 1991; 101:825-29.
106. Humes L E. Psychoacoustic Considerations in Clinical Audiology. Handbook of Clinical Audiology. Katz J. Williams & Wilkins Baltimore 1994; 56-72.
107. Hall III. J W, Chandler D. Tympanometry in Clinical Audiology. Handbook of Clinical Audiology. Katz J. Williams & Wilkins Baltimore. 1994; 283-289.
108. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227-242.
109. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. Lancet 1971; 2: 1225-1227.
110. Çakaloğlu Y, Ökten A. Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2004.
111. 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.
112. 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.
113. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2003;10: 298-305.

114. Lau et al. Durability of response and occurrence of late response to Peginterferon alfa-2a (40KD) PEGASYS one year post-treatment in patients with HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2006 (Suppl 2): S23,50A.
115. Kaymakoğlu S et al. HBeAg negatif kronik B hepatiti: Pegile interferon + lamivudin kombinasyonu tedaviye cevabı arttırmıyor. V.Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri Kitabı 2005; 20.
116. Cooksley G, Lai M-Y, Piratvisuth T, Wang YJ, Mahachai V, Chao Y-C. HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with difficult-to-treat disease: Improved response rate with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) compared with conventional interferon alfa-2a. *Hepatology* 2002; 36:A-374.
117. Piekarska A, Jozefowicz-Korczynska M, Wojcik K, Berkan E. Sudden hearing loss in chronic hepatitis C patient suffering from Turner syndrome, treated with pegylated interferon and ribavirin. *Int J Audiol.* 2007; 46: 345-50.
118. Johnson K, Sargent LA, Galizio C, Ubogu EE. Interferon-alpha-2b/ribavirin-induced vestibulocochlear toxicity with dysautonomia in a chronic hepatitis C patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 1110-1114.
119. Lorenz RR, Solares CA, Williams P, Sikora J, Pelfrey CM, Hughes GB, Tuohy VK Interferon-gamma production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Neuroimmunol.* 2002; 130: 173-178.
120. Tunca A, Erbayrak M, Aytaç S, Türkay C. Axonal neuropathy and hearing loss associated with alpha interferon treatment in chronic hepatitis B: a case report. *Turk J Gastroenterol.* 2004; 15: 97-99.
121. Elloumi H, Houissa F, Hadj NB, Gargouri D, Romani M, Kharrat J, Ghorbel A. Sudden hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5411-5412.

ÖZGEÇMİŞ

10 Şubat 1975’de Elazığ doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul Üsküdar’da tamamladım. 1992 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım, 1998 yılında mezun oldum. 1998-2004 yılları arasında Elazığ Kültür Sağlık Ocağı, Vali Muharrem Göktayoğlu Sağlık Ocağı, Elazığ Verem Savaş Dispanseri’nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evli ve bir kız çocuk annesiyim.