

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONLARINDA İNTERFERON TEDAVİSİ

Yeşim Taşova, Neşe Saltoğlu, Özlem Erdurak, Hasan S.Z. Aksu

ÖZET

Bu çalışmada kronik hepatit B infeksiyonunda 5 milyon Ü/gün, 5 gün/hafta, 6 ay süre ile verilen interferon 2b tedavi şemasının etkinliği ve tolere edilebilirliği prospektif bir çalışma ile değerlendirildi. Bu amaçla HBV DNA'ları pozitif olan 10 (%44)'ü HBeAg (+) 13 (%56)'ü AntiHBe (+) 2 (%8)'si AntiHBe ve HBeAg (-) olan 25 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 33,3±1 (24-47) olan hastalar tedavi sonunda 6 ay daha takip edildi. Tedavi sonunda HBV DNA kaybı 19 (%76) hastada görülürken takip dönemi sonunda 2 hastada tekrar HBV DNA pozitif olarak bulundu ve tedaviye yanıt veren hasta sayısı 17 (%68)'ye düştü. Sadece 1 (%14,3) hastada HBsAg kaybı ve AntiHBs serokonversiyonu görüldü. HBeAg (+) hastaların 5 (%50)'ünde HBVDNA ile beraber HBeAg de kaybolurken 2 (%20)'sinde sadece HBV DNA kayboldu. Üç (%43) hastada HBeAg kaybı ile beraber AntiHBe serokonversiyonu görüldü. Bu grupta relaps saptanmadı. AntiHBe (+) hastaların 10 (%77)'ünde tedavi sonunda HBVDNA negatifleşirken takip döneminde bu hastaların da 1 (%1)'inde relaps görüldü. HBeAg ve AntiHBe'leri negatif olan hastalarda ise tedavi sonunda HBV DNA'ları kayboldu. Takip döneminde ise birinde HBV DNA tekrar oluştu. Tedavi sonuçları (tedaviye yanıt verenler, yanıt vermeyenler ve relaps) ile tedavi öncesi yüksek ALT (normalin 1,5 katından fazla) seviyeleri arasında bir ilişki saptanamazken ($p>0,05$) tedavi öncesi düşük HBV DNA (<200pg/ml) seviyelerinin tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca tedavi sırasında saptanan ALT seviyelerinde yükselmenin tedavi sonucu ile ilgisi de gösterilemedi ($p>0,05$). Tedavi süresince tedaviyi kesmeyi veya dozunu azaltmayı gerektirecek yan etki gözlenmedi. Tedavi öncesi ve tedavi bittikten 1-2 ay sonra yapılan karaciğer biyopsilerinde tedavinin erken dönemlerine ait değişiklikler izlendi.

Sonuç olarak uyguladığımız tedavi şemasının etkin ve tolere edilebilir olduğu saptandı. Ancak çok merkezli çalışmalar ile hasta sayısının artırılıp, homojen hasta gruplarının (sadece AntiHBe'li hastalar gibi) oluşturulmasının yanısıra kontrol gruplarının da çalışmaya dahil edilmesi daha anlamlı sonuçları almamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B infeksiyonu, interferon tedavisi

SUMMARY

INTERFERON THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

We conducted a prospective, noncomparative study to assess the safety and efficacy of interferon 2b in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) infection. The treatment schedule consisted of the administration of five million Ü/day, five days / week for 6 months. The study included 25 patients with CHB infection who had positive HBVDNA. While 13 of 25 (56%) patients were identified AntiHBe (+), 10 (44%) patients were positive for HBeAg, 2 (8%) patients hadn't both of them. Four females and twenty-one males with an average age of 33,3±1 were followed six months after therapy. At the end of the interferon therapy, the loss of HBVDNA occurred in 19 (76%) patients but 2 patients of them were formed HBVDNA again. Therefore response rate of therapy dropped 68%. Only in one (14,3%) patients, AntiHBs seroconversion was showed. While 5 of 10 (50%) patients with HBeAg (+) were determined loss of both HBeAg and HBVDNA but in two (20%) patients only loss of HBVDNA was formed. In three patients of them, seroconversion of AntiHBe also were observed during follow-up period. These patients had no relapses. In ten of 13 patients (77%), HBVDNA disappeared but during follow-up period. One of them relapsed, with reappearance of HBVDNA and abnormal ALT levels. In two patients who hadn't both HBeAg and AntiHBe, HBVDNA disappeared with therapy but in one of them HBVDNA reappeared during follow-up period. While we were unable to show that pretreatment elevated ALT levels affected outcomes ($p>0,05$). We demonstrated that pretreatment lower HBVDNA titres than 200 pg/ml affected outcomes ($p<0,001$). Moreover we couldn't detect ALT flare-up during therapy affected outcomes ($p>0,05$). On the occasion of adverse effects, therapy was not interrupted or arranged. Liver biosies of all patients were evaluated in the beginning of therapy and 1-2 months after therapy.

In conclusion, this therapy scheme was showed that was effective and tolerable for CHB infection. However it is necessary that prospective, multicenter and controlled trials with more patients that homogen group such as patients of only AntiHBe or HBeAg must confirm these results.

Key Words: Chronic hepatitis B infection, interferon therapy

GİRİŞ

Kronik hepatit-B infeksiyonu siroz, hepatosellüler karsinom (HSC) ve ölüme yol açan önemli bir karaciğer hastalığıdır. Dünya nüfusunun %5'i hepatit-B virus (HBV) taşıyıcısıdır ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada gösterilmektedir (1,2). Taşıyıcıların %40-70'inde aktif viral replikasyona ait belirtiler vardır (3,4). Bu kişiler progressif karaciğer hastalığı riski en yüksek olan grubu oluştururlar (5,6). Çünkü bu taşıyıcıların %15-20'sinde 5 yıl içinde siroz gelişir (7). Kronik aktif hepatiti takiben siroz gelişen kişilerde ise 5 yıllık yaşam oranı %55 dir (8).

Siroz ve ölüm gibi önemli sonuçlara yol açması, taşıyıcı olanlarda olmayanlara göre 200 kat daha fazla HSC gelişme riskinin olması ve tedavi edilmeyen hastaların infeksiyon kaynağı olması nedeni ile viral replikasyon göstergelerine sahip kronik hepatit-B infeksiyonu olan kişilerin tedavi edilmesi gerekir (5,9). Tedaviden beklenen sonuç, virus replikasyonunu baskılayarak virusu elimine etmek ve histolojik progresyonu önlemek, diğer bir değişle kronik karaciğer hastalığında remisyonu sağlamak ve infektiviteyi azaltmaktır (1,5,9).

Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında interferon alfa, immunoregülatör etkisi ve minimal toksitesini nedeniyle kronik hepatit-B infeksiyonlarında etkinliği gösterilmiş tek ajandır (1,5,9). 10 yılı aşkın süredir çeşitli doz ve sürelerde kronik hepatit-B infeksiyonunun tedavisinde kullanılan interferon alfa'nın yüksek dozda kullanılmasının daha etkili olduğu kabul edilmektedir (5). Ancak yüksek doz ile beraber yan etkilerin sıklığı ve şiddetin artması tedavinin etkin bir şekilde uygulanmasını engellemektedir. Bu nedenle optimal tedavi dozu konusunda halen görüş birliği sağlanamamıştır (5,8). Tedavide standartize edilemeyen bir diğer parametre ise tedavinin süresidir. Onaltı çalışmayı içeren bir araştırmada 3,4 ve 6 ay süre ile uygulanan tedavilerin etkinliği arasında belirli bir fark saptanamamıştır. Bütün bu belirsizliklere rağmen bugün ideal tedavi için kabul edilen parametreler tedavinin yüksek dozda verilmesi, yan etkilerinin minimal olması ve tedavi süresinin de bunları sağlayacak biçimde düzenlenmesidir (8).

Bu çalışmada kronik hepatit-B tanısı ile takip edilen 25 hastaya 5 milyon Ü/gün, haftanın 5 günü 6 ay süre ile interferon alfa 2b tedavisi uygulanarak bu şemanın etkinliği ve tolere edilebilirliği prospektif olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1992-Kasım 1995 tarihleri arasında Klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak kronik hepatit-B infeksiyon tanısı konan 25 hastaya interferon alfa 2b (Intron A), haftanın 5 günü 5 milyon Ü/gün 6 ay verildi. Tedavi sonrası hastalar 6 ay daha izlendi.

Tedaviye alınma kriterleri ; 6 ay ve daha uzun süre HBsAg, HBV DNA ve HBeAg veya AntiHBe'nin pozitif olması, bu sürede ALT seviyesinin normalin 1.5 katı ve üstünde olması olarak belirlendi. Bu özellikleri taşıyan hastalara tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1-2 ay içinde olmak üzere 2 kez karaciğer biopsisi yapıldı. Tedavi öncesi, tedavi başladıktan sonra ilk ay 15 günde bir daha sonra ve takip boyunca ayda bir tam kan sayımı, periferik yayma yapıldı. Transaminaz, bilirubin, alkalen fosfataz yine bu sürelerde tekrar edildi. Ayrıca tedavi öncesi, tedavi boyunca ve takip döneminde ayda bir HBsAg, HBeAg, AntiHBs, AntiHBe ve HBV DNA takipleri yapıldı. Bu dönemlerde hastalar interferonun yan etkileri açısından sorgulandı ve yakınmaları not edildi: HBV DNA , mikroklon DNA prob RIA (Abbot) yöntemi ile çalışılarak sonuçlar pg/ml olarak verildi. HBsAg, HBeAg, AntiHBs, AntiHBe ELISA (Abbot) yöntemi ile çalışıldı.

Tedaviye yanıt kriterleri; 1) Serum ALT seviyesinin normal sınırlara dönmesi 2) HBsAg'nin kaybı, AntiHBs'ye serokonversiyonu (tam yanıt) 3) HBeAg (+) hastalar için; HBV DNA ve/veya HBeAg 'nin kaybı, AntiHBe serokonversiyonu 4) Anti HBe (+) hastalar için; HBVDNA'nın kaybı olarak belirlendi.

Kronik böbrek hastaları , 18 yaşın altında olanlar, gebeler, beraberinde delta antikoru veya anti HCV (+) olanlar dekompanse sirozu olanlar, anemik ve lökopenik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yan etkiler için parasetamol kullanıldı. İstatiksel analizler ki-kare testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Kronik hepatit-B tanısıyla takip edilen 4 (%16)'ü kadın, 21 (%84)'i erkek olan toplam 25 hastanın yaş ortalaması $33,3 \pm 1$ (24-47) idi. Tedaviye alınan hastaların hepsinde HBsAg ve HBV DNA pozitif idi. Altı aylık tedavi sonunda 19 (%76) hastanın HBV DNA 'sı kayboldu. Bu hastalardan 2'sinin HBV DNA 'sı takip döneminde tekrar pozitifleşti ve tedaviye yanıt veren hasta sayısı

17(%68)'ye düştü. Sadece bir (%14.3) hastada 10. ayda HBsAg kayboldu ve takiben Anti-HBs serokonversiyonu oluştu.

Olguların 10 (%40)'unda HBeAg (+) idi. Bunların 7 (%70)'sinde tedavi sonunda HBV DNA kayboldu. Ancak sadece 5(%50)'inde HBV DNA ile beraber HBeAg de kayboldu. Sadece HBV DNA 'sı kaybolan 2 (%20) hastanın HBeAg 'leri takip dönemi sonuna kadar pozitif kaldı. Daha önce bahsedilen HBsAg'si kaybolarak AntiHBs serokonversiyonu görülen tek hasta bu grupta yer alıyordu.

Tedaviye yanıt veren hastaların 3 (%43) 'ünde HBeAg kayboldu ve Anti-HBe serokonversiyonu görüldü. Hastaların hiçbirinde relaps (HBeAg veya HBV DNA 'nın tekrar pozitifleşmesi) saptanmadı.

Olgularımızın 13 (%52) 'ünde HBV DNA ile beraber Anti-HBe 'de pozitif idi ve bunlar "precore" mutant suşlar olarak değerlendirildi (10). Bu olguların 10 (%77) 'unda 6 aylık tedavi sonunda HBV DNA kaybolurken yanıt veren hastalardan 1 (%10) 'inde takip döneminde HBV DNA tekrar tespit edildi ve tedaviye cevap veren hasta sayısı 9 (%69.2) 'a düştü.

Çalışmaya dahil edilen 2 (%8) olguda sadece HBsAg ve HBV DNA pozitif idi. Tedavi öncesi her iki hastanın HBV DNA ve HBsAg pozitifliği 24-36 aydır normalin 2 katının üzerinde ALT seviyesi ile beraber devam etmekte idi. Bu nedenle tedaviye alınmaları uygun görüldü. Altı aylık tedavi sonunda HBV DNA her iki olguda negatifleşti. Ancak takip döneminde birinde HBV DNA 11.ayda tekrar pozitifleşti. Bu hastanın serum ALT seviyesi tedavi süresince yüksek kaldı. Ayrıca bu hastaların tedavi ve takip boyunca tekrarlanan HBeAg ve AntiHBe sonuçları negatif kaldı.

Tedaviye yanıt veren 17 hastanın 15 (%88.2) 'inde yanıt vermeyen 6 hastanın 5 (%83.3) 'inde ve relaps görülen 2 hastada tedavi öncesi ALT seviyesi normalin 1.5 katı ve üstünde idi. Bu sonuçlar ile tedavi öncesi yüksek ALT seviyesinin tedaviye yanıt etkisi arasında bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$). Çalışmaya alınan tüm hastalar için değerlendirildiğinde ise 22(%88) olgunun tedavi öncesi ALT seviyesi yüksek idi.

Tedaviye yanıt veren 17 hastanın 14 (%82.4)'ünde HBV DNA 200 pg/ml'nin altında idi iken 3 (%17.6)'ünde 200 pg/ml'nin üstünde idi. Relaps görülen 2 olguda ve tedaviye yanıt vermeyen 6 olguda HBV DNA 200pg/ml'nin üstünde idi. Bu üç grup karşılaştırıldığında tedaviye olumlu yanıt göstermesi açısından tedavi öncesi düşük HBV

DNA seviyesinin önemli olduğu gösterildi ($p<0,001$). Bu karşılaştırmada tedaviye yanıt vermeyenler değerlendirme dışı bırakıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,01$). Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde 11 (%44)'inde HBV DNA 200 pg/ml nin üstünde iken 14 (%56) ünde 200 pg/ml nin altında idi.

Altı aylık tedavi sonunda olguların 18 (%72) 'inde serum ALT seviyeleri normal değerlere dönerken 7 (%28) sinde ise normalin 1.5 katının üstünde kaldı. Diğer bir deyişle tedaviye yanıt veren hastaların 16 (%94)'sında serum ALT'leri normal seviyelere düşerken 1 (%6)'inde yüksek kaldı. Ama bu hastada ALT seviyesi en fazla normalin 1.5 katı kadardı. Relaps görülen 2 olgunun ve tedaviye yanıt vermeyen olguların 4 (%66.6) ünde tedavi sonunda ALT seviyeleri normalin 1.5 katının üstünde kaldı. Bu sonuçlar üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanamadı ($p>0,001$).

Tedaviye yanıt veren 17 olgunun 9 (%53)'unda tedavinin 2-5 ayı arasında ALT seviyelerinde yükselme gözlemlendi. Bunu takip eden 1-2 ay içinde olguların hepsinde HBV DNA kayboldu. ALT seviyelerinde görülen bu dalgalanma tedaviye yanıt vermeyen olguların hiçbirinde görülmez iken relaps görülen olguların sadece 1 (%50)'inde görüldü. Ancak bu fenomen ile tedavi sonuçları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0,05$).

Tedavi boyunca en sık görülen yan etkiler tablo 1 de belirtilmiştir. Ayrıca olguların 9 (%36)'unda trombosit 100-150 bin mm^3 ve lökosit 11 (%44)'inde 3000-5000 mm^3 arasında seyretti. Olguların hiçbirinde hemoglobün 10gm/dl'nin altına düşmedi. Hastaların hiçbirinde yan etkilerden dolayı tedavi kesilmedi ve doz azaltılmadı.

Tedaviye yanıt veren 17 hastanın tedavi sonrası histopatolojik incelemesinde ilk incelemeye göre 10 (%59)'unda hafif veya orta derece iyileşme, 1 (%5.9)'inde hafif ilerleme (orta şiddetli kronik aktif hepatitden (KAH) şiddetli KAH'e), 6 (%35.3)'sında ise değişiklik saptanmadı. Relaps görülen her iki olgunun tedavi sonrası karaciğer biopsisinde ilk biopsiye göre ilerleme görüldü (KAH'den inaktif siroza ve KAH'ın şiddetinde artma). Tedaviye yanıt vermeyen 6 olgunun 3 (%50)'ünde ilk biopsiye göre tedavi sonrası biopsisinde değişiklik saptanamaz iken 2 (%33.3)'sinde hafif düzelme (piecemeal nekroz da azalma) ve birinde (%16.7) minimal re-aktif hepatitden KAH'e ilerleme görüldü.

Tablo 1. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	Sayı %
Ateş	25 (100)
Halsizlik	25 (100)
Eklem-kas ağrısı	20 (80)
Depresyon	19 (76)
Baş ağrısı	15 (60)
İYE*	12 (48)
Konsantrasyon bozukluğu	11 (44)
Lökopeni**	11 (44)
Sinirlilik	10 (40)
Saç dökülmesi	10 (40)
Unutkanlık	9 (36)
Sağ üst kadran ağrısı	9 (36)
Tombositopeni**	9 (36)
Uykusuzluk	8 (32)
Libidoda azalma	6 (24)
İştahsızlık	5 (20)
Anemi**	5 (20)

* İnjesiyon yerinde eritem

** Trombosit 100 000/mm³, lökosit 3000-5000/mm³, hemoglobin 8-10 gm/dl arasında saptandı.

TARTIŞMA

Kronik hepatit-B infeksiyonunun etkinliği gösterilmiş tek tedavi şekli interferon tedavisidir (1,5,11). İnterferon ile tedavi edilen hastalarda viral replikasyonun önlenmesi ve HBsAg'nin kaybı tedavi edilmeyenlerden sırası ile %20 ve %60 daha fazladır (3).

HBeAg (+) hastalarda tedavi ile önce HBeAg ve HBV DNA kaybı görülürken HBsAg kaybı daha sonra ortaya çıkar (1,5,11). Çeşitli çalışmalarda tedavi ile HBeAg ve HBV DNA kaybı %26-70 (ortalama %30-40) arasında bildirilmiştir (12-15). Bu gruba giren hastaların bir kısmında ise tedavi sonrası sadece HBV DNA kaybolurken HBeAg (+) kalır. Parsiyel yanıt olarak adlandırılan bu durum Amerika Birleşik Devletleri'nde interferon ile tedavi edilen hastaların %10'da, Asya'da ise %22'sinde saptanmıştır (16,17). Bu durum HBeAg'nin gecikmiş klirensi olarak açıklanmış ve özellikle HBV DNA negatif kalan olgularda HBeAg'nin yıllar sonra kaybolma olasılığının yüksek olduğu vurgulanmıştır (5,17). Bizim çalışmamızda olguların %40'ı HBeAg (+) idi ve bu hastaların %50'sinde HBeAg ve HBV DNA birlikte kaybolurken %20'sinde ise sadece HBV DNA kayboldu (parsiyel ya-

nıt) ve HBeAg takip dönemi sonuna kadar pozitif kaldı. HBeAg (+) hastalarda; Anti HBe serokonversiyonun saptanması HBeAg kaybindan daha spesifik bir cevaptır. Bu oran tedavi ile %35-50 arasında değişirken tedavisiz olgularda %20 civarındadır (5,13,18,19). Bizim HBeAg (+) hastalarımızda bu oran %30 olarak saptanmıştır.

Olgularımızın %52'si HBeAg (-), AntiHBe (+) ve HBV DNA (+) idi. Bu seroloji ile görülen kronik hepatit-B infeksiyonlarında HBV DNA'nın "core" gerinin "precore" bölgesinde mutasyon nedeni ile HBeAg'yi sentezleyemeyen mutant suşlar sorumlu tutulmaktadır (11-22). Akdeniz ülkelerinde sık rastlanılan "precore" mutant suşların oluşturduğu kronik hepatit-B infeksiyonlarında viral replikasyon ve karaciğer hasarı devam etmektedir. Bu hastalarda prognoz kötüdür (21,22,24,32). Bu nedenle Anti HBe (+) hastalarda siroz gelişme riski %38 iken HBeAg (+) hastalarda bu oran %17 dir (23). Ayrıca bu grubun interferon tedavisine yanıtı da HBeAg (+) hastalardan farklıdır. HBV DNA tedavisi sırasında hemen kaybolur (5,11,24). Ancak tedavi kesildikten sonra %78-86.2 gibi yüksek oranlarda relaps görülür (22,25). Bununla beraber bu grupta yer alan ve interferon tedavisi sonunda relaps açısından uzun süreli takip edilen hastalarda %53 gibi umut verici sonuçlar da bildirilmektedir (26). Bizim AntiHBe (+) olgularımızın %77'sinde 6 aylık tedavi sonunda HBV DNA kaybolurken cevap veren olguların %10'da relaps görüldü. Böylece cevap oranımız %61.5'a düştü. Ancak takip dönemimiz uzun olsa idi relaps oranımız daha yüksek olabilirdi.

Tedaviye aldığımız olguların %8'inde ise sadece HBsAg ve HBV DNA (+) idi ve takip sonuna kadar AntiHBe ve HBeAg'leri negatif kaldı. Bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biopsilerinin hepatosteatoz olarak yorumlanmasına rağmen tedaviye alınma nedenleri, uzun süredir. (24-36 ay) yüksek ALT ile beraber HBVDNA'larının pozitif saptanması idi. Bu olgularda antikor yanıtında problem olan varyant suşlar olabileceği düşünüldü ve yavaş da olsa karaciğerde replikasyonun devam ettiği varsayılarak tedavi verildi. Tedavi ile bir hastaların ALT seviyeleri düşerken her ikisinde de HBV DNA kayboldu. Ancak bu hastalardan birinde HBV DNA tekrar tespit edildi. Bununla beraber bu suşların ayrıntılı DNA analizlerinin yapılması ile beraber, karaciğer hücrelerinde HBeAg ve HBV DNA'ların saptanması ile bu hastaların durumu daha iyi aydınlatılabildi.

İnterferon tedavisi ile beklenen en önemli ce-

vaplardan biri HBsAg kaybıdır. Bu oran çeşitli çalışmalarda %4-24 olarak verilmiştir (12-15). Bu oran tedavi sonrası takip süresi uzatılırsa %65'e kadar çıkmaktadır (27). Bizim olgularımızın sadece %14,3'de HBsAg kayboldu ve Anti HBs serokonversiyonu görüldü. Biz hastalarımızı tedavi sonrası 6 ay izledik. Takip dönemini daha uzatabilseydik Anti HBs serokonversiyon oranımızı daha yüksek saptayabilirdik. Bununla beraber erken dönemde saptadığımız oran da umut vericidir.

İnterferon tedavisinde özellikle HBeAg pozitif hastalarda olumlu yanıtı etkileyen önemli iki parametre düşük HBV DNA (<200 Pg/ml) ve yüksek serum ALT (>100IU) seviyesi olarak gösterilmektedir (1,5,9,18). AntiHBe (+) "precore" mutant suşlar ile infekte hastalarda ise bu parametlerin tedaviye yanıtı etkilemediği düşünülmektedir (24,26). Öte yandan Wong ve ark. 16 çalışmayı içeren derlemelerinde tedavi öncesi yüksek ALT seviyesi ile tedaviye yanıt arasında ilişkiyi gösterememişlerdir (18). Tedaviye aldığımız olgular arasında tedaviye yanıt veren hastaların %88.2'sinde, tedaviye yanıt vermeyenlerin %83.3'de başlangıç ALT seviyeleri normalin 1.5 katı ve üzerinde idi. Bizim çalışmamızda da tedaviye yanıt ile tedavi öncesi yüksek ALT seviyesi arasında bir ilişki saptayamadık. Bununla beraber çalışmamızda tedaviye yanıt vermeyen ve relaps görülen olguların HBV DNA seviyeleri 200pg/ml'nin üstünde iken tedaviye yanıt veren hastaların %82.4'ünde 200pg/ml'nin altında idi. Bu, tedavi öncesi serum düşük HBV DNA seviyesinin tedaviye olumlu yanıtın bir göstergesi olduğu görüşünü desteklemiştir. Ancak bizim çalışmamızda hastalar belli kriterlere (yüksek ALT, düşük HBV DNA gibi) göre seçilmişti. Ayrıca hasta grubumuzun heterojen olması ve her iki subgrupta (HBeAg (+) ve AntiHBe (+)) hasta sayımızın fazla olmaması ve kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle bizim çalışmamız bu parametreler ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından yeterli olmayabilir.

İnterferon tedavisi sonrası olguların %90'da ALT seviyeleri normale dönerken %10'da ALT seviyeleri yüksek kalır; ancak yine de normalin 2 katının altındadır (16). Bizim çalışmamızda tedavinin sonuçlandığı ilk 6 ayda olguların %77'sinde ALT seviyeleri normal sınırlara dönerken %28'inde normalin 1,5 katından yüksek kaldı. ALT seviyeleri yüksek kalan hastaların birinde relaps görüldü. Bu sonuçlar interferon tedavisinin karaciğer fonksiyonlarını geçiçi de olsa düzelttiğini ve bir süre için karaciğerdeki hasarı yavaşlattığını göstermesi açısından

önemlidir.

Tedaviye olumlu yanıt veren hastaların %60-70'de tedavinin 2-4. ayında ALT seviyesinde artış olur. Bu artışı takiben HBV DNA kaybolur. Bu fenomen tedaviye yanıt vermeyen hastaların sadece %25-30'da görülür (1). Biz tedaviye yanıt verenlerin %53'de bu fenomeni saptadık. Tedaviye yanıt alamadığımız ve relaps görülen hastalarımızda ise bu fenomen oluşmadı. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark saptayamamıza rağmen aldığımız sonuçlar, daha geniş kapsamlı ve homojen grupları içeren çalışmalarla bu fenomenin tedaviye olumlu yanıtı göstermesi açısından önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

İnterferon tedavisine başlamadan tanıyı doğrulamak ve hastalığın şiddetini belirlemek için biopsi yapılmalıdır. Daha sonra tedavinin histopatolojik etkisini gözlemek için ve tedavi sonrası biopsi tekrar edilmelidir (1). Erken dönemde piecemeal nekrozda düzelme, geç dönemde (< 2 yıl) ise portal inflamasyonda belirgin azalma görülür (28). Bizim çalışmamızda ise erken döneme ait sonuçları alabildik ve ikinci biopsi tedaviden 1-2 ay sonra yapılabildi. Daha geç döneme ait değişiklikleri alabilmek için 1-2 yıl hatta daha sonraki yıllar biopsi tekrarının yapılması veya belirli dönemlerde karaciğer biopsilerinin tekrarlanması uygun olurdu. Ancak özellikle tedaviye yanıt veren hastaları ikinci kez inzaviv bir girişim için ikna etmenin zorluğunun yanı sıra hastaların takipleri bittikten sonra kontrollerine düzenli gelmemeleri geç dönem histopatolojik düzelmeye ait bulguları almamıza engel oldu.

İnterferon tedavisi sırasında yan etkilerin görülmesi tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerdir. Tedaviye alınan hastaların %20'sinde doz azaltmayı %15'inde ise tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etkiler görülür (8). En sık yan etkiler tedavinin ilk haftası içinde görülen enjeksiyondan sonra ateş, eklem ve kas ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik ile görülen grip benzeri tablodur. Daha ileri dönemlerde halsizlik devam ederken saç dökülmesi, depresyon, orta derece myelosüpresyon ve konstantrasyon bozukluğu görülür. Geç dönemde ortaya çıkan yan etkiler daha çok doza bağımlıdır (5). Ayrıca %17 olguda psikiyatrik yan etkiler görülür. Nadiren bildirilen delirium ve intihar girişimleri daha çok önceden SSS disfonksiyonu olan kişilerde görülür (29). Bizim olgularımızda daha erken dönemde parasetamol ile kontrol altına alınan yan etkiler (ateş, eklem ve kas ağrıları gibi) oldu. Psiki-

atrik belirtiler depresyondan (%76) öte geçmedi. Ayrıca %40'ında sinirlilik %36'sında unutkanlık, %32'sinde de uykusuzluk görüldü. Hiç bir hastada dozu azaltmayı veya tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki görülmedi. Bu da tedavi şemasının (5 milyon ü/gün, haftanın 5 günü, 6 ay) tolere edilebilirliğini göstermiştir.

Türkiye'de yaklaşık 3 milyon kadar HBV taşıyıcısı vardır. Hepatit-B profilaksisinin tam uygulanmadığı ülkemizde her 3 kişiden biri infeksiyon etkeni ile karşılaşmaktadır (30). Kronik hepatit-B infeksiyonlarının tedavi edilmesi hem hastalığın remisyonuna sokulması hem de diğer kişilere bulaştırmaması açısından önemlidir. Ancak tedavi için tercih edilen şemanın etkin olmasının yanısıra yan etkileri açısından olay tolere edilebilir olması önemlidir. Bizim uyguladığımız bu tedavi şemasının bu özellikleri içerdiğini söyleyebiliriz. Hasta sayısının artırılıp hastaların daha uzun süre izlenmesi, kontrol grupları oluşturulması ve grupların homojen seçilmesi (örneğin hastaların hepsinin AntiHBe (+) olması) daha sağlıklı yorumlar yapmamızı sağlayacaktır. Bunun sağlanabilmesi içinde çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Perrillo RP. The Management of Chronic Hepatitis B: "Koff RS (ed) Advances in the Management of Hepatic Disease: Clarifying the Issues." Am J Med 1994, Vol 96 (suppl 1A) 34S-40S
- 2) Hoofnagle JH. Chronic Hepatitis B N Engl J Med, 1990, 323: 337-339
- 3) Wong VC, Ip HM, Reesink HW et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. Lancet, 1984, 1: 921-926
- 4) Alberti A, Pontisso P, Fattovich G et al. Changes in serum hepatitis B virus DNA positivity in chronic HBV infection: Results of a long term follow up study of 138 patients. J Infect Dis, 1986, 154: 562-569
- 5) Perrillo RP, Mason AL. Therapy for hepatitis B virus infection "Friedman LS; Martin P (Guest ed) Viral Hepatitis" Gastroenterology Clinics of North America . 1994, Vol 23, 3: 581-602
- 6) De Jong FE, Janssen HL, De Man RA et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen positive cirrhosis of the liver. Gastroenterology. 1992, 103: 1630-1635
- 7) Fattovich G, Brollo L, Giustino G et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut, 1991, 32: 294-298
- 8) Wong DKH, Cheung AM, O' Rourke K et al. Effect of Alpha-Interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic Hepatitis B. A Meta Analysis. Ann Intern Med, 1993, 119: 312-323
- 9) Ökten A. B tipi Viral Hepatit "K. Kılıçturgay (ed), Hiral Hepatit 94, 1. baskı" kitabında 1994, s 107-119, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul
- 10) Carman WF, Jacyna VR, Hadziyannis SJ et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989, ii: 588-590
- 11) Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis B. Postgraduate Course: Viral Hepatitis A to F: An update. American Association for the Study of Liver Diseases , November 11-12 1994, Chicago, Illinois, 146-161
- 12) Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA et al. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis virus infection Lancet 1987, ii: 66-68
- 13) Saracco G, Mazzello G, Rosini F et al. A controlled trial of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B in Italy. Hepatology 1989, 10: 336-341
- 14) Brook MG, Mc Donald JA, Karayannis P et al. Randomized controlled trial of interferon alfa 2a for the treatment of chronic hepatitis B virus infection: Factors that influence response. Gut, 1989, 30: 1116-1122
- 15) Perez V, Findar J, Tanno H et al. A controlled trial of high dose interferon alone and following prednisone withdrawal in the treatment of chronic hepatitis B. Long term follow up. Gut, 1993, 34(suppl 2) S91-94
- 16) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Eng J Med 1990, 323: 295-301
- 17) Lok ASF, Chung HT, Liu VWS et al. Long term follow up chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. Gastroenterology, 1993, 105: 1833-1838
- 18) Krogsgaard K, Bindselev N, Christensen E et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of per-treatment variables results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. J Hepatology 1994, 21: 646-655
- 19) Brook GM, Chan G, Yap I et al. Randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon alfa in European men with chronic hepatitis B virus infection. Br Med J 1989, 299: 652-656
- 20) Badur S. Hepatit B virusu moleküler viroloji ve serolojik tanı. " K. Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94,1. baskı" kitabından 1994, s65-90, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul
- 21) Koff RS. Problem Hepatitis Viruses. The Mutants. " Koff RS (ed) Advances in the management of hepatic disease: Clarifying the issues. Am J Med, 1994, Vol 96 (Suppl 1A): 52S- 56S
- 22) Brunetto MS, Oliveri F, Colombatto P et al. treatment of chronic antiHBe positive hepatitis B with interferon - alpha. J Hepatol, Sup No, Vol 22,1995, 42-44
- 23) Zarski JP, Marcellin P, Cahard M et al. Comparison of antiHBe positive and Hbe antigen positive chronic hepatitis B in France. J Hepatol 1994, 20: 636-640
- 24) Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis Be Antigen. Hepatology. 1989, 10: 198-202
- 25) Sanantonio T, Milella M, Monno L et al. Long term response to interferon in hepatitis virus per-C mutants associated chronic hepatitis. Abstracts of the 29th annual meeting of the European Association for the study of the liver. 7-10 sep 1994, Athens, Greece. J Hepatol Suppl 1 Vol 21, 1994, 24
- 26) Korenman J, Baker B, Waggoner J et al. Long term remission of chronic hepatitis B after alpha- interferon therapy. Ann Intern Med 1991, 114: 629-634
- 27) Fattovich G, Farci P, Rugges M et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. Hepatology 1992, 15: 585-589
- 28) Perrillo RP, Brunt EM. Hepatic histologic and immunohistochemical changes in chronic hepatitis B after pro-

- longed clearance of hepatitis B e antigen and hepatitis B surface antigen. Ann Intern Med. 1991, 115: 113-115
- 29) Renault PF, Hoofhagle JH, Park Y et al. Psychiatric complications of long term interferon alfa-inerferon. Arch Intern Med 1987, 147: 1577-1580
- 30) Kılıçturgay K, Mısıktık R. Türkiye'de Viral Hepatitler (Genel Durum) "K. Kılıçturgay (ed) Viral Hepatit 94, 1. Baskı" kitabından, 1994, 1-14, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul