

Derleme

ALT Normal Kronik Hepatit C Hastalarında Tedavi

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

Hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatitin önemli bir nedenidir. Kronik hepatit C (KHC) olgularının yaklaşık %30'unda alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normal olduğu bildirilmektedir (1). KHC seyri sırasında ALT düzeyinin tek ölçümle değerlendirilmesi ile bazı hastalar yanlışlıkla normal ALT sınıfına konulabilir. Bu nedenle, altı ay veya daha uzun sürede en az iki ölçümde ALT'nin normal olması, "persistan normal ALT (PNALT)" olarak tanımlanmaktadır (2). İlk altı aylık dönemde ALT normal saptanan olguların %20'sinde ALT'nin daha sonra yüksek saptanabileceği ve bu olguların yanlışlıkla gerçek normal ALT sınıfında değerlendirileceği belirtilerek, PNALT'nin bir yıl içinde üç ay ara ile ALT'nin normal olarak saptanması olarak tanımlanması gerektiği de ifade edilmektedir (3). Bununla birlikte, ALT'nin normal değeri konusunda da bir uzlaşma bulunmamaktadır. Birçok çalışmada sınır değer olarak çalışılan laboratuvar tekniğine göre belirlenen değerler alınırken, Prati ve arkadaşları Amerikan toplumunda sağlıklı kişilerde yaptıkları retrospektif kohort çalışma sonucunda normal ALT'nin üst sınırını erkeklerde 30 U/L, kadınlarda 19 U/L olarak belirlemişlerdir (4,5).

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ ve PROGNOZ

PNALT olgularında sıklıkla karaciğer hasarı olmayabilir veya hafiftir. Histolojik bulgular yüksek ALT düzeyi olan olgulara göre daha az şiddetlidir (2). Bununla birlikte karaciğer biyopsisinde %20-

30 olguda ciddi fibrozis saptanabileceği, %1.5-14 olguda siroz olabileceği bildirilmiştir (1,3,6). Okanou ve arkadaşları ALT düzeyi ≤ 30 U/L olan ve trombosit sayısı ≥ 150.000 mm³ olan olgularda karaciğer histolojisinde F2-F3 sıklığını %16.2 olarak saptarken, trombosit sayısı < 150.000 /mm³ olan olgularda bu oran %49 olarak belirlenmiştir (7). Bu çalışmalar da göstermektedir ki, tek başına ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermesi değildir (8).

PNALT saptanan KHC olgularında karaciğer hastalığında ilerleme yavaştır (3,9). KHC olgularında karaciğer hasarının derecesine göre hepatoselüler kanser (HSK) gelişme insidansı yıllık olarak Evre F0-F1'de %0.5, F2'de %2, F3'te %5.3 ve F4'te %7.9 olarak saptanmıştır (10). Okanou ve arkadaşları, PNALT olgularında 10 yıllık izlem süresinde fibrozis evresinde ilerleme hızını 0.05/yıl olarak belirlemiştir ve bu dönemde olgularda HSK gözlenmemiştir (7). Nadir de olsa PNALT olgularında HSK gelişebileceği bildirilmiştir (11). Özellikle ileri yaş, alkol kullanımı, hemakromatozis, steatoz ve immünyetmezlik gibi ek risk faktörü olan olgular ve erkeklerde hastalıkta ilerleme riski daha yüksektir (3). Spontan iyileşme nadiren bildirilmiştir (12).

REHBERLER

1. "American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)" rehberinde tedavi kararının;

ALT düzeyinden bağımsız olarak karaciğer biyopsisinde histolojik hasarın şiddeti, yan etki, tedaviye yanıt olasılığı ve ek hastalıkların olup olmadığına göre verilmesi gerektiği ifade edilmektedir (2).

2. "American Gastroenterological Association (AGA)" rehberinde ise normal ALT'li olguların tedavi adayı olduğu, motivasyon, HCV genotipi, histolojik aktivite ve fibrozis gibi hastaya ait faktörlere göre tedavi kararının verilmesi önerilmektedir (13).

3. "Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)" rehberinde; normal ALT düzeyine sahip olgularda tedavi yanıtının yüksek ALT olgularındaki yanıtına benzer olduğu ve tedavi açısından değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir (8).

4. "American National Hepatitis C Program Office", ALT düzeyinden bağımsız olarak, özellikle genotip 1 ile enfekte olgularda tedavi öncesinde karaciğer biyopsisi yapılmasını ve karaciğer biyopsisinde portal fibrozisten daha ileri hasar saptanması halinde tedaviye başlanmasının değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (14).

5. Viral Hepatitle Savaşım Derneği rehberinde transaminaz düzeyleri dikkate alınmaksızın başlangıçta karaciğer biyopsisi yapılmasının tedaviye karar vermek için yol gösterici olduğu, PNALT olgularında tedavi kararında; yaş, genotip, fibrozis düzeyi, hastanın motivasyonu, semptomlar, eşlik eden hastalıklar gibi faktörlerin göz önüne alınması gerektiği vurgulanmaktadır. (<http://www.vhsd.org/Konsensus3.doc>)

TEDAVİ

ALT normal ve yüksek olgularda pegile-interferon (PEG-IFN) ve ribavirin tedavisine yanıt benzerdir. PEG-IFN- α 2a ve ribavirin 210 PNALT olgusunda 24 ve 48 hafta kullanımı sonrası kalıcı virolojik yanıt (KVY) sırasıyla %30 ve %52 olarak saptanmıştır. Genotip 1 olgularında ise KVY sırası ile %13 ve %40 iken, genotip 2 ve 3 olgularında %72 ve %78 saptanmıştır (9,12). Genotip 1 olgularında tedavi planlanması için karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (3). Otuz beş yaş altında, kadın, alkol kullanmayan, karaciğer biyopsisinde fibrozis olmayan veya hafif fibrozis saptanan olgularda, fibroziste ilerlemenin yavaş olması nedeni ile tedavi verilmeden dört-altı ay ara ile ALT ölçümü yapılarak izlenebilir (3,15). Bu özelliklere sahip

olmayan ve karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis (metavir \geq F2) saptanan olgular PEG-IFN- α ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilebilir (3,7). Genotip 2 ve 3 olgularında ise hasta genç (< 45 yaş), tedaviye istekli ve tedavi için kontrendikasyon yok ise biyopsi yapılmadan tedavi verilebilir (16). Tedavi süresi genotip 1 ve 4 için 48 hafta, genotip 2 ve 3 için ise 24 haftadır (17).

MALİYET ANALİZİ

Hornberger ve arkadaşları, PNALT olgularında literatür verilerine göre yaptıkları projeksiyonda PEG-IFN- α 2a tedavisinin siroz gelişme riskini tedavi verilmemesine göre %32'den %19'a azaltabileceğini, tedavinin yaşam kalitesini artıracığını ve maliyet-etkin olduğunu hesaplamışlardır (18).

Sonuç olarak, ülkemizde hepatit C'de genotip 1'in sık olması nedeniyle, ALT düzeyi normal olan KHC olgularında karaciğer hasarı biyopsi yapılarak değerlendirilmelidir. Hastalara ait özellikler de göz önüne alınarak, ileri derecede fibrozis saptanan olgularda PEG-IFN ve ribavirin tedavisi verilmesi yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): 179-84.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
3. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, et al. Review article: Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1133-49.
4. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: Consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Hepatology* 1998; 27: 1213-9.
5. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
6. Puoti C. Hepatitis C virus with normal transaminase levels. *Dig Dis* 2007; 25: 277-8.
7. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatology* 2008; 38: 27-36.



8. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-33.
9. Persico M, Perrotta S, Persico E, et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: Biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6.
10. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81.
11. Puoti C, Bellis L, Martellino F, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma in an apparently 'healthy' HCV patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1263-4.
12. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
13. Dienstag JL, McHutchison JG. American gastroenterological association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
14. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: Recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-78.
15. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-72.
16. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266-74.
17. Keating GM, Plosker GL. Peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin: A review of its use in the management of patients with chronic hepatitis C and persistently 'normal' ALT levels. *Drugs* 2005; 65: 521-36.
18. Hornberger J, Farci P, Prati D, et al. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. *J Viral Hepat* 2006; 13: 377-86.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

SAMSUN

e-mail: hakanomu@omu.edu.tr