

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA İNTERFERON-ALFA TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Nafiz KOÇAK*, Sedat ÖZKÜÇÜK*, Hüsnü ALTUNAY*, M.Fevzi ÖZSOY*, Alaattin PAHSA*, Selim BADUR**, O.Şadi YENEN***

ÖZET

Bu çalışmada kronik hepatit B tedavisinde IFN- α 'nın etkinliği araştırıldı. Histolojik olarak kronik hepatit B enfeksiyonlu, HBsAg pozitif ve ALT düzeyi normal üst değerlerinden en az 1.5 kat üstünde olan 72 olgu çalışmaya alındı; 42 olguya tedavi uygulandı, 30 olgu kontrol grubu olarak izlendi. 5 olguya IFN- α 2b, diğerlerine IFN- α 2a haftada 3 kez 4.5-5 MU olarak 6 ay süre ile uygulandı. Değerlendirmeler 6 aylık tedaviden sonra alınan verilere göre yapıldı. Karaciğer iğne biopsileri tedaviden önce ve tedaviden 6 ay sonra yapıldı. Takip süresinde biyokimyasal bulgular, viral seroloji ve HBV-DNA kontrolleri yapıldı. Tedavi grubunda bir (%2.4) olguda tam yanıt (HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA negatif), 5 (%11.9) olguda parsiyel yanıt (HBeAg ve HBV-DNA negatif) ve bir (%2.4) olguda geçici yanıt (HBV-DNA negatif) alındı. Kontrol grubunda bir (%3.3) olguda tam yanıt alındı. Kontrol grubunda HBV-DNA çalışılabilen 7 olgudan 2 (%28.6)'sinde HBV-DNA kaybı olurken, HBeAg kaybı hiçbir olguda olmadı. Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonunda interferon tedavisi iyi tolere edilmekte, ancak etkinliği sınırlı olmaktadır. Bu nedenle interferon tedavisi biyokimyasal, histolojik ve klinik olarak iyi irdelenerek seçilmiş olgularda uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Interferon-alfa, Hepatit B

SUMMARY

INTERFERON THERAPY IN THE CHRONIC HEPATITIS DUE TO HEPATITIS B VIRUS

In this study, the efficacy of alpha Interferon (IFN- α) is evaluated in the treatment of chronic hepatitis B Virus (HBV) infection. Seventy-six patients with histologically proven chronic HBV infection, positive for HBsAg and whose ALT levels were at least 1.5 times the upper limit is included in this study; 42 patients were given therapy and 30 patients were followed as a control group. Five patients were treated with IFN- α 2b while the remaining cases were administered IFN- α 2a at 4.5-5 MU doses three times weekly for 6 months. The evaluations of these findings were settled according to the results of the six-month treatment. The liver needle biopsies were performed before and six months after the treatment. Biochemical findings, viral serology and HBV-DNA were controlled during the follow-up examinations. In the treatment group, one patient (2.4%) responded completely (HBsAg, HBeAg and HBV-DNA negative), five (11.9%) partially (HBeAg and HBV-DNA negative), and one (2.4%) responded temporarily (HBV-DNA negative). In the control group, consisting of untreated cases, one patient (3.3%) responded completely. In 7 of control group whose HBV-DNA's were determined, none of them had the loss of HBeAg while in 2 patients (28.6%) HBV-DNA negativity were observed. It is concluded that in chronic HBV infections interferon treatment was seen to be well tolerated, but has a limited efficacy. Interferon therapy must be used in properly selected patients for clinical, histopathological, biochemical standards.

Key words: Interferon-alpha, hepatitis B

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada halen önemli bir sağlık sorunudur (1,2). HBV dünyada ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (3,4). HBV akut ve kronik enfeksiyon, taşıyıcılık, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) şeklinde klinik oluşumlara neden olabilmektedir (5). Günümüz-

de iki milyardan fazla kişinin HBV ile karşılaştığı ve 400-500 milyon civarında kronik HBV taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir (6,7). HBV taşıyıcılarında primer karaciğer kanseri ge-

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD

lişme riski taşımayanlara göre 12-300 kat fazladır (6,8). HSK en sık görülen maligniteler arasındadır (9). HBV-DNA'nın karaciğer hücrelerine integrasyonunun onkojenik transformasyonu başlattığı sanılmaktadır (10). Tedaviye alınan olgularda siroz ve HSK gelişimi daha az olmakta ve yaşam süresi uzatılabilmektedir. Bu amaçla kronik hepatitlerin tedavisinde bugüne kadar bir çok ilaç kullanılmış, bunlar arasında interferon (IFN) lardan ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

Kronik hepatitin sınıflamasında karışıklığı önlemek amacıyla derecelendirme (skorlama) sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Her hastada biyokimyasal ve virolojik bulgular kişinin bağışıklık sistemine ve karaciğerdeki patoloji sürecinin dönem ve derecesine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Histolojik bulgular da doğal olarak her hastada farklı olmaktadır. Olguların takip ve tedavisinde değişen ve hastalığın prognozunu etkileyen etkenler birlikte değerlendirilmelidir. Bütün patolojik derecelendirme sistemlerinin avantaj ve dezavantajları vardır. Günümüzde en çok histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrotik indeks (FI) kullanılmaktadır (11). Desmet ve ark. (12) kronik hepatitlerde histolojik bulguların derecelendirilmelerinin birbirinden farklı olduğunu ve bunun da kronik hepatit tanısında yanlışlıklara neden olduğunu, gerçekçi değerlendirmenin etyolojiye, hastalığın grade'ine ve stage'ine göre yapılmasının daha kullanışlı olduğunu bildirmektedirler.

IFN'larla kronik karaciğer hastalığında belli oranda remisyona sağlanabilmekte ve infektivite azaltılabilmektedir. Ancak optimal tedavi dozu ve süre konusunda halen bir görüş birliği sağlanamamıştır (3,13-15). Çalışmamızda HBV enfeksiyonu sonucu oluşmuş kronik hepatitlerin tedavisinde İnterferon-alfa (IFN- α)'nın etkinliği prospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Nisan 1992 ile Ocak 1999 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde izlenen, tanıları biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak konmuş kronik B hepatitli hastaları kapsamaktadır. 42 olguya IFN- α verildi, 30 olgu kontrol grubu olarak takip edildi. Tedavi grubunda yer alan 2 (% 4.8)'si kadın, 40 (%95.2)'i erkek toplam 42 olgu, yaş ortalaması 26 (20-47), ortalama 14.6 (6-60) ay, kontrol grubunda 2 (%6.7) si kadın, 28 (% 93.3)'i erkek 30 olgu, yaş ortalaması 27 (20-55), ortalama 10 (6-26) ay takip edildi. Beş olguda IFN- α 2b, diğerlerinde IFN- α 2a kullanıldı. Tedavi 24 hafta süre ile haftada üç kez olmak üzere 4,5-5 MÜ olarak uygulandı.

Tedavi kriterleri: Aminotransferaz değerlerinin altı aydan beri normalin üst sınırının 1,5-2 katı, karaciğer iğne biopsisi ile kronik hepatit tanısının son altı ayda konmuş, serumda HBsAg ile birlikte HBV-DNA pozitifliği, hematokritin % 30 un, nötrofil sayısının $3\ 000 / \text{mm}^3$ 'ün, trombosit sayısının $50\ 000 / \text{mm}^3$ 'ün, serum albumin değerinin $3\ \text{g} / \text{dl}$ 'nin üzerinde, protrombin zamanının kontrole göre 3 sn den az olması olarak belirlendi.

Delta hepatiti, anti-HIV, anti nükleer antikor (ANA), anti mitokondrial antikor (AMA) pozitifliği, HSK, siroz, Wilson hastalığı, hemokromatozis, primer bilier siroz, sistemik bir hastalığın bulunması, ilaç-alkol bağımlılığı, bayanların hamile veya laktasyon döneminde olmaları ve hastanın tedavi ve takibe uyum gösteremeyeceğinin düşünülmesi hasta dışlama kriterleri olarak tesbit edildi.

Tedavi öncesinde eritrosit, lökosit, trombosit, hematokrit, hemoglobin, sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, kan glukozu, üre, kreatinin, alkalen fosfataz, direkt-indirekt bilirubin, kolesterol, trigliserit, albumin, globulin, γ glutamil transferaz, AST, ALT değerleri, HBV serolojisi (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HDV, anti-HCV, HBV-DNA), ANA, AMA araştırıldı. Yan etki takibi açısından tedaviden önce ve sonra tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi için T3, T4, TSH ve anti-tiroid antikorları çalışıldı. Tedavi öncesinde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra karaciğer iğne biopsisi yapıldı. Karaciğer biopsi materyallerinin hepsi aynı patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede Knodell skorlama sistemi kullanıldı (11). Klinik, laboratuvar ve histopatolojik verilerin doğrultusunda hastalar değerlendirildi. Kronik hepatit tanısı konulan hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince her ay, tedavinin bitiminden itibaren iki ayda bir tam kan, AST, ALT ve diğer rutin biokimya değerleri ve serolojik viral göstergeleri kontrol edildi, bu kontroller sırasında alınan serumları -20°C 'de saklandı.

Tam kan, rutin biokimya tetkikleri GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Servisi'nde, serolojik incelemeler İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde, histopatolojik incelemeler Patoloji Servisi'nde, serum HBV-DNA araştırması ise İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. HBV-DNA araştırması polimerase chain reaction (PCR)'nin amplifikasyon ürününün jeldeki yoğunluğuna bakma yoluyla dolaylı yarı kalitatif olarak saptandı.

Tedavi sonucunun değerlendirilmesinde HBsAg ve HBeAg'nin anti-HBs ve anti-HBe'ye serokonversiyonu ile birlikte HBV-DNA negatifleşmesi tam yanıt, HBsAg pozitifliği sürdüğü halde HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu ile birlikte HBV-DNA negatifleşmesi kısmi yanıt, HBV-DNA negatifleşmesi ile birlikte HBsAg ve HBeAg pozitifliğinin devam etmesi geçici yanıt olarak kabul edildi (16,17).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerin analizi t-test ile, tedavi ve kontrol grupları arasındaki değerlendirmeler ise Ki-kare ve Wilcoxon Signed-Ranks Test ile yapıldı.

Bulgular

Tedavi grubunda, HBeAg pozitif 34 olgunun 12 (%35.3) sinde HBeAg kaybı ve anti-HBe ye serokonversiyon tesbit edildi ve bunların 4 (%11.7) ünde HBV-DNA kaybı da oldu. Bu 4 olgunun birinde HBsAg kaybı ile birlikte anti-HBs gelişimi tespit

edildi. Kontrol grubunda 24 haftalık takipten sonra HBeAg pozitif 8 olgunun 2 (%25.0) sinde HBeAg kaybı ve anti-HBe ye serokonversiyon tesbit edildi. HBeAg kaybı olan hiçbir olguda HBV-DNA kaybı olmadı. Kontrol grubundan da bir olguda anti-HBs oluştu.

HBV-DNA kaybı tedavi grubunda yer alan 42 olgunun 7 (%16.7) sinde, kontrol grubunda ise HBV-DNA takibi yapılabilen 7 olgunun 2 (%28.6) sinde saptandı. HBV-DNA negatifleşme oranı tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamsız olarak tespit edildi ($P>0.05$).

Tedavi uygulanan 42 olgunun 18 (%42.9) inde ALT düzeyleri normale dönerken, 13 (%31.0) ünde %50 den az, 8 (%19.0) inde %50 den fazla azalma, 3 (%7.1) ünde ise artma tespit edildi. ALT düzeylerinde bu değişimler kontrol grubunda sırasıyla 11 (%36.7), 10 (%33.3), 1 (%3.3) ve 6 (%20.0) olguda gerçekleşti, 2 (%6.7) olguda ise önemli bir değişiklik tesbit edilmedi.

ALT ve HAİ deki azalmalar tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$) (Tablo-I), kontrol grubunda anlamsız ($P>0.05$) (Tablo II), tedavi ve kontrol grubunda FI deki değişimler ise istatistiksel olarak anlamsız olarak tespit edildi ($P>0.05$) (Tablo-1,2).

Olguların beşinde (%11.90) kısmi, birinde (% 2.38) tam, birinde (% 2.38) geçici olmak üzere toplam 7 (% 16.66) sinde yanıt alınmıştır.

HBeAg ve HBV-DNA pozitif olan ve tedavi bitiminden hemen sonraki ALT değerleri normale gerileyen 17 olgunun 7 sinde (%41.2) HBeAg, 4 ünde (%23.5) HBV-DNA, ALT değerleri azalan 15 olgunun 4 ünde (%26.7) HBeAg negatifleşmiştir. ALT değerleri yükselen 2 olgunun 1 inde HBeAg negatifleşirken hiçbir olguda HBV-DNA negatifleşmemiştir.

Tedavi grubunda 39 olgu histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve 27 olgunun (%69.2) HAİ nde gerileme, 4 ünde (%10.3) ilerleme tesbit edilirken, 8 inde (%20.5) ise değişiklik olmamış-

tır. Bu olgulardan 13 ünün (%33.3) FI inde gerileme, 5 inde (%12.8) ilerleme olurken 21 inde (%53.8) değişiklik olmamıştır. Kontrol grubundaki 7 olgudan 3 ünün HAİ nde ilerleme, 2 sinde gerileme kaydedilmiş 2 olguda aynı kalmıştır. Bu olguların 3 ünün FI nde ilerleme, 1 inde azalma olurken 3 ünde ise değişiklik olmamıştır.

ALT düzeyleri normale gerileyen 18 olgunun 6 sının (%33.3) tedavi bitiminden 6 ay sonra ALT değerlerinde yükselme (nüks) oluşmuştur. İki yılın üzerinde takip edilebilen 8 olguda biyokimyasal olarak 6 aylık takip sonundaki değerlere yakın veriler elde edilmiş, %10 olguda zaman zaman 4-8 hafta süren ALT alevlenmeleri olmuştur.

IFN- α uygulanmasına bağlı olarak hiçbir olguda T3, T4 ve TSH değerlerinde anormallik ve tiroid antikoru tesbit edilmedi. IFN- α 2b kullanılan 5 olguda lökosit sayısında azalma diğer olgulara göre daha fazla olmuş 3 olguda lökopeni gelişmiş ve bu 3 olgunun birinde gelişen lökopeni nedeniyle tedaviye ara verilmiş ve iki kür koloni sitümüle edici faktör kullanılarak tedaviye devam edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

İnterferon- α 'nın HBV replikasyonunu suprese ettiğinin 1976 yılında saptanmasından sonra bu ajan kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (18). Günümüzde kronik hepatitte etkinliği gösterilmiş tek tedavi uygulaması interferonlardır. HBV'nin neden olduğu kronik hepatitlerde tedaviye yanıtı başlıca ALT seviyesi, HBV-DNA titreleri, histolojik aktivite, hastalığın süresi, ilacın dozu, ilacın uygulama süresi, hastanın yaşı, cinsiyeti vb etkilemektedir (19). Başlangıçta ALT değeri 100 U / L üzerinde, HBV-DNA titresi 200 pg / ml'nin altında ve inaktif histoloji varsa daha iyi yanıt alınmaktadır. ALT nin tedavinin ilk 12-16 ncı hafta içinde düşmesi de yanıtın iyi olaca-

Tablo 1. Kronik Hepatit B'de Tedavi Grubunda Alınan Sonuçlar

| | n | TED. ÖNCESİ ORT \pm SD | TED. SONU ORT \pm SD | p |
|-----|----|--------------------------|------------------------|--------|
| ALT | 42 | 193.26 \pm 151.87 | 73.76 \pm 58.21 | < 0.05 |
| HAİ | 39 | 5.97 \pm 2.69 | 4.33 \pm 2.68 | < 0.05 |
| FI | 39 | 1.77 \pm 0.74 | 1.67 \pm 1.03 | > 0.05 |

ALT : Alanin aminotransferaz HAİ : Histolojik aktivite indeksi FI : Fibrotik indeks

Tablo 2. Kronik Hepatit B de Kontrol grubunda Alınan Sonuçlar

| | n | BAŞLANGIÇ ORT \pm SD | 6 AY SONRA ORT \pm SD | p |
|-----|----|------------------------|-------------------------|--------|
| ALT | 30 | 91.87 \pm 61.58 | 68.97 \pm 70.30 | > 0.05 |
| HAİ | 7 | 5.86 \pm 2.19 | 6.14 \pm 4.22 | > 0.05 |
| FI | 7 | 2.00 \pm 0.58 | 2.29 \pm 0.76 | > 0.05 |

ğını göstermektedir (19-23).

HBV-DNA'nın PCR ile kalitatif olarak çalışılması durumunda sadece DNA'nın varlığı tesbit edilmektedir. Hibridizasyon ile kantitatif olarak yapılan çalışmalarda ise viral yükün miktarı belirlenebilmektedir. Tedavi amaçlarından birisi de viral yükü tamamen kaldırmak ya da azaltmaktır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde HBV-DNA'nın kantitatif olarak araştırılması daha uygun olmaktadır. Çalışmamızda HBV-DNA PCR ile çalışıldı. Aylık periyotlarla alınan ve -20°C'de saklanan serumlar tedavi bitiminde aynı panelde çalışılarak jelde görsel olarak değerlendirildi.

Tedavi grubunda HBV-DNA'sı pozitif olan 42 olgunun 7 (%16.7)'sinde HBV-DNA, HBeAg pozitif 34 olgunun 12 (%35.3) sinde HBeAg kaybı, 7 (%20.6) 'sinde HBV-DNA, 7 olgunun 4 (%11.7)'ünde HBV-DNA ile birlikte HBeAg kayboldu. PCR ile HBV-DNA pozitifliği görsel olarak düşük değerlendirilen olgularda daha iyi yanıt alındı. Perillo ve ark (24) 16 hafta süre ile günde 5 MU IFN- α 2b ile yaptıkları çalışmalarında başlangıç HBV-DNA titresi 100 pg/ml nin altında olan olgularda % 50 oranında, 200 pg/ml'nin üzerinde olan olgularda ise % 7 oranında yanıt almışlardır. Taşova ve ark (25) 24 hafta süre ile haftada beş kez 5 MU IFN- α uyguladıkları HBV DNA titresi 200 pg/ml altında olan olgularda %82.4 oranında yanıt elde ederken, yanıt vermeyen ve relaps gelişen olgularda HBV DNA titresinin 200 pg/ml üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışmadaki yanıtın daha yüksek olması tedavinin günlük olarak uygulanmasından kaynaklanmış olabilir.

24 hafta süre ile haftada üç kez 4.5 - 5 MU IFN- α uyguladığımız kronik hepatit B li olgularda HBeAg kaybı %35.3, HBeAg pozitif olgularda HBV-DNA kaybı %20.7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki 30 olgudan HBV-DNA ları çalışılabilen 7 olgunun hiçbirinde HBeAg kaybı olmazken 2 olguda (%28.6) HBV-DNA kaybı olmuştur. Thomas ve ark. (16) 24 hafta süre ile haftada üç kez 5 MU α -IFN uyguladıkları kronik hepatit B li olgularda % 34 oranında, haftada üç kez 10 MU α -IFN uyguladıkları olgularda % 43 oranında HBeAg ve HBV-DNA kaybı elde etmişlerdir. Wong ve ark. (26) HBeAg pozitif vakaları içeren 15 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmiş ve HBeAg kaybını tedavi grubunda % 33, kontrol grubunda % 12, HBV DNA negatifleşmesini tedavi grubunda % 37, kontrol grubunda %17 bulmuşlardır. Yine başka bir çalışmada Wong ve ark. (27) haftada 3 kez 9-10 MU ve 6 ay süre ile tedavi ettikleri hastalarda HBeAg negatifleşmesini % 45.6, kontrol grubunda % 9.1, HBV DNA negatifleşmesini tedavi grubunda % 40.5, kontrol grubunda % 7.9 bulmuşlardır. Birleşik Amerika'da National Institute of Health'de Korenman ve ark. (28)'nin yaptıkları öncü bir çalışmada HBeAg pozitif hastalara 6 aylık 5-10 MU IFN- α uygulanmasıyla % 36 oranında HBeAg kaybı ve ALT düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki HBV DNA kaybının diğer çalışmalardan daha düşük oranda çıkması HBV DNA'yı kalitatif olarak değerlendirmemizden dolayı ve diğer çalışmalara göre tedavinin haftada üç kez uygulanmasından kaynaklanmış ola-

bilir.

Çalışmamızda 34 (%80.9) olguda HBeAg pozitif idi. Bunların 7 (%20.6)'sinde HBV-DNA, bu 7 olgunun 4 (%11.7)'ünde de HBeAg kayboldu. HBV-DNA dan bağımsız değerlendirildiğinde 34 olgunun 12 (%35.3)'sinde HBeAg kaybı oldu. Bu olguların 4 ünde (%33.3) HBV-DNA kaybı oldu. Taşova ve ark. (25) 24 hafta süre ile haftada beş kez 5 MU IFN- α uyguladıkları HBeAg pozitif olan olgularında HBV-DNA kaybını % 70, beraberinde HBeAg kaybını ise % 50 oranında bulmuşlardır. Tedavi grubunda anti-HBe pozitif olan 7 olgumuzun birinde (%14.3) HBV-DNA kayboldu. Taşova ve ark. (25) anti-HBe pozitif 13 olgunun 10 unda (%77) HBV-DNA kaybı tesbit etmişlerdir. Yanıtlardaki bu farklılıklar olguların hastalık sürelerinin değişik olmasından ve tedavi dozu değişikliğinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda bir olguda HBeAg ve anti-HBe negatifken, HBV-DNA ile HBeAg pozitif idi. Bu olguda HBV-DNA tedavi sonunda negatifleşti. Benzer şekilde Taşova ve ark. (25)'nin HBeAg ve anti-HBe negatif, HBV-DNA ile HBeAg pozitif olan 2 olgularında da HBV-DNA tedavi sonunda negatifleşmiştir.

Tedavi grubunda 1 (%2.4) ve kontrol grubundan 1 (%3.3) olguda HBeAg kaybı oldu. HBeAg kaybını, Perillo ve ark. (24) % 12 oranında bulmuşlardır. Kagawa ve ark (29) HBeAg kaybını hiç bir hastada saptamamışlar, bunu hastalarının Asya kaynaklı olmasına bağlamışlardır. Wong ve ark. (27) haftada 3 kez 9-10 MU ve 6 ay süre ile tedavi ettikleri hastalarda HBeAg kaybını tedavi grubunda % 7.7, kontrol grubunda ise % 1.7 olarak bulmuşlardır.

ALT değerleri başlangıçta 100 U/L'nin altında olan kronik hepatit B'li olgularda %33.3 oranında HBV-DNA kaybı oldu. 100-200 U/L arasında olanlarda HBV-DNA kaybı olmazken % 36.4 oranında HBeAg kaybı oldu. 200 U/L'nin üzerinde olanlarda ise % 18.8 oranında HBeAg, %12.5 oranında HBV-DNA kaybı olurken 1 (%6.3) olguda HBeAg kaybı oldu. Perillo ve ark. (24) 16 hafta süre ile günde 5 MU IFN- α 2b ile yaptıkları çalışmalarında ALT değerleri başlangıçta 100 U/L'nin altında olan olgularda % 17, 100-200 U/L arasında olanlarda % 40, 200 U/L'nin üzerinde olanlarda ise % 50 oranında HBeAg kaybı tesbit etmişlerdir. Perillo ve ark. 200 U/L'nin üzerinde olanlarda daha fazla oranda yanıt almaları IFN- α 'yı hergün vermiş olduklarından kaynaklanmış olabilir.

Kontrol grubundaki yedi olgudan ikisinde (%28.5) HBV-DNA negatifleşti, 30 olgunun 11 (% 36.7)'inde ALT düzeyleri normale geriledi. Perillo ve ark. (24) çalışmalarında kontrol grubunda yer alan 43 olgunun üçünde (%7) HBV-DNA'nın negatifleştiğini, üçünde (%7) ALT düzeyinin normalleştiğini tesbit etmişlerdir. Bu farklılık çalışmamızdaki HBV DNA bakılabilen olgu sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Tedavi grubundaki olgularda HAI'de %69.2 oranında gerileme tespit edilirken kontrol grubunda biopsi ile izlenebilen 7 olgudan 3'ünün HAI'nde ilerleme, 2'sinde gerileme tespit edildi 2 olguda ise aynı kaldı. Tedavi grubunda FI'de %33.3 oranında gerileme saptandı, kontrol grubunda biopsi ile izlenebilen 7 ol-

gunun 3'ünde F1'de ilerleme, 1'inde azalma olurken 3'ünde ise değişiklik tespit edilmedi. Manabe ve ark. (30) çalışmalarında tedavi ve kontrol grupları arasında fibrozisde önemli bir farkın olmadığını saptamışlar, ancak bunu Knodell skorlama sisteminin fibrozisdeki küçük değişikliklere duyarlı olmadığına bağlamışlardır. Bu, histolojik değerlendirme sisteminin yetersizliğinden dolayı olabileceği gibi, biyokimyasal, hatta kısmen de virolojik iyileşmenin sağlandığı olgularda histolojik iyileşmenin olmadığını anlamına da gelebilir. Perillo ve ark. (24)'nın kronik hepatit B'li olgularda 16 hafta süre ile günde 5 MU IFN- α 2b ile yaptıkları çalışmalarında karaciğer biopsisi ile takip edilen 24 olgunun sekizinde iyileşme, ikisinde kötüleşme olmuş, 14'ünde histolojik bulgunun aynı olduğunu tesbit ettiklerini bildirmişler ve tedavi sonunda fibrotik değişiklik olmadığı halde total histolojik skorda azalma saptamışlardır. Bu bilgiler IFN- α 'nın kronik hepatit B enfeksiyonunda histolojik iyileşmeye yol açtığını göstermektedir.

Sonuç olarak; Kronik hepatit B virüs enfeksiyonlarında IFN- α tedavisinin iyi tolere edildiği, ancak etkinliğinin sınırlı olduğu kanaatine varılmıştır. Nüks ve devamlı yanıt oranlarının % 30'lar civarında olması nedeniyle IFN- α kronik hepatitlerde tatminkar sonuç vermemektedir (20,31). Bu nedenle IFN- α klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak iyi irdelenerek seçilmiş olgularda kullanılmalıdır ve IFN- α ile birlikte yeni tedavi kombinasyonları veya başka tedavi yöntemlerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ghenson Y: Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus in High Incidence Countries. *J Virol Meth*, 1987, 17:69.
2. Zuckerman AJ, Harrison TJ: Hepatitis B Virus. *Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma*. Postgrad Med, 1987, 63:13.
3. Perillo RP: The Management of Chronic Hepatitis B: "Koff RS (ed) Advances in the Management of Hepatic Disease: Clarifying the Issues." *Am J Med*, 1994, 96 (Supp 1 A): 34-40.
4. Hoofnagle JH: Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*, 1990, 323:337-39.
5. Maddrey WC: Viral hepatitis: A 1994 interim report. *Gastroenterol Clin North Am*, 1994, 23:429-35.
6. Kurstak E.: Viral Hepatitis: Current Status and Issues. *Viral Hepatitis*, s1-12, 1993, Springer-Verlag, Wien, New York.
7. Moradpour D, Wands JR: Understanding Hepatitis B Virus Infection: *N Engl J Med*, 1995, 332:1092-93.
8. Public Health Service Inter-Agency Guidelines for Screening Donors of Blood, Plasma, Organs, Tissues, and Semen for Evidence of Hepatitis B and Hepatitis C. *MMWR*, 1991, 40 (RR4) : 1-17.
9. Wands JR, Blum HE : Primary Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 1991, 325:729.
10. Hollinger FB, Melnick JL: Features of Viral Hepatitis. *Epidemiology Virology*, (Ed) Fields B. s.1434, 1985, Raven Press, New York.
11. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH: Persistence of Hepatitis B Virus DNA in the Liver After Loss of HBsAg in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 1993, 18:1313-18.
12. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ: Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology*, 1994, 19:1513-20.
13. Perillo RP, Mason AL. Therapy for hepatitis B virus infection "Friedman LS; Martin P (Guest ed) *Viral Hepatitis*" *Gastroenterology Clinics of North America*, 1994, 23, 3:581-602.
14. Ökten A. B tipi Viral Hepatit K Kılıçturgay (ed) *Viral Hepatit 1994*, 1. Baskı kitabında 1994; 107-19, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul.
15. Wong DKH., Cheung AM, O'Rourke K :Effect of (IFN treatment in patients with Hepatitis B. e antigen positive chronic hepatitis B. A meta Analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 312-23.
16. Thomas HC, Lok ASF, Carreno V et al : Comparative Study of Three Doses of Interferon- α 2a in Chronic Active Hepatitis. *J Viral Hepatitis*, 1994, 1: 139-48.
17. Zarski JP, Cusse X, Cohard M, Cugnard J, Trepco C: A Randomized, Controlled Trial of Interferon Alfa-2b Alone and with Simultaneous Prednisone for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol*, 1994, 20:735-41.
18. Müller R: Interferons in Chronic Viral Hepatitis. *Hepatogastroenterology*, 1991, 38:4-9.
19. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J et al : Clinical Predictors of Response to Recombinant Interferon α Treatment in Patients with Chronic Non-A, Non-B Hepatitis (Hepatitis C). *J Viral Hepatitis*, 1994, 1:55-62.
20. Hoofnagle JH: Treatment (Hepatitis C). *Viral Hepatitis*. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (Ed). *Scientific Basis and Clinical Management*. s303, 1993, Edinburg, Churchill Livingstone, London.
21. Jout P, Thoraval FR, Dhumeaux D, Metreau JM: Comparative Efficacy of Interferon Alfa in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Non-A, Non-B, C Hepatitis. *Gastroenterology*, 1994, 106:686-90.
22. Weiland O.: Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *FEMS Microbiol Rev*, 1994, 14:279-88.
23. Wright TL : Chronic Hepatitis B and C. What is the Status of Drug Therapy ? *Postgrad Med*, 1992, 92:75-82.
24. 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 Engl J Med*, 1990, 323, 295-301.
25. Taşova Y, Saltoğlu N, Özduvak Ö, Aksu HSZ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonlarında İnterferon Tedavisi. *Viral Hepatit Derg*, 1996, 2, 96-102.
26. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K : Effect of α IFN treatment in patients with Hepatitis B. e antigen positive chronic hepatitis B. A meta Analysis *Ann Intern Med*, 1993, 119: 312-23.
27. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG : Cost-effectiveness of interferon - α 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*, 1995, 122: 667-75.
28. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Evarhart J E, Di Bisceglie A M, Hoofnagle JH : Long-term remission of chronic hepatitis B after (interferon therapy. *Ann Int Med*, 1991, 114: 629-34.
29. Kagawa T, Morizane T, Saito H, et al : "A Pilot Study of Long-Term Weekly Interferon α Administration for Chronic Hepatitis B. *Am.J.Gastroenterol*, 1993, 88:212-16.
30. Manabe N, Chevallier M, Chossegros P et al : Interferon α 2b Therapy Reduces Liver Fibrosis in Chronic Non-A, Non-B Hepatitis: A Quantitative Histological Evaluation. *Hepatology*, 1993, 18:1344-49.
31. Reichard O, Yun ZB, Sönnnerborg A, Weiland O: Hepatitis C Viral RNA Titers in Serum Prior to, During, and after Oral Treatment with Ribavirin for Chronic Hepatitis C *J Med Virol*, 1993, 41:99-102.