

Kronik C Hepatitinde interferon Tedavisi: Hispatoloji, Aminotransferaz seviyeleri ve HCV RNA'ya Etkisi

INTERFERON TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C: THE EFFECTS ON HISTOPATHOLOGY, AMINOTRANSFERASE LEVELS AND HCV RNA

Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Salih TÜRKOĞLU**, Selim BADUR**, Fatih BEŞİŞİK*, Olcay ÇUBUKÇU***, Mürüvvet BOZACI**, Levent ERDEM*, Selim GÜREL*, Arif ACAR*, Uğur ÇEVİKBAŞ***, Atilla ÖKTEN***

İstanbul Tıp Fakültesi, *Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, **Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ***Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, alfa interferon tedavisinin kronik C hepatitinde histopatoloji, aminotransferaz seviyeleri ve HCV RNA üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmaya, karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit saptanmış, hepatit C virüs antikorları pozitif ve alanin aminotransferaz seviyesi normalin en az iki katı yüksek 20 hasta (11 erkek, yaş ort.: 44.9±8.3 yıl) dahil edildi. Alfa interferon-2b 3 milyon ünite, haftada 3 defa, 6 ay süreyle verildi. Tüm hastalar tedavi bittikten sonra 6 ay, ilaçsız takip edildi. HCV RNA, tedaviden önce ve sonra 13 hastada "nested-polymerase chain reaction" ile test edildi. Karaciğer biyopsisi, 13 hastada tedavi tamamlandıktan sonra tekrarlandı. Serum alanin aminotransferaz seviyesi, 6 ayda 7 (%35) hastada normaleşti (tam cevap), 9 (45%) hastada parsiyel cevap meydana geldi. Sirotik kronik aktif hepatitli 4 hastanın hiçbirinde tam cevap elde edilemedi. HCV RNA tedaviden sonra, sadece 1(%8) hastada kayboldu. Histolojik aktivite indeksi, tedaviye cevaplı 9 (%69) vakada geriledi. İlaçsız takip sırasında, tam veya parsiyel cevaplı 16 hastadan 9'unda (%56) nüks görüldü. Birinci yılın sonunda, hastalardan sadece 3'ünün (%15) serum alanin aminotransferaz seviyeleri normal sınırlar içinde kaldı.

Çalışmamızda kullanılan dozlarda alfa interferonun kronik C hepatitinin tedavisinde orta derecede etkili olduğu, HCV RNA'nın negatifleşmesini sağlayamadığı ve ilacın kesilmesinden sonra hastalığın sıklıkla nüks ettiği sonucuna varıldı.

SUMMARY:

The aim of this study is to investigate the efficacy of alpha interferon on the histopathology, aminotransferase levels and HCV RNA in chronic hepatitis C. Twenty patients (11 men, mean age: 44.90±8.3 yr) who had biopsy-proven chronic active hepatitis, hepatitis C antibody positive and at least two times elevated alanine aminotransferase levels were included in the study. Recombinant human alpha interferon-2b was given at a dose of 3 million units three times a week for 6 months. All patients were followed for 6 months after the treatment period. HCV RNA was tested by nested-polymerase chain reaction in 13 patients before and after treatment. Liver biopsy was repeated in 13 patients at 6 months. The serum alanine aminotransferase levels declined to normal (complete response) in 7 (35%) patients. Partial response occurred in 9 (45%) patients. Complete response was not achieved in 4 patients with cirrhotic chronic active hepatitis. HCV RNA became negative in only 1 (8%) patient after treatment. Histological activity index regressed in 9 (69%) responsive patients. Of 16 patients with complete or partial response, 9 (56%) had relapse in the follow-up period. Twelve months after the starting interferon therapy, only 3 (15%) patients had normal levels of serum alanine aminotransferase.

In conclusion, the dosing regimen of alpha interferon used in our study is moderately effective for treatment of chronic hepatitis C. After the therapy finished, HCV RNA does not usually disappear, and relapse frequently occurs.

Anahtar Kelimeler: Kronik C hepatiti, Alfa interferon, HCV RNA

Key Words: Chronic hepatitis C, Alpha interferon, HCV RNA

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:107-112

T Klin Gastroenterohepatol 1995, 6:107-112

Geliş Tarihi: 20.2.1995

Yazışma Adresi: Dr. Atilla Ökten
İstanbul Tıp Fakültesi
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı
Çapa, 34390, İstanbul

Hepatit C virusu (HCV), Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının etiyolojisinde %15-25 oranlarında rol oynayan, önemli bir hepatotrop virusdur. Kronik C hepatitinin doğal seyri, son zamanlarda yapılan uzun süreli takip çalışmalarıyla daha kap-

samlı bir şekilde anlaşılmalıya başlanmıştır (1,2,3). Karaciğer sirozuna 1-2 yıl gibi kısa sürede ilerleyen vakalar olmakla beraber, daha ziyade yavaş seyirli ve sinsi bir vasfı olduğu görülmüştür. On yıl içinde hastaların yaklaşık %20'sinde karaciğer sirozu gelişmekte, hastalık süresi uzadığında bu oran %50'ye yaklaşmaktadır (2). Kronik C hepatitli vakaların mortalitesi, toplum ortalamasından daha yüksektir (3). Hastalığın yavaş da olsa ilerleyici karakteri, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma geliştirme riski, viral klirens ve spontan remisyon şansının olmayışı, kronik C hepatitli hastaların tedavi edilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Şimdiye kadar interferon dışında kullanılan kortikosteroid (4) ve asiklovir (5) başarısız, ribavirin (6-8) ise kısmen başarılı veya başarısız bulunmuş; timus ekstraktı (9) ve zidovudine (10) ile elde edilen sonuçların ise genel bir fikir vermektan uzak olduğu görülmüştür. Alfa interferon, günümüzde kronik C hepatitinin tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır.

Bu çalışmanın amacı, alfa interferon tedavisinin kronik C hepatitinde aminotransferaz seviyeleri, karaciğer histolojisi ve HCV viremi üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL-METOD

Hastalar: Çalışmanın materyalini İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na Ocak 1992- Mayıs 1993 tarihleri arasında başvuran 20 kronik C hepatitli hasta (11 erkek, yaş ort.: 44.9±8.3 yıl) oluşturdu. Son 6 ay içinde aminotransferazları yüksek seyreden, serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi normalin üst sınırından en az 2 kat yüksek, 18-60 yaş arasında, ikinci kuşak ELISA ve RIBA testleri ile hepatit C virüs antikor (anti-HCV) pozitif ve karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit veya sirotik kronik aktif hepatit tesbit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik karaciğer hastalığının HCV dışı sebeplerinden birinin varlığı saptanan, otoantikörleri (antinükleer antikor, düz adele antikor, tip 1 karaciğer-böbrek mikrozomal antikor) pozitif olan, gebelik ve ciddi bir sistemik hastalığı bulunan vakalar, çalışmaya alınmadı.

Metod: Başlangıçta, tüm hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Kan sayımı, protrombin zamanı ve biyoşimik tetkikler standart yöntemlerle yapıldı. Anti-HCV, " Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay;" kiti kullanılarak ikinci kuşak ELISA ile test edildi. Pozitif sonuçlar "Chiron RIBA HCV test system-second generation assay kiti ve ikinci kuşak RIBA ile doğrulandı. Anti-HCV IgM (HCV'nin "core" antijenine karşı gelişen IgM tipi antikor), hastaların tedavi öncesi serumlarında ELISA ile "Abbott Laboratories" kiti kullanılarak araştırıldı. HCV RNA, "5'noncoding" bölgesinden elde

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları*

Vaka sayısı	20
E/K	11/9
Yaş ortalaması (yıl)	44.0±8.3 (30-60)
Alkalen fosfataz (Ü/L)	110.6±36
Aspartat aminotransferaz (Ü/L)	145.5±68.2 (66-319)
Alanin aminotransferaz (Ü/L)	167.6±74.4(81-313)
Total bilirubin (mg/dl)	0.9±0,8 (0.3-3.9)
Albumin (g/dl)	3.6±0.4
Gamma-globulin (g/dl)	2.0±0.5
Karaciğer biyopsisi	
Kronik aktif hepatit	16
Sirotik kronik aktif hepatit	4

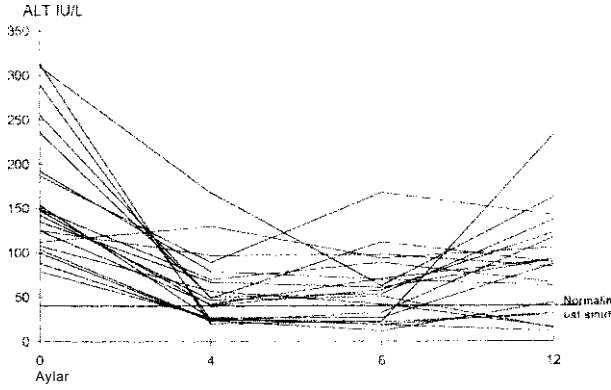
* Değerler ortalama ± SD olarak veri mistir.

Tablo 2. interferon tedavisine cevap ve nüks oranları

Cevapsız	4	%20
Cevaplı	16	%80
Tam	7	%35
Parsiyel	9	%45
Nüks	9	%56
Uzun süreli cevap	3	%15

edilen "primer"ların kullanıldığı "nested reverse transcripction" ve "polymerase chain reaction" (nested RT-PCR) ile tedaviden önce ve 6. ayda test edildi (11,12). Karaciğer biyopsileri ilaç başlamadan önceki 1 ay içinde ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 15 gün içinde yapıldı. Karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik aktivite indeksi (HAİ), Knodell kriterlerine göre değerlendirildi (13).

Hastalardan yazılı izin alındıktan sonra, alfa interferon-2b (Intron A, 3 milyon ünite, Scheering-Plough), haftada 3 defa, 6 ay süreyle, yüzeysel intramüsküler uygulandı. Hastalar, tedavi sırasında ilk ay 15 günde bir, daha sonra ayda bir olmak üzere kontrole çağrıldı. Kontrollerde şikayetler kaydedildi; kan sayımları, glikoz, BUN, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri (alkalen fosfataz, gamma-glutamil transpeptidaz, alanin aminotransferaz-ALT, aspartat aminotransferaz-AST, bilirubin, albumin) tekrarlandı. Tüm vakalar tedavinin tamamlanmasından sonra 7., 9. ve 12. aylarda klinik ve biyoşimik kontrolleri yapılarak, 6 ay süreyle ilaçsız izlemeye alındı. Interferon tedavisi tamamlandığında serum ALT düzeyi normalleşenlerin "tam cevaplı, normalin üst sınırının 2 katının veya başlangıç değerinin yarısının altına düşenlerin "parsiyel cevap" ı, olduğu kabul edildi. İlaçsız takip sırasında serum ALT düzeyi tam cevaplılarda 2 katına, parsiyel cevaplılarda başlangıç değerinin üzerine kadar yükselenlerde ise "nüks" meydana geldiği var sayıldı.



Şekil 1. Interferon tedavisi sırasında hastaların serum alanin aminotransferaz değerlerindeki değişiklikler.

Tablo 3. interferon tedavisi sırasında biyokimik parametreler ve histolojik aktivite indeksindeki değişiklikler.

	Başlangıç	6. ay	12. ay
Aspartat aminotransferaz	134	47*	73**
Alanin aminotransferaz	146	56*	88**
Total bilirubin	0.6	0.6	0.6
Albumin	3.6	3.5	3.3
Histolojik aktivite İndeksi****	12	8***	

* Başlangıç X 6. ay, p<0.001; **6. ay X 12. ay, p<0.05,

p<0.05; *13 vaka değerlendirildi.

Sonuçlar uygunluk durumlarına göre "unpaired", "paired" t ve ki kare testleri kullanılarak değerlendirildi. p<0.05 olan değerler, anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsi bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Sirotik kronik aktif hepatitli 4 vakadan ikisinde gastrokopik muayenede "grade 1" özofagus varisi saptandı. HCV'nin muhtemel bulaşma yolu olarak 4 hastada diş tedavisi, 4 hastada cerrahi girişim, 3 hastada kan transfüzyonu öyküsü tespit edilmiş, 9 (%45) vakada ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Altı aylık interferon tedavisinin sonunda hastalardan 7'sinde (%35) tam cevap, 9'unda (%45) parsiyel cevap elde edilmiş, 4 (%20) hasta ise tedaviye cevap vermemiştir (Tablo 2). Tam cevaplı hastaların serum ALT değerlerinin, 8. haftadan itibaren normalleştiği dikkati çekmiştir (Şekil 1). Onikinci haftada serum ALT seviyesinde düşme olmayan hastalar, tedaviye cevaplı kalmışlardır. İki vakada, 8. haftada normal düşen ALT seviyelerinin 20. haftada tekrar yükseldiği, vakalardan birinde başlangıç değerine, diğerinde normalin 2 katı civarına ulaştığı tespit edilmiştir (alevlenme). Tam cevaplı 7 vaka ile parsiyel cevaplı veya cevapsız 12 vakanın yaş, cins, enfeksiyonun kaynağı, başlangıç serum ALT

seviyesi ve HAI arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, sirotik kronik aktif hepatitli 4 vakanın hiçbirinde, tam cevap meydana gelmemesi (3 parsiyel cevaplı, 1 cevapsız) dikkati çekmiştir. Hastalarda serum AST değerlerinde de ALT'ye benzer değişimler görülmektedir; billrubin, alkalen fosfataz ve albumin düzeylerinde anlamlı değişimler saptanmadı (Tablo 3).

Kontrol karaciğer biyopsisi, 13 hastada (6 tam cevaplı, 6 parsiyel cevaplı, 1 cevapsız) yapıldı. Bu hastalarda, ortalama HAI'nın 11.6±2.6'dan 8.8±3.6'ya gerilediği tespit edildi (p<0.05) (Tablo 3). HAI, vakalardan 9'unda (6 tam ve 3 parsiyel cevaplı) azalmış, 2'sinde (parsiyel cevaplı) aynı kalmış, diğer 2'sinde (1 parsiyel cevaplı, 1 cevapsız) ise artmıştır. HAI gerileyen hastalarda en çok portal inflamasyon ile "piecemeal-bridging" nekrozun azaldığı dikkati çekti. HCV RNA, tedavi öncesi ve sonrası 13 hastada (6 tam cevaplı, 6 parsiyel cevaplı, 1 cevapsız) test edildi. Tedaviden önce, tüm hastalarda pozitif. Altıncı ayda sadece 1 (%8) hastada (tam cevaplı) negatifleşti. HCV RNA, ALT seviyeleri tamamen normalleşen diğer 5 hastada pozitif kaldı. İlaçsız takip sırasında tam veya parsiyel cevaplı 16 vakadan 9'unda (%56) nüks meydana geldi. Anti-HCV IgM de 13 hastada (HCV RNA tayini yapılanlar) test edildi. Vakalardan 7'sinde (%54) pozitif 3 tam cevaplı, 4 parsiyel cevaplı 6'sında (%46) ise negatif (3 tam cevaplı, 2 parsiyel cevaplı, 1 cevapsız) bulundu. Tedaviye tam cevap elde edilmesi ile, anti-HCV IgM pozitifliği veya negatifliği arasında bir ilişki saptanmadı. Tedavi sonunda HCV RNA'nın kaybolduğu, tam cevaplı hastanın anti-HCV IgM'i negatif. Nükseden hastaların 3'ü tam 6'sı parsiyel cevaplı idi. Nüks, tüm hastalarda tedavi kesildikten sonraki 2 ay içinde ortaya çıktı. Tedavi sonunda HCV RNA'sı negatifleşen hastanın nüks etmediği görüldü. Tedavinin başlangıcından itibaren bir yıl sonra serum ALT değerleri 3 (%15) hastada normal (uzun süreli cevap), 4 (%20) hastada ise normalin iki katının altında kaldı.

Tedavi sırasında tüm hastalarda injeksiyondan sonra 12-24 saat devam eden halsizlik, ateş, adalekleme-baş ağrıları meydana geldi. Bu semptomlar, ilk injeksiyonlarda çok belirgin iken, ikinci haftadan itibaren gittikçe hafifledi. Birinde aşikar olmak üzere 3 (%15) hastada saç dökülmesi, 2 (%10) hastada da libido azalması ortaya çıktı. Bunlar, tedavinin sona ermesi ile birlikte düzeldi. Yan etkilerden dolayı hiçbir hastada tedavinin kesilmesine gerek olmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, kronik C hepatitinin tedavisinde 3 milyon ünite alfa interferonun haftada 3 defa 6 ay süreyle uygulanması ile elde edilecek başarının oldukça sınırlı olduğunu göstermiştir. Tedavi sonunda %35 vakada tam remisyon sağlanmakta, parsiyel cevaplı hastalarla birlikte, tedavinin olumlu sonuç verdiği vakaların oranı %80'e ulaşmaktadır. Ancak, ilaç kesil-

ünce yarıdan fazlasında nüks meydana gelmiştir. Tedavinin başlamasından itibaren bir yılın sonunda hastaların %15'inin serum ALT'si normal sınırlar içinde kalmış, HCV RNA ise sadece %8'inde negatifleşebilmiştir. Hcofnagle ve ark. (14)'nın HCV'nin serolojik olarak tanınmasından çok önce bildirdikleri ilk çalışmalarından bu yana, kronik C hepatitinde interferon tedavisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Davis ve ark. (15), 166 hastada 1 ve 3 milyon ünite alta interferon-2b (3/hafta, 6 ay) ile yürüttükleri çalışmalarında, 3 milyon ünite verilen grupta %38 tam cevap elde etmişler, ancak bunların %51'inin nüks ettiğini gözlemişlerdir. Plasebo alan grupta, ALT seviyelerinin normalleşme oranı %4'dür. Aynı tedavi protokolünün uygulandığı bir başka çalışmada 6. ayın sonunda tam ve parsiyel cevap veren hastaların %62 oranında olduğu, birinci yılın sonunda ancak %10'ununda serum ALT değerlerinin normal kalabildiği tespit edilmiştir (16). Tine ve ark. (17), 1990 yılına kadar yapılan toplam 916 kronik C hepatitli hastayı kapsayan alfa interferon ve lenoblastoid interferonun (1-6 milyon ünite, 4-12 ay) kullanıldığı 17 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri metaanalizde, birbirine yakın sonuçlar bulmuşlardır. Tedavi sonunda hastaların yaklaşık %50'sinde ALT'nin normalleştiği, bu tam cevaplı vakaların yarısında da, genellikle tedavinin kesilmesini veya doz azaltılmasını izleyen 6 ay içinde nüks meydana geldiği saptanmıştır. Dolayısıyla, bir yıl sonunda hastaların dörtte biri interferondan yararlanmış gözükmektedir. Henüz yeni gerçekleştirilen ve 13 randomize kontrollü araştırmanın (alfa veya lenfoblastoid interferon, 1-10 milyon ünite, 3/hafta, 1-18 ay) sonuçlarının toplu olarak gözden geçirildiği bir diğer metaanalizde de, farklı doz ve tedavi sürelerine rağmen hemen hemen benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür (18). Tam cevap oranları 1 milyon ünite ile %27,2 milyon ünite ile %33,3 milyon ünite ile %41; tedavisiz grupta ise %2,6'dır. Bütün bu çalışmalarda, ilacın kesilmesi ile birlikte tedaviye cevap veren hastaların %50-80'inde, serum ALT'sinin yükselmesi ve HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi ile karakterli nüks meydana geldiği saptanmıştır (15-20). Ülkemizden de Akkız ve ark. (21), 3 milyon ünite alfa interferon (3/hafta, 6 ay) uyguladıkları 38 hastada tam ve parsiyel cevap oranını %56; Köseoğlu ve ark. (22) ise 5 milyon ünite alfa interferon (3/hafta, 6 ay) ile 25 hastanın tam ve parsiyel cevap oranını %80, nüks oranını da %40 olarak bildirmişlerdir. Bizim tespit ettiğimiz cevap ve nüks oranları, bu çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla ile 3 milyon ünite veya daha düşük dozlarda, 6 ay süreyle uygulanan interferon tedavisinin HCV'yi eradike edemediği ortadadır. Uzun süreli cevap oranı, interferonun daha yüksek dozlarda ve daha uzun süreli kullanılması ile birlikte %20'lerden %30'lara yükselmektedir (23). Nükseden hastalar interferon ile yeniden tedaviye başarı ile cevap verse de, bunların hemen tümünde ikinci kür tedavinin kesilmesinden sonra yeniden nüks meydana gelmektedir (15-24). Saracco ve

ark. (25) nüks sebebi ile yeniden interferon tedavisi (1-3 milyon ünite, 3/hafta, 6 ay) uygulanan hastalardaki uzun süreli cevap oranını %18 olarak bildirmişlerdir. Bütün bunlar, interferonun HCV'yi eradike etmekten ziyade baskıladığını, viremi yükünü azalttığını düşündürmektedir.

Tam cevaplı hastaların oranı dikkate alındığında, kronik C hepatitli vakaların en az yarısı interferon tedavisine cevapsızdır. Kronik C hepatitinde interferon tedavisine cevabı olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında yaşlılık, erkek cinsiyeti, hastalık süresinin uzunluğu, immunosüpresif bir durumun varlığı (HIV enfeksiyonu gibi), kolestaz, karaciğer demir yükünün fazlalığı, sirozun varlığı, viremi seviyesinin fazlalığı, HCV tipinin Okamoto tip II veya Simmonds tip I olması sayılmaktadır (26). Biz, karaciğer sirozunun varlığının tedaviye cevabı engellediğini tespit ettik. Bir çalışmada (27) başlangıçta anti-HCV IgM'i pozitif vakaların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiği bildirilmesine rağmen, vaka sayımız az olmakla beraber, tam cevaplılık ve anti-HCV IgM pozitifliği arasında korelasyon bulamadık.

Kronik C hepatitinde interferon, cevaplı hastalarda serum ALT seviyelerini genellikle ilk 2-3 haftadan itibaren hızla düşürmektedir. Aynı şekilde cevaplı vakalarda HCV RNA'nın da kaybolması veya titresinin azalması interferonların, kronik C hepatitinde antiviral etkili olduğunu düşündürmüştür (26,28). Çalışmamızda da tam cevaplı hastaların serum ALT değerlerinin, ilk 8 hafta içinde normale düştüğü dikkati çekmiştir. Shindo ve ark. (29), HCV RNA'nın interferon tedavisine tam cevaplı 8 hastadan 7'sinde (%88) negatifleştiğini bulmalarına rağmen, biz tam cevaplı 7 hastadan sadece 1'inde (%14) kaybolduğunu tespit ettik. Interferon tedavisi sırasında histolojik iyileşme, biyoşimik düzelme ve vireminin kaybolmasına göre biraz daha yüksek oranlarda meydana gelmektedir. Tam cevaplı hastaların hemen tümünde, cevapsız vakaların da yarısında HAİ azalmaktadır. Histolojik iyileşmede, özellikle "piecemeal-bridging" nekroz ve lobüler inflamasyondaki gerilemenin ön planda olduğu bildirilmiştir (15,16,19,20,30). Biz de, kontrol biyopsisi yapılan tam cevaplı hastaların tümünde, parsiyel cevaplı hastaların yarısından fazlasında HAİ'nin gerilediğini; iyileşmenin fibrozis dışındaki diğer parametrelerde daha belirgin olduğunu saptadık. Interferon tedavisi sırasında, bazen başlangıçta normale düşmüş olan ALT seviyesinde, yeniden yükselme görülebilmektedir. Serimizde 2 hastada meydana gelen bu alevlenmenin, interferona karşı gelişen nötralizan antikorların, İnterferon etkisini bloke etmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir (31).

interferon tedavisi, pahalı bir tedavi yöntemidir. İlaçla birlikte, tedavinin takibi sırasında yapılan tetkikler maliyeti iyice arttırmaktadır. Dolayısıyla ile maliyet etkinliğinin olabilmesi için, hem hasta, hem de tedavi şeması (doz, süre, kombinasyon..) seçimini doğru yapmalıyız.

Şimdiye kadar kronik C hepaütinde interferon tedavisinin etkinliği, HCV RNA yaygın ve doğru olarak test edilemediği için» serum ALT seviyesindeki değişikliklere göre değerlendiriliyordu. Ancak son zamanlarda, hem ALT'nin normalleşmesi, hem de HCV RNA'nın negatifleşmesinin tam cevap olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir (32). Parsiyel cevaplı hastaları, cevaplılar arasında kabul etmeyenler çoğunluktadır. Bu açılardan bakıldığında, çalışmamızda 20 hastadan sadece 1'inde (%5) tam cevap elde edilmiştir. Ancak, HCV RNA'sı negatifleşmeyen tam ve parsiyel cevaplı diğer hastalarda da olumlu bir etki olduğu, histolojik iyileşme ile de gösterilmiştir. Fakat bu iyileşme, hastalığın progresyonunun kısa bir süre için durdurulduğu geçici bir zaman kazanma gibi gözükmektedir.

Sonuç olarak, 3 milyon ünite alfa interferonun, haftada 3 defa, 6 ay süreyle uygulanması ile kronik C hepatitli hastalarda, başarılı sayılabilecek bir sonucun alınamayacağı kanaatine varılmıştır. Tedaviye daha iyi cevap oranları elde etmek için interferonun daha yüksek doz ve uzun sürelerle kullanılması veya diğer ilaçlarla kombinasyonu gibi yeni tedavi yöntemlerinin denenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Alter HJ. Chronic sequences of non-A, non-B hepatitis. In: Seef LB, Lewis JH, eds. *Current Perspectives in Hepatology*. New York. Plenum publishing 1989:83-97.
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Dot T, Endo H, Tsujil T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:240-3.
- Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright E, et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327:1906-11.
- Hoofnagle JH. Chronic hepatitis: the role of corticosteroids. In: Szmunn W, Alter HJ, Maynard JE, eds. *Viral Hepatitis: 1981 International Symposium Philadelphia*. Institute press 1982:573-83.
- Pappas SC, Hoofnagle JH, Young N, et al. Treatment of non-A, non-B hepatitis with acyclovir: a pilot study. *J Med Virol* 1985; 15:1-9.
- Reichard O, Andersson J, Sctwarez R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337:1058-61.
- Dusheiko G, Weiland O, Thomas H, et al. Results of a placebo-controlled study of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20:A206.
- Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1994; 20:A207.
- Civeira MP, Camilla A, Morte S, et al. A pilot study of thymus extract in chronic non-A, non-B hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3:395-401.
- Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Zidovudine therapy associated with remission of chronic active hepatitis C in HIV-1 carriers. *AIDS* 1991; 5:776.
- Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, et al. Detection of HCV RNA by two-stage PCR with two pairs of primers deduced from the 5'noncoding region. *Jpn J Exp Med* 1990; 60:215-22.
- Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 62:156-9.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-5.
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jone DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315:1575-78.
- Davis GL, Baiart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter, randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321:1501-6.
- Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321:1506-10.
- Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hepatol* 1991; 13:192-9.
- Davis GL, Lau JYN. Hepatitis C. In: Haubrich W, Schaffner F, Berk J, eds. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: VB Saunders, 1994.
- Marcellin P, Boyer N, Giostra E, et al. Recombinant human alpha interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter, randomized, controlled trial from France. *Hepatology* 1991; 13:393-7.
- Causse X, Godinat H, Chevalier M, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alfa-2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1991; 101:497-502.
- Akkiz H, Colakoglu S, Ergün Y, Tuncer I. Kronik hepatit C tanili hastalarda rekombinant alfa interferon tedavisi. X. Ulusal Türk Gastroenterol Kong. 3-7 Ekim 1993, Bursa, Kongre kitabı, Bildiri no: 156.
- Köseoglu T, Bayraktar Y, Uzunalimoglu B, Kayhan B, Telatar H. Kronik viral hepatitlerin tedavisinde rekombinant interferon alfanin yeri. XI. Ulusal Türk Gastroenterol Kong 6-9 Kasım 1994, Abstract kitabı, s108.
- Brouwer JT, Nevens F, Kleter GEM, et al. Treatment of chronic hepatitis C. efficacy of interferon dose and analysis of factors predictive of response. Interim report of 350 patients treated in a Benelux multicentre study. *Hepatology* 1993; 18:A110.
- Taliani G, Furtan C, Grimaldi F, et al. One course versus two courses of recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Arch Virol* 1992; 4:294-8.

25. Saracco G, Rosina F, Abate ML, et al. Long-term response to interferon aifa 2b re-treatment in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21:278-9.
26. Marcellin P, Benhamou JP. Treatment of chronic viral hepatitis. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1994; 8:233-53.
27. Quiroga JA, Bosch O, Gonzalez R, et al. Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992; 103:1285-9.
28. Shindo M, Di Bisceglie AM, Cheung L, et al. Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Ann Int Med* 1991; 115:700-4.
29. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alfa-interferon. *Hepatology* 1992; 15:1013-6.
30. Castilla A, Camps-Bansell J, Civeira MP, Prieto J. Lymphoblastoid atfa-interferon for chronic hepatitis C: a randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:233-9.
31. Milella M, Antonelli G, Santantonio T, et al. Neutralizing antibodies to recombinant alpha-interferon and response to therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Uver* 1993; 13:146-50.
32. Davis GL. Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21:1-3.