

Kronik Hepatitis C'de Interferon Alfa-2B'nin Klinik Etkinliği ve Patolojik İyileşmeye Katkısının Değerlendirilmesi

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL RESPONSE TO INTERFERON ALFA-2B INPATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Galip ERSÖZ*, Mehmet İŞLER*, Ali R. SANUL**, Yücel BATUR*

* Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

** SSK Tepecik Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Serolojik olarak geçirilmiş B hepatit kanıtı bulunmayan, anti-HCV pozitif 19 kronik aktif hepatitli vakada, 6 ay süreyle uygulanan, haftada üç kez, 3 milyon ünite rekombinan interferon alfa-2b tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Altı aylık tedavinin sonunda, vakaların %74'ünde SGPT aktivitesi normale dönmüş, bunların %79'unda nöks gelişmiştir. Bu vakaların %93'ünde, bu düzeye ilk üç ayda ulaşılmıştır. Cevap verenlerde Knodell HAI skoru ortalama 9.36:3.03 iken, interferondan sonra 7.93±2.95'e düşmüştür ($p<0.05$). Cevapsız vakalarda tedavi öncesi 13.80±4.44 olan ortalama HAI skoru, tedavi sonrası bu düzeyi korumuştur (12.80±4.32; $p>0.05$). SGPT ve Knodell HAI skorunda tedavi ile meydana gelen değişim oranları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir, ($r=0.557$, $p<0.05$) Sonuç olarak, SGPT aktivitesindeki normalleşmenin tedavinin erken döneminde gerçekleşmesi ile tedavi öncesi Knodell HAI skorunun daha düşük bulunması cevap şansının yüksekliğini göstermektedir ve biyokimyasal düzelmeye histolojik iyileşme de eşlik etmekte ise de Interferon tedavi şemaları kalıcı bir çözümden uzaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, interferon, Viral hepatit tedavisi.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:283-288

Hepatitis C virüs (HCV) enfeksiyonu, birçok hastada asemptomatik seyretmekte ve vakaların %50'den fazlasında kronikleşmektedir (1). Kronikleşmenin, sitotoksik antikor oluşumu gibi virüsü temizleyen mekaniz-

Geliş Tarihi: 17.0.1995

Yazışma Adresi: Dr. Yücel Batur
Ege Üniversitesi Hastanesi,
Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği,
Bornova, İZMİR

Bu çalışma XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi (6-9 Kasım, 1994, Antalya) da sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

Nineteen anti-HCV positive patients with chronic active hepatitis who were serologically negative for HBV infection were given 3 MU of Interferon alfa-2b three times a week for 6 months. At the end of the treatment SGPT was normalized in 74% of the patients. 79% relapsed after discontinuation of the therapy. Response was achieved within 3 months in 93% of the responders. In this group, Knodell HAI score reduced from the pretreatment value of 9.36±0.03 to 7.93±2.95 ($p<0.05$). There was no change in the mean HAI score in nonresponders (13.80±4.44 vs 12.80±4.32, $p>0.05$). Changes in the SGPT levels significantly correlated with the changes in the Knodell HAI score ($r=0.557$, $p<0.05$). In a summary, in the patients with chronic hepatitis C, on early reduction in the SGPT levels and lower Knodell HAI score may predict the better response to interferon alfa 2b. Biochemical response may indicate histological improvement.

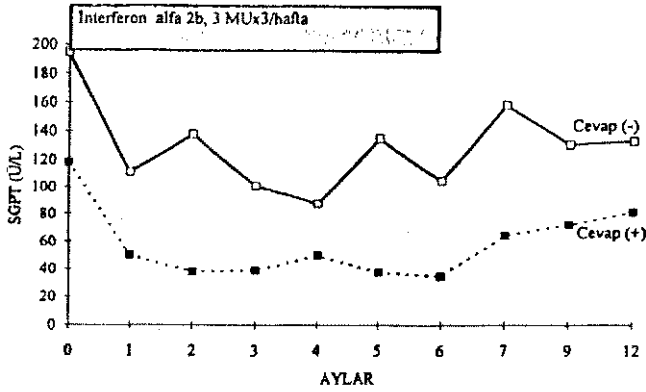
Key Words: Chronic hepatitis C, Interferon, Viral hepatitis treatment.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:283-288

maların yetersiz uyarılmasına mı bağlı olduğu, T-hücre cevabındaki yetersizlikten mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Birkaç dekad sonra hastaların %20-40'ında siroz, %15'inde hepatoselüler karsinom geliştiği genel olarak kabul edilmektedir (2). Bu ürkütücü prognozun ortaya konması, kronik C hepatit tedavisini çok önemli bir konu haline getirmiştir. Kronik C hepatitli hastalarda serum transaminaz aktivitesi, karaciğer inflamasyonu ve infektivitenin azaltılması, siroz ve HCC'ye gidişi önleyerek sürvinin iyileştirilmesi başlıca amaçlardır. Interferon, kronik C hepatit'in tedavisinde etkinliği gösterilen ilk ilaçtır. Hoofnagle ve ark. nın (3) alfa interferon'un karaciğer enzimlerinin normaleştirdiğini ilk kez bildirmelerinin ardından birçok çalışma yapılmış, kronik C he-

Tablo 1. interferon'a cevap verme durumuna göre, vakaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Cevap	Cevapsız
Vaka sayısı (%)	14 (%74)	5 (%26)
Erkek/Kadın	4/10	3/2
Yaş (Yıl)	53.6±9.7	47.2±15.1
Transfüzyon Öyküsü	3(%21)	1 (%20)
Tedaviden Önceki SGPT (Ü/L)	118.5±96.0	194.8±105.9
SGOT (Ü/L)	118.4±97.4	238.6±163.5
Total Bilirubin (mg/dl)	0.79±0.21	1.1 ±0.48
Knodell HAI	9.4±3.2	13.8±4.4

**Şekil 1.** Vakaların interferona cevap verme durumlarına göre ortalama SGPT aktivitelerinin değişim eğrileri.

patitinde, Interferonun etkinliği ve etkinliğin sürdürülmesine ilişkin değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Burada, karaciğer sirozu olmayan, anti-HCV pozitif kronik aktif hepatitli 20 hastamızda interferon alfa 2b tedavisiyle elde ettiğimiz bulguların değerlendirmesini sunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

VAKALAR: Çalışmaya 13'ü kadın, 30-68 yaşları arasında (ort. 51.9±11.0 yıl), serolojik olarak geçirilmiş B hepatit kanıtı bulunmayan, anti-HCV pozitif 20 vaka alınmıştır. Vakaların tümü histopatolojik olarak, Knodell histolojik aktivite indeksi skoru >6 olan kronik aktif hepatit'li hastalardır. En az bir yıldan beri SGPT aktiviteleri, tümünde normal üst sınırın en az birbuçuk katı yükseklikte seyreden bu hastaların, serum demir ve ferritin düzeyleri normaldi. Tedaviye alınma için yaş sınırlaması düşünülmemiştir. Kan lökosit sayısı 3000, trombosit sayısı 70000'in altında olan, karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom veya başka bir malign hastalığı bulunan, süre ve miktar gözetmeksizin alkol ve ilaç kullanma hikayesi olan, şiddetli depresyon ve açık kardiyovasküler sorunları bulunan vakalarla, alfa-1 antitripsin eksikliği, ANA ve anti-HIV pozitifliği olan ve daha önce interferon, Steroid ve immunosupresif tedavi görenler çalışmaya alınmamıştır.

TEDAVİ VE İZLEM: 6 ay süreyle, 3 milyon ünite (MÜ) dozunda rekombinan interferon alfa-2b (Intron A, Schering-Plough) haftada üç kez subkutan olarak uygulanmıştır. Tedavi, hasta klinikte yatarken başlanmıştır.

ve sorun olmadıkça hastalar poliklinik bazında izlenmiştir. Hastalar, interferon tedavisi süresince, ilk iki ay her hafta, altıncı aya kadar ayda bir kez ve daha sonra 7., 9., 12. aylarda değerlendirilmiştir. Rutin değerlendirme, ilaç kullanımı ve beklenen yan etkilerin sorgusu ile sistematik fizik muayene, kan lökosit, trombosit sayımı, hematokrit düzeyi, serum SGPT, SGOT, total ve direkt bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerini içermiştir.

İNTERFERON TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: Interferon alfa-2b'ye cevap, tedavinin sonunda SGPT aktivitesinin normal sınırlar içine dönmesi olarak tanımlanmıştır. Cevapsızlık durumu ise, tedavi sonundaki SGPT aktivitesinin normalin üstünde kalması şeklinde kabul edilmiştir. Cevap veren vakalarda, interferon tedavisini izleyen 6 ay içinde SGPT aktivitelerinin patolojik sınırlara dönmesi relaps olarak tanımlanmış, böyle vakalar, "geçici cevap verenler", izlem dönemi sonunda normal SGPT aktivitesini koruyanlar, "sürekli cevap verenler" olarak sınıflandırılmıştır.

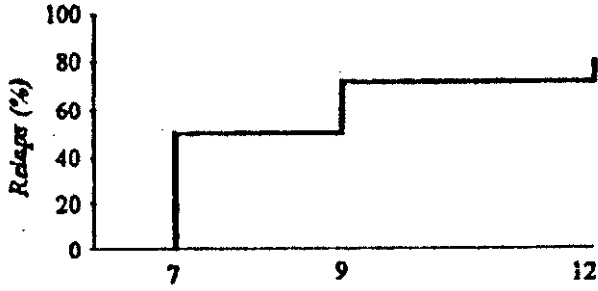
Tüm hastalarda, interferon tedavisinden önceki bir hafta ve tedavi sonlandıktan sonra iki hafta içinde karaciğer biyopsileri yapılmıştır. Kesitler, hematoksilin-eozin ve Masson's trikrom ile boyanarak tek patolog (G.Y.) tarafından, (i) histolojik tanı, (ii) Knodell ve ark. nın (4) tanımladığı histolojik aktivite indeksi (HAI) açısından incelenmiştir.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME: Veriler ortalama±standard sapma şeklinde ifade edilmiştir. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t ve/veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Biyokimyasal verilerin ve Knodell HAI'lerinin tedavi öncesi-sonrası değişimlerinin anlamlılığını test etmek için paired t ve Wilcoxon signed-rank test'lerinden yararlanılmıştır. Oransal veriler arası ilişki varlığı, Spearman rank korelasyon analizi ile araştırılmıştır.

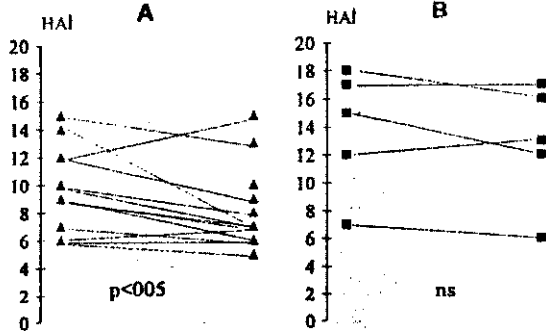
SONUÇLAR

TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLME BAŞARISI VE İNTERFERON YAN ETKİLERİ: Bir hastada, üçüncü ayda gelişen ciddi trombositopeni nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Interferona cevap durumunun belirlenmesinde bu hasta dışlanarak, 19 vaka değerlendirmeye alınmıştır. Tüm vakalarda (interferon uygulamasını izleyen ilk saatlerde ortaya çıkan ateş meydana gelmiştir. Ateş yakınmaları hepsinde iki hafta sonra kaybolmuştur. Tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen diğer yan etkiler şunlar olmuştur: Üç (%15.8) hastada trombositopeni, üç (%15.8) hastada saç dökülmesi, dört (%21.1) hastada sinirlilik, üç (%15.8) hastada üriner enfeksiyon, 15 (%79) hastada miyalji, bir (%5.3) hastada hipertiroidi.

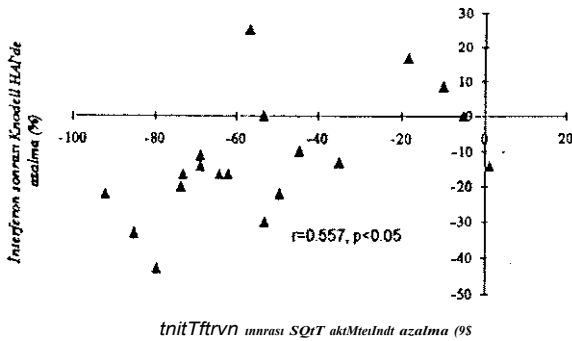
BİYOKİMYASAL CEVAP: Altı aylık tedavinin sonunda, 14(%74) hastada SGPT aktivitesi normale dönmüştür. Cevap veren vakalardan onüçünde (%93), SGPT normalleşmesi ilk üç ayda olmuştur (Yedisinde birinci, beşinde ikinci, birinde üçüncü ayda), iki vaka-



Şekil 2. İnterterona cevap veren vakaların, tedavi kesildikten sonraki aylık relaps oranları.



Şekil 3. İnterterona cevap veren (A) ve vermeyen (B) vakalarda, tedavi ile histolojik aktivite indeksi (HAI) değişimleri.



Şekil 4. İnterferon tedavisi ile meydana gelen histolojik aktivite indeksi (HAI) ve SGPT aktivitesinin değişim oranları arasındaki ilişki.

nin SGPT düzeyi ilk üç ay normal seyretmesine karşın, 4. ve 5. aylarda yükselmiş, 6. ay tekrar normale dönmüştür. İlk beş ay SGPT değeri yüksek seyreden diğer bir vakanın ise, enzim aktivitesi 6. ay normal bulunmuştur. Hastaların interferona cevap verme durumlarına göre 12 aylık ortalama SGPT aktiviteleri Şekil 1'de verilmiş, vakaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tedavi sonrası altı aylık izlem süresince, cevap veren 14 vakanın 11'inde (%79) relaps gelişmiştir. Buna göre "sürekli cevap", sadece 3 (%16) vakada gözlenmiştir. Relaps gelişiminin aylık trendi, Şekil 2'de sunulmuştur. Relaps gelişen vakaların özellikleri incelendiğinde, kısmen daha "genç" oldukları dikkati çekmiştir (p<0.05, Mann VVhitney U test). Relaps gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının tedavi öncesi serum trans-

aminaz ve bilirübin değerleri istatistik olarak benzer saptanmıştır. Relaps gelişen vakaların bazal ve tedavi sonrası, HAI skorları gelişmeyenlerinkinden daha yüksek gözlenmiş, fakat bu yükseklik anlamlı bulunmamıştır. (p>0.05) (Tablo 2). Cevap veren vakalarda, tedavi döneminde 4., 5. aylarda SGPT aktivitesi yükselen iki vakadan birinde 7., diğerinde 12. aylarda relaps gözlenmiştir. İlk beş ay SGPT düzeyi yüksek olan ve 6. ay normalleşen vaka ise 7. ay relaps yapmıştır. Relaps gözlenmeyen (sürekli cevap veren) üç vakanın retrospektif değerlendirmesinde, ikisinde ilk ayda, birinde ikinci ayda SGPT düzeylerinin normale indiği ve ara yükselmeler göstermedikleri belirlenmiştir.

HİSTOLOJİK İYİLEŞME İnterferon'a biyokimyasal olarak cevap verenlerin tedavi öncesi Knodell histolojik aktivite indeksleri ortalama 9.36 ± 3.03 iken, 6 aylık tedaviden sonra 7.93 ± 2.95 'e düşmüştür (p<0.05, Wilcoxon signed-rank test). Cevap vermeyen beş vakada ise, tedavi öncesi 13.80 ± 4.44 olan ortalama HAI, tedavi sonrası bu düzeyi korumuştur (12.80 ± 4.32 ; p>0.05) (Şekil 3).

Bütün vakalar göz önüne alınırsa, tedavi öncesine göre altıncı ayda SGPT aktiviteleri, ortalama 52.2 ± 27.4 düşmüş, HAI skorları 12.3 ± 16.6 azalmıştır. SGPT ve Knodell HAI skoru değişim oranları arasında güçlü olmayan, fakat önemli bir korelasyon gözlenmiştir (r=0.557, p<0.05) (Şekil 4).

TARTIŞMA

CEVAP DÜZEYİ: İnterferon'un kronik C hepatitinin seyrinde hangi mekanizma veya mekanizmalarla etkin olduğu net olarak bilinmemektedir. Araştırmacıların çoğu, HCV sitopatik bir virüs olduğu için, interferon'un antiviral etkisinin iyileşmeyi sağlayan en güçlü neden olduğu kanısındadır. Yanı sıra, karaciğer biyopsisinde portal alanlarda sıklıkla lenfoid folliküllerin saptanması, doku harabiyetinde immünolojik komponentin de rolü olabileceğini telkin etmektedir (5,6).

Kronik C hepatitinde en yaygın kullanılmış olan interteron protokolü bizim kullandığımız şemadır. Bu şema ile aldığımız %74 cevap, hemen tüm yayınlarda bildirilen değerlerin üstündedir. Bizce bunun nedeni, tümüyle dış kaynaklara bağlı olduğumuz ve maliyeti önemli bir yük olan bu tedavi yönteminde önceki çalışmalarda interferon'a cevabı azalttığı belirlenen aktif siroz (7-9), ANA pozitifliği (8) ve serum demir, ferritin düzeylerinin yüksek olması (8) durumlarının protokolümüzde çalışmadan çıkarılma kriteri olarak kabul edilip daha seçkin bir grup oluşturulmuş olmasıdır.

Kullandığımız tedavi şeması ile, Panella ve ark. (10), kronik C hepatit'li hastaların %48'inde, Cimino ve ark. (11), %52'sinde SGPT düzeylerinin normaleştiğini bildirmişlerdir. Başka çalışmalarda ise, yine altı ay, haftada iki kez, 2 veya 3 MÜ interteron alfa 2b ile tedavi edilen hastalarda %23-48 cevap alınmıştır (12,13).

Daha yüksek başarı oranlarını yakalamak için değişik tedavi şemaları da kullanılmıştır. Perez ve ark.

Tablo 2. İnterferona sürekli ve geçici cevap veren vakaların demografik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri.

	Geçici cevap	Sürekli cevap
Vaka sayısı (%)	11 (%79)	3(%21)
Erkek/Kadın	3/8	1/2
Yaş (Yıl)	50.9±9.0 (39-68)	63.3±5.0 (58-68)
Transfüzyon Öyküsü	2(%18)	1 (%33)
Tedaviden Önce SGPT (Ü/L)	103.0±66.7	174.7±177.9
SGOT (Ü/L)	110.0±86.9	147.3±149.6
Total Bilirubin (mg/dl)	0.75±0.20	0,93±0,23
HAİ Skoru	9.91 ±3.15	7.33±1.53
Tedaviden sonra HAİ Skoru	8.46±3.11	6.00±1.00

*p= 0.05

(14), ilk iki ayında haftada 3 kez 5 MÜ, -daha sonra- 3 MÜ dozunda 7 ay daha IFN uygulanan 48 hastada, %43.7 cevap almışlardır. Genel olarak, alfa interteron'un 9,12,18 aylık tedavi şemalarının, 6 aylık şemaya önemli bir üstünlükleri olmadığı saptanmıştır (10,15,16). Örneğin bir Fransız çalışmasında, SGPT normalleşmesi, 6 veya 12 ay, haftada 3 MÜ interferon 2b ile tedavi edilen hastalarda benzer (%41 ve %47) bulunmuştur (7). Bir başka çalışmada ise, haftada 3 kez, 6 MÜ interferon 2b ile 12 ay tedavi edilen hastaların %70'inde tam SGPT cevabı; haftada 3 kez, 3 MÜ ile 2 ay*haftada 3 kez, 1.5 MÜ ile 10 ay tedavi uygulananlarda %48 cevap alınmıştır (17). Camps ve ark (18), 12 ay lenfoblastoid alfa interferon tedavisi ile (2 ay hergün 3 MÜ, 3 ay haftada 3 kez 3 MÜ, 7 ay haftada 3 kez 1.5 MÜ) %62 cevap elde etmişlerdir.

CEVABI ETKİLEYEN FAKTÖRLER: Kronik C hepatitinde, alfa interferon'a cevabı önceden tahmin edecek kesin bir özellik hala belirlenmiş değildir. Tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi, anti-c 100-3 fitresi ve serum SGPT aktivitesinin düşük olması ile hasta yaşının genç olmasının iyi cevap alınma oranını arttırdığı (8,14,19); buna karşın, aktif siroz bulunması ile ANA pozitifliği, serum gamma-glutamil transpeptidaz aktivitesinin, serum demir, ferritin düzeylerinin, serum IgM düzeyinin yüksek olmasının, cevabı kötüleştirdiği (7-9,20,21) bildirilmiştir.

Cevap veren ve vermeyen hastalarımız yaşları arasında anlamlı bir farklılaşma gözlenmemiştir. Ancak, cevap veren vakalarımızda tedaviden önceki SGPT düzeyi -istatistik önemde olmamakla birlikte- diğerlerinden daha düşük bulunmuştur. Perez ve ark. nın (14) gözlemi de bu yöndedir. Öte yandan, tam cevap veren vakalarımızda dikkati çeken bir özellik, biri hariç tümünde ilk üç ayda SGPT düzeyinin normalleşmiş olmasıdır. Cimino ve ark (11) da, haftada 3 kez, 3 MÜ interferon dozu ile tedavi edilen kronik hepatit C'li vakalarda ilk 4 ay içinde cevap yoksa, doz 6 MÜ'ye çıkılsa bile cevap gelişmediğini rapor etmişlerdir, bu gözlemler, interferona cevap verilecekse erken dönemde verildiğini ortaya koymaktadır.

interferon tedavisine cevap veren vakalarımızın tedavi öncesi HAİ skorlarının diğer vakalardan daha düşük olduğu dikkati çekmiş, fakat muhtemelen vaka sayısı azlığından, farklılık önemli bulunmamıştır (Tablo 1). Lino (19) da tedavi öncesi karaciğer histolojisinin sonuçta etkili olduğunu, fakat istatistik önemde olmadığı bildirmiştir.

NÜKSÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: Bugünkü sonuçlara göre, interferona cevap alınsa bile bunun sürdürülmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır. Örneğin, cevap veren vakalarımızın %79'u altı ay sona relaps yapmış, sadece 3 (%16) vakada sürekli cevap gözlenmiştir. Perez ve ark. (14), 7 20 ay takip ettikleri bir hasta grubunda %85 nüks bildirmişlerdir. Daha uzun süre tedavi uygulanan vakalarda cevap oranı pek değişmese de, nüksün daha az olduğunu düşündüren bulgular bildirilmiştir. Bir çalışmada tedavi altı aylık izlem döneminde, oniki ay tedavi görenlerin %28'i, 6 ay tedavi görenlerin ise %10'u cevaplarını sürdürebilmişlerdir (16). Bir diğer çalışmada ise, interferon tedavisinden bir yıl sonra, 12 ay tedavi alanlarda %33, 6 ay alanlarda %60 nüks saptanmıştır (7). Yeni bir çalışmada Camps ve ark (18), 12 ay lenfoblastoid alfa interferon ile tedavi ettikleri kronik hepatitis C'li vakaların ortalama 40.7 aylık (30-53 ay) izlem sonunda vakaların %40.5'inde normal SGPT aktivitesinin sürdüğünü bildirmişlerdir. Serfati ve ark. (22) ise, 6 aylık tedaviye %56 vakanın cevap verdiğini ve bir yıllık izlem sonunda bunların yarısında cevabın sürdüğünü tespit etmişlerdir.

Bu çalışmalarda, nüks gelişen vakaları diğerlerinden ayıran bazı özellikler belirlemiştir. Bunlardan biri, interterona erken gelen cevabın sürekli olmaya dahi eğilimli olmasıdır. Nüks gelişmeyen üç vakamızın üçünde de en geç ilk iki ayda normal SGPT düzeyleri elde edilmiştir. Oysa, SGPT düzeyi ilk beş ay yüksek seyeden bir vakada, 6. ay tam cevaba ulaşılmışsa da bu başarı ancak bir ay sürdürülebilmiştir. Tedavi dönemi için elde edilen başarının tedavi sonuna kadar devam ettirilebilmesi de önemlidir. Altı ay sonunda cevap vermiş, fakat tedavi dönemi içinde SGPT'de yükselme atakları gösteren iki vakamız olmuş ve bunlar da nüks yapmışlardır. Daha önceki yayınlarda da, relaps olanlarda başlangıç dozu ile yeniden tedavinin, birçok hastada, hastalığın ani remisyonuna neden olduğu, ancak tedavinin kesilmesini yeni nükslerin izlediği bildirilmiştir (11-13).

Diğer taraftan, nüks gelişen vakalarımızda, bazal ve tedavi sonrası HAİ skorları diğerlerinden daha yüksektir, fakat bu özellik istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Cevap veren vakalarımızın 7., 9. ve 12. aylardaki SGPT eğrisinin düzenli bir şekilde yükselmesi (Şekil 1), izlem süresi arttıkça, relapsın da artacağı izlenimini uyandırmaktadır.

HISTOLOİK CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ: SGPT cevabının, Knodell HAİ skorunda iyileşme ile birlikte olduğunu saptayan çalışmalar vardır (10,14). Bulgularımıza göre de, biyokimyasal olarak cevap veren vaka grubumuzda, HAİ skoru anlamlı olarak

düşmesine karşın, cevapsız vakalarda HAİ skoru aynı kalmıştır (Şekil 3). interferon tedavisi ile SGPT ve HAİ skorlarında meydana gelen artış/azalış oranları arasında saptadığımız önemli korelasyon varlığı (Şekil 4). biyokimyasal ve histolojik cevabın paralel gittiğini göstermektedir.

Burada şunu da belirtmek gerekir ki, hiç bir vakamızda interferon sonrası karaciğer biyopsi örneği tam olarak normalleşmemiştir. Ayrıca, altı aylık izleme sonunda %80'e yakın nüks göz önüne alındığı zaman, tedaviden hemen sonra SGPT aktivitesindeki normalleşmeyi hemen "cevap" olarak isimlendirmenin yanıltıcı bir değerlendirme olduğu kanısındayız, interferon hastalığın progresyonunu yavaşlatmakta, belki bir süre için durdurmakta, hatta geriletmektedir, fakat en azından bugünkü tedavi şemaları ile kalıcı bir çözüm getirememiş görünmektedir.

YAN ETKİLER VE TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLMESİ: Bir (%5) vakamızda, trombositopeni nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. En sık gözlenen ateş ve miyalji karakterinde ağrı yakınmaları başka çalışmalarda da yaygın olarak ortaya çıkan semptom ve bulgulardır ve tedavinin kesilmesi genel olarak hastaların %10'undan azında gerekmektedir (19).

Sonuç olarak, HCV'ye bağlı kronik aktif hepatit vakalarında, (i) SGPT aktivitesi tedavinin ilk üç ayında normale dönerse, interferona cevap verme ve bunu sürdürme ihtimali daha yüksektir. (ii) Tedavi öncesi Knodell HAİ skoru daha yüksek olanlar, hem daha fazla cevapsız kalma, hem daha fazla relaps yapma eğilimindedirler, (iii) **Biyokimyasal** cevap, histolojik düzelmeyi de beraberinde **getirmektedir**, fakat karaciğer biyopsi örneği tam olarak normalleşmemektedir.

KAYNAKLAR

- Rakete J, Redeker AG. Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. *Gastroenterology* 1979; 77:1200.
- Gerlich WH, Thomssen A. Terminology, structure, and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: McIntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, (Eds). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1991:537065.
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB,, Rustgi A, Di Bisceglie, Peters M, et al Treatment of chronic non-A, non-B, hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *NEngl J Med* 1986; 315:1575-8.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1981; 1:431-5.
- Bach N, Thung SW, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15:572-7.
- Gerber MA. Chronic hepatitis C: The beginning of the end of a time-honored nomenclature? *Hepatology* 1992; 15:733.
- Métreau JM and the French Group for the study of NANB/C chronic hepatitis treatment. Results of long term interferon treatment in non A nonB/C chronic active hepatitis. *Gut* 1993; suppl: S12-113.
- Pérez R, Pravia R, Linares A, Rodriguez M, Lombrana JLS, Suarez A, Riestra S, Navascues CA, Rodrigo L. Response related factors in recombinant interferon alfa-2b treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 1993; suppl: S139-140.
- Un R, Farrell GC for the Australian Hepatitis C Study Group. Treatment of chronic active hepatitis C with interferon alfa-2b: Interim report of a multicenter Australian trial. *Viral hepatitis management: Standards for the future*. Abstract book, Cannes, 1992. Macclesfield, UK: Adelphi Communications Ltd, 1992; 102.
- Panella C, Francavilla A, Conte D, Tatulli I, Rubini F. Clinical and histological evaluation of interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 1993 (suppl):S127.
- Cimino L, Nardone G, Citarella C, Perna E, Capuano G, Budillon G. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *Ital J Gastroenterol* 1991; 3:399-402.
- Marcellin P, Boyer N, Giostra E, Degott C, Courouce Am, Degos F, et al. Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A non-B hepatitis: A multicenter randomized controlled trial in France. *Hepatology* 1991; 13:393-7.
- Saracco G, Rosina F, Torrani Cerenzia MT. A randomized controlled trial of Interferon alfa-2b as therapy for chronic non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 1):S43-49.
- Pérez R, Pravia R, Linares A, Gonzalez M, Rodriguez ivi, Lombrana JLS, Riestra S, Suarez A, Rodrigo L. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-b for nine months. *Gut* 1993; suppl: S136-138.
- Weiland O, Schvarcz R, Wejstal R, Norkrans G, Fryden A. Therapy of chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis with interferon alfa-2b: Swedish experience. *J Hepatol* 1990; 11 (Suppl 1): S57-62.
- Fried MW, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Alpha interferon treatment for chronic hepatitis C: Experience at the National Institutes of Health. *Viral Hepatitis Management: Standards for the Future*. Abstract Book, Cannes, 1992. Macclesfield, UK: Adelphi Communications Ltd, 1992:98.
- Piazza M, Orlando R, Tosone G, Tiseo D, Conte MCD, Minervini F, Santoro G, Scordino F, Vitale D. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-b. *Gut* 1993; suppl: S128-129.
- Camps J, Garcia-Granero M, Riezu-Boj JI, Larrea E, de Alava E, Civeira MP, Castilla A, Prieto J. Prediction of sustained remission of chronic hepatitis C after a 12-month course of alfa interferon. *J Hepatol* 1994; 21:4-11.

19. Uno S. High dose interferon treatment in chronic hepatitis C. Gut 1993; suppl: S114-118.
20. Causse X, Godinot H, Chevallier M, Chossegros P, Zoulim F, Ouzan D, 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.
21. Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B hepatitis. A meta-analysis of randomised clinical trials. J Hepatol 1991; 13:192-9.
22. Serfaty L, Giral P, Loria A, Andreani T, Legendre C, Poupon R. Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1994; 21:12-7.