

# Kronik Viral Hepatitlerde ve Kronik HBsAg Taşıyıcılığında interferon Tedavisi

INTERFERON TREATMENT IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND CHRONIC HBsAg CARRIERS

Dr.Bilgehan AYGEN\*, Dr.Olcay KANDEMİR", Dr.Mehmet DOĞANAY\*,  
Dr.Tahir PATIROĞLU", Dr.Bülent SÜMERKAN\*\*\*, Dr.Ömer ÖZBAKIR\*\*\*\*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi "Klinik Bakterioloji ve enfeksiyon Hastalıkları ABD,  
"Patoloji ABD, "Mikrobiyoloji ABD, \*\*\*"iç Hastalıkları ABD, KAYSERİ

## ÖZET

Çalışmaya 13 kronik viral hepatit (yedi kronik B hepatiti, dört kronik C hepatiti, iki kronik D hepatiti) ve dört HBsAg taşıyıcısı olan 17 vak'a alındı. Kronik viral hepatiti hastalara haftada 3 gün  $5 \times 10^6$  IU alfa-interferon 2b "6 hafta, kronik HBsAg taşıyıcılarına haftada 1 gün  $5 \times 10^6$  IU alfa-interferon 2b 24 hafta süreyle verildi. Tedaviye cevap, hastaların karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklik, hepatit göstergelerindeki serokonversiyon, tedavi öncesi ve sonrası alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik bulgularına göre değerlendirildi. Kronik B hepatitli hastalarda aminotransferaz düzeylerinde azalma, karaciğer biyopsilerinde histolojik olarak düzelleme görüldü. Üç hastada HBeAg negatifleşti ve anti-HBe oluştu. Altı hastada tedavi öncesi ve sonrası HBV-DNA pozitifliği. Takip periyodunda üç hastada reaktivasyon oldu. Kronik C hepatitli bir hastada biyokimyasal ve histopatolojik olarak yanıt alındı. Kronik D hepatitli iki olgudan birinde aminotransferaz düzeyleri azaldı, iki hastada da karaciğer biyopsilerinde histopatolojik olarak düzelleme saptandı. Kronik HBsAg taşıyıcılarında serolojik ve histolojik olarak tedaviye yanıt alınmadı.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, Rekombinant interferon,  
Antiviral tedavi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 5: 127-132

İnterferonların yapımı ve kullanımı viral enfeksiyonların tedavisinde önemli bir adımdır. Kronik B, C ve D hepatitlerinde interferon tedavisi konusundaki araştırmalar umut vericidir.

Geliş Tarihi: 25.01.1994

Kabul Tarihi: 01.04.1994

Yazışma Adresi: Dr.Bilgehan AYGEN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakterioloji ve  
enfeksiyon Hastalıkları ABD  
38039 KAYSERİ

Turk J Gastroenterohepatol 1994 5

## SUMMARY

Seventeen cases, thirteen with chronic viral hepatitis (seven chronic B hepatitis, four chronic C hepatitis, two chronic D hepatitis) and four chronic HBsAg carriers were involved in this study. The cases with chronic viral hepatitis were given  $5 \times 10^6$  IU interferon alpha-2b, three times weekly for 16 weeks, and chronic HBsAg carriers were given  $5 \times 10^6$  IU interferon alpha-2b once a week, for 24 weeks duration. The therapeutic responses were evaluated according to the differences occurred in liver function tests, seroconversion in the hepatitis markers and the liver biopsies taken before and after treatment. The patients with chronic B hepatitis showed diminished aminotransferase levels and improvement occurred in their liver biopsies histologically. HBeAg turned to negative in three patients and anti-HBe occurred. HBV-DNA was found to be positive in six patients before and after treatment. During the follow-up period reactivations were noted in three patients. One patient with chronic C hepatitis showed biochemical and histopathological improvement. Aminotransferase levels decreased in one patient and histopathological improvement was detected in two patients with chronic D hepatitis.

Key Words: Chronic hepatitis, Recombinant interferon,  
Antiviral therapy

Turk J Gastroenterohepatol 1994; 5: 127-132

Bu çalışmada kronik B, C ve D hepatitlerinde, kronik HBsAg taşıyıcılarında interferon tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlandı. İnterferon tedavisi alan hastaların klinik bulguları, biyokimyasal parametreleri, serolojik göstergeleri ve karaciğer patolojilerindeki değişimler değerlendirildi.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya kronik viral hepatit (KVH) ve kronik HBsAg taşıyıcısı olan hastalar alındı. KVH ve kronik HBsAg taşıyıcılığı tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı.

127

## Kronik Viral Hepatit

Hastanın yorgunluk, halsizlik gibi yakınmalarının uzun süredir devam etmesi, tekrarlayan sarılık ataklarının olması, aminotransferaz değerlerinin normalden yüksek olması ve bu bozukluğun 6 ay veya daha uzun süre devam etmesi kronik hepatit kliniği için esas alındı. Karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit tanısı doğrulandı. Hepatit markerleri değerlendirilerek kronik B, C ve D hepatiti tanıları kondu.

## Kronik HBsAg Taşıyıcılığı

Bir yıl veya daha uzun süre ile HBsAg pozitif olan, semptomatolojisi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğu olmayan, karaciğer histopatolojisi normal veya minimal değişimin saptandığı hastalar kronik HBsAg taşıyıcısı olarak kabul edildi.

## Serolojik Testler

Tüm olgularda HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBc total, anti-HBe, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDV IgM, anti-HDV total ticari kitler kullanılarak micro enzymlen-linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. Kronik B hepatitli (KBH) 6 hasta ve kronik HBsAg taşıyıcısı tanısı konan üç vak'ada, tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra alınan serum örneklerinde polimerase chain reaction (PCR) tekniği ile HBV-DNA araştırıldı.

## Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Tüm olgulara tedaviye başlamadan önce ve 16 olguya tedaviye başladıktan 6 ay sonra perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi materyelleri portal inflamasyon, piecemeal nekroz ve fibrozis temel alınarak modifiye Knodell ölçeğine (1) göre skorlandı. Tedavi öncesi ve sonrası karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler bu skora göre karşılaştırıldı. KBH ve kronik HBsAg taşıyıcısı olan olgulardan alınan karaciğer biyopsilerinde HBsAg boyamak için avidin-biotin metodu ile immünoperoksidaz boya tekniği (Lipshaw, Immunon Immunostaining Systems, Immutag S, Immunoperoxidase, Staining Systems. Anti-Hepatit B surface Ag, product code H 1310) uygulandı.

## interferon Tedavisi

KVH'lerde haftada 3 gün 5x10<sup>6</sup> IU alfa-interferon 2b (alfa-2b, Intron A Schering Plough Corporation. Kenilworth. New Jersey) subkutan olarak 16 hafta, kronik HBsAg taşıyıcılarında ise haftada tek doz 5x10<sup>6</sup> IU alfa-interferon 2b, subkutan olarak 24 hafta süreyle uygulandı.

## Hastaların Takibi ve Değerlendirilmesi

Tedavi verilen hastaların ilk ay haftada bir, daha sonra 4 hafta aralıklarla kontrolleri yapıldı. KVH tanısı konan hastalarda klinik bulguların kaybolması, serum aminotransferaz seviyelerinin azalması veya normale

dönmesi, histopatolojik olarak inflamatuvar aktivitenin azalması tedaviye yanıtın göstergeleri olarak kabul edildi. Bu kriterlere ek olarak KBH ve kronik HBsAg taşıyıcılarında HBV-DNA kaybolması, HBeAg pozitif olanlarda negatifleşme veya anti-HBe serokonversiyonu, HBsAg negatifleşmesi ve anti-HBs oluşumu klinik yanıtı destekleyen serolojik göstergeler olarak kabul edildi.

Tedavi bittikten sonra aminotransferaz düzeylerinde yükselme, KBH olan ve HBeAg'nin negatifleştiği olgularda HBeAg'nin yeniden saptanması reaktivasyon olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Değerlendirmeler

Aminotransferaz düzeylerindeki değişikliğin ve KVH'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası alınan, modifiye Knodell ölçeğine göre skorlanan karaciğer biyopsilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Klinik ve laboratuvar bulguları ile KVH ve kronik HBsAg taşıyıcısı tanısı konan 19 hasta çalışmaya alındı. Tedavi protokolüne uyum göstermeyen iki hasta çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan 17 hastanın 11'i erkek, altısı kadındı. Yaş ortalaması 35.9±2.6 (20-57) idi. Yedi hastaya KBH'i, dört hastaya kronik C hepatiti (KCH), iki hastaya kronik D hepatiti (KDH) ve dört olguya kronik HBsAg taşıyıcısı tanısı kondu (Tablo-1).

## Kronik B Hepatitli Vak'aların Özellikleri

Bu hastalara ait özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalara interferon tedavisi başladıktan sonra aminotransferaz seviyelerinde düşme oldu. Tedavinin ilk haftasında başlayan hafif düşme progresif olarak devam etti. Tedavi sonunda bütün hastalarda aminotransferaz düzeyleri normal değerlere ulaştı. Tedaviden 4 hafta önceki ALT ve AST düzeyleri ile tedavi başladıktan 4 hafta sonraki ve tedavi sonundaki ALT, AST düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Hastaların tedaviden 4 hafta sonraki ALT, AST düzeyleri ile 20 hafta sonraki ALT, AST düzeyleri arasındaki fark azalma yönünde olmasına karşın, so-

Tablo 1. Çalışmaya alınan 17 hastanın bazı özellikleri

Hasta sayısı	17
Cinsiyet (E:K)	11.6
Yaş (Yıl)	35.9±2.6
Kronik hepatitlerde hastalık süresi (ay)	23.3±4.7
Kronik taşıyıcılarda HBsAg pozitiflik süresi (ay)	25.7±9.2
infeksiyonun geçiş kaynağı (%)	
Transfüzyon	7(41.2)
Transfüzyon+medikal girişim	4(23.5)
Nedeni bilinmeyenler	6(35.3)

X± SX: Ari tmik ortalama + Standart hata

**Tablo 2.** Kronik B , hepatitli olguların tedavi öncesi özellikleri

	Hasta No						
	1	2	3	4	5	6	7
Yaş/Cinsiyet	25/E	20/K	29/E	32/E	57/E	32/E	45/E
Klinik semptom ve bulgular							
Halsizlik	+	+	+	+	+	+	+
Yorgunluk	+	+	+	+	+	+	+
İştahsızlık	+	+	+	-	+	+	+
Sarılık Öyküsü	+	-	-	-	-	+	-
Karın ağrısı	-	-	-	+	-	-	-
Kilo Kaybı	+	-	-	-	-	-	-
Artralji	+	-	+	+	-	+	-
Hafif Ateş	+	-	-	-	-	-	-
İkter	+	-	-	-	-	-	-
Hepatomegali	+	-	-	-	-	-	-
Splenomegali	-	-	-	-	-	-	-
infeksiyonun geçiş kaynağı							
Transfüzyon	-	+	+	+	-	-	-
Medikal Girişim	-	-	+	+	-	-	-
Bilinen Hastalık Süresi (Ay)	44	14	10	27	77	14	11
Transaminaz değerleri							
ALT (U/L)	158	52	68	49	58	57	64
AST (U/L)	142	46	57	38	47	48	38
Serolojik Markerler							
HBsAg	+	+	+	+	+	+	+
HBeAg	-	+	+	-	-	+	-
Anti-HBc(total)	+	+	+	+	+	+	+
Anti-HBcIgM	+	-	-	+	+	+	-
Anti-HBe	+	-	-	+	+	-	+
Anti-HBs	-	-	-	-	-	-	-
HBV-DNA	+	+	+	+	+	+	+
Karaciğer Hİstopatolojisi							
Kronik Aktif Hepatit	+	+		+	+	+	+
Siroz			+				
Tedavi Sonu Takip (ay)	22	10	21	12	6	20	5
•Çalışılmadı							

nuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Takip periyodunda HBeAg pozitif üç hastanın ikisinde HBeAg negatifleşti ve anti-HBe oluştu. Bu serokonversiyon vak'alarından birinde tedavi kesildikten 6 ay sonra diğesinde ise 3 ay sonra gözlemlendi. Hiçbir hastada HBsAg negatifleşmedi ve anti-HBs oluşmadı. Altı olguda HBV-DNA pozitif olarak saptandı.

KBH'li hastaların karaciğer biyopsileri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, portal inflamasyon ve piecemeal nekrozda belirgin olarak düzelme vardı ( $p<0.05$ ). Fibrozisde düzelme gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

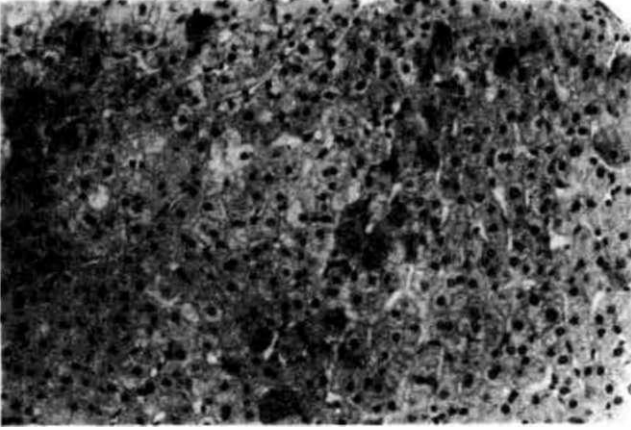
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerinde immünoperoksidaz boya tekniği ile HBsAg pozitif olarak bulundu (Şekil 1).

## Reaktivasyon

KBH'li üç hastada interferon tedavisi kesildikten sonra relaps oldu. Hastalardan birinde tedavi kesildikten 2 ay sonra, birinde 6 ay sonra ve diğesinde ise 9 ay sonra ALT, AST düzeyleri tekrar yükseldi (hasta no 1,4 ve 5). Bu hastalarda tedavi öncesi HBeAg negatif, anti-HBe pozitif. Serokonversiyonun olduğu hiçbir hastada tekrar HBeAg pozitifleşmedi.

## Kronik C ve D Hepatitli Olgular

Bu hastalara ait özellikler Tablo 3'de gösterilmiştir. KCH'li üç hastada (hasta no 1,3,4) aminotransferaz düzeyleri tedavi süresince ve takip periyodunda dalgalanmalar gösterdi. Ancak bütün ölçümler normal değer-



ŞekiH. Hepatositlerde immünoperoksidaz boya yöntemiyle HBsAg'nin gösterilmesi (x400, avidin-biotin metodu).

lerin üstündeydi. Kontrol karaciğer biyopsilerinde (hasta no 1,3) histopatolojik olarak değişim gözlenmedi. Bir hasta (hasta no 4) kontrol karaciğer biyopsisini kabul etmedi. Bir diğer hastada ise (hasta no 2) interferon tedavisi başladıktan 1 hafta sonra aminotransferaz düzeylerinde hızlı bir düşme gözlemlendi. Tedavinin sekizinci haftasında aminotransferaz düzeyleri normale döndü ve takip süresince normal sınırlarda kaldı. Kontrol karaciğer biyopsisinde ise portal inflamasyon ve piecemeal nekrozda gerileme saptanırken fibrozisde değişim gözlenmedi.

KDH'li hastalardan birinde (hasta no 5) interferon tedavisi başladıktan sonra aminotransferaz düzeylerinde hafif düşme oldu. Ancak tedavi süresince ve takip periyodundaki bütün değerler normalin üstündeydi.

Tablo 3. Kronik C ve D hepatitli olguların tedavi öncesi özellikleri

	Hasta No					
	1 *	2 *	3 *	4 "	5 "	6 "
Yaş/Cinsiyet	25/E	20/K	29/E	32/E	57/E	32/E
Klinik semptom ve bulgular						
Halsizlik	+	+	+	+	+	+
Yorgunluk	+	+	+	+	+	+
iştahsızlık	+	+	+	-	+	+
Sarılık Öyküsü	+	+	+	-	+	+
Karın ağrısı	-	-	-	-	-	+
Kilo Kaybı	-	-	-	-	+	-
Artralji	-	-	-	-	-	-
Hafif Ateş	+	-	-	-	-	-
ikter	-	-	-	-	-	+
Hepatomegali	+	+	+	-	-	-
Splenomegali	-	-	-	-	-	-
infeksiyonun geçiş kaynağı						
Transfüzyon	+	+	+	-	-	-
Medikal Girişim	+	+	+	-	-	+
Bilinen Hastalık Süresi (Ay)	10	12	24	12	12	36
Transaminaz değerleri						
ALT (U/L)	162	99	70	53	100	296
AST (U/L)	124	39	70	50	64	144
Serolojik Markerler						
HBsAg	-	-	-	-	+	+
HBeAg	-	-	-	-	-	-
Anti-HBc(total)	-	-	-	-	+	+
Anti-HBe IgM	-	-	-	-	-	-
Anti-HBe	-	-	-	+	+	+
Anti-HBs	-	-	-	+	-	-
Anti HCV	+	+	+	+	-	-
Anti HDV (total)	-	-	-	-	+	+
Anlı HDV IgM	-	-	-	-	+	+
Karaciğer Histopatolojisi						
Kronik Aktif Hepatit	+	+	+	+	+	+
Tedavi Sonu Takip (ay)	6	8	2	2	10	2

\*KCH, "KDH

Tablo 4. Interferon tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler

Yan Etkiler	Hasta Sayısı (%)
Flu-like sendrom	17(100)
Yorgunluk	16(94.1)
Baş Ağrısı	14(82.3)
Miyalji	8(47.0)
Artralji	8(47.0)
iştahsızlık	7(41.2)
Bulanti	4(23.5)
İnjesiyon Yerinde Eritem	4(23.5)
Depresyon, Uykusuzluk	4(23.5)
Saç Dökülmesi	4(23.5)
Lökopeni	3(17.6)
Kilo Kaybı (>%5)	1(5.9)
Tat Bozukluğu	1(5.9)

Histopatolojik olarak portal inflamasyon ve piecemeal nekrozda hafif gerileme vardı. Fibrozisde değişik gözlenmedi. Diğer hastada (hasta no 6) interferon tedavisi başladıktan sonra aminotransferaz düzeyleri progresif olarak azaldı. Tedaviden 4 hafta sonra normal değerler saptandı, iki aylık takip periyodunda tüm değerler normal sınırlar içindeydi. Histopatolojik olarak portal inflamasyon, piecemeal nekrozda gerileme vardı. Fibrozisde değişim gözlenmedi.

### Kronik HBsAg Taşıyıcısı Olan Vak'alar

Bu olguların hepsinde HBsAg ve anti-HBc total pozitif, iki hastada HBeAg, iki hastada ise anti-HBe pozitif olarak bulundu. Olguların hepsinin karaciğer biyopsilerinde hepatositlerde granüler dejenerasyon, hepatosit sitoplazmalarında buzlu cam görünümü, portal alanlarda hafif infiltrasyon şeklinde minimal değişimler saptandı. Tedavi sonunda HBeAg pozitif olgularda anti-HBe serokonversiyonu gözlenmedi. Hiçbir olguda HBsAg negatifleşmedi ve anti-HBs oluşmadı. Bu olguların üçünde tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra alınan serum örneklerinde PCR yöntemi ile HBV-DNA pozitif olarak bulundu. Kontrol karaciğer biyopsilerinde histopatolojik olarak değişik gözlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerinde immünoperoksidaz boyama yöntemiyle HBsAg pozitif olarak saptandı. Bu grupta tedaviye yanıt alınmadığı için 4 olgu dışında çalışmaya devam edilmedi.

### Yan Etkiler

Çalışmaya alınan olgularda çeşitli yan etkiler görüldü (Tablo 4). Hiçbir olguda tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde ciddi yan etki gözlenmedi ve tüm yan etkiler tedavi kesildikten sonra kayboldu.

### TARTIŞMA

KVH'ler siroz ve hepatosellüler karsinomaya zemin hazırlayan hastalıklardır. Prognostik açıdan KVH'ler

değerlendirildiğinde, mortalitenin azaltılması için tedavi olanaklarının geliştirilmesine gerek vardır.

Son yıllarda klinik kullanımı giderek yaygınlaşan interferonlarla yapılan çalışmalar umut verici olmuştur. Bu çalışmalar interferonların antiviral özellikleri olduğunu ve kronik hepatitlerin tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (2).

KBH'nde interferon tedavisinde etkili olduğu ilk defa 1976 yılında yapılan çalışmada gösterilmiştir (3,4). Daha sonra yapılan kontrollü klinik çalışmalarla interferonun KBH'li olgularda biyokimyasal, serolojik ve histolojik düzelmeye sağladığı kanıtlanmıştır (5,6). Çalışmamızda interferon tedavisi alan KBH'li bütün vak'alarda tedavi sonunda serum aminotransferaz düzeylerinde düşme saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). İki hastada anti-HBe serokonversiyonu gösterildi. Altı hastada tedavi öncesi ve sonrası, PCR yöntemi ile HBV-DNA pozitif bulundu. Üç ay veya daha uzun süre ile tedavi alan hastaların %30'unda HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA kaybı umulmaktadır (7). Bu çalışmada yüksek oranda HBV-DNA pozitifliğinin olması PCR tekniği ile eser miktardaki DNA'nın amplifikasyonunun yapılmasına bağlı olabilir. Tedaviyi izlemek için kantitatif hibridizasyon testleri daha uygundur. Hastaların tümünde kontrol karaciğer biyopsilerinde portal inflamasyon ve piecemeal nekrozda düzelmeye saptandı. Çalışmaya alınan yedi hastada da serum ve karaciğer dokusunda HBsAg kaybı olmadı. Korenman ve arkadaşları (8) Interferon tedavisinin uzun süreli faydalı etkilerini saptayabilmek için 3-7 yıl takip gerektiğini ileri sürmektedirler. Araştırmacılara göre HBsAg kaybı HBeAg kaybindan yıllar sonra olmaktadır.

KBH'li üç hastamızda tedavi kesildikten sonra reaktivasyon oldu. Bu hastalarda tedavi öncesi HBeAg negatif, anti-HBe pozitif. Böyle hastalarda interferon tedavisine alınan yanıtın diğer hastalardan anlamlı olarak farklı olduğu ve relaps oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (9). Hastalık süresinin uzun olması tedaviye verilen yanıtı etkilemektedir (10). Reaktivasyon gördüğümüz üç hastada bilinen hastalık süresi diğer hastalara göre uzundu. KBH'nde antiviral tedavinin semptomatoloji, aktif viral replikasyon ve histolojik kriterlere göre verilmesi önerilmektedir (11).

KCH'nde interferonun etkinliğini araştıran çalışmalar henüz yeni ve yetersizdir (12,13). Nüksün ortaya çıkmasında en önemli etken interferon tedavisinin kısa süreli uygulanmasıdır (13-15). KCH'li vak'alardan biri dışında tedaviye yanıt alınmadı. Aminotransferaz düzeyinde ilk 1-2 ay içinde anlamlı bir düşme olmazsa tedavinin kesilmesi gerektiği düşünülmektedir (13). Yapılacak yeni çalışmalarla, doz ve tedavi süresinin yeniden değerlendirilerek en etkin yaklaşımın bulunması gerekmektedir.

KDH'nde interferonun faydalı etkileri sınırlıdır (16-18). Yapılan çalışmalarda interferon tedavisine yanıt veren vak'alarda hepatosellüler nekroinflamasyonun

azaldığı ve hepatositlerde delta antijeninin kaybolduğu gösterilmiştir (18). Vahalarımızdan birinde biyokimyasal olarak yanıt alındı, iki hastada da\* histopatolojik lezyonlarda gerileme oldu. KBH'nde alfa-interferon tedavi etkinliği yüksek bir ilaç olmasına karşın, kronik C ve D hepatitinin tedavisinde çok fazla etkin bir yeri yoktur. Bu da kronik C ve D hepatitinde immünopatogenezin KBH'nden farklı olduğunu gösterir (18). Vak'a sayımızın az olmasına karşın kronik C ve D hepatitli hastalarda tedaviye alınan yanıt bu düşüncüyü desteklemektedir.

Kronik HBsAg taşıyıcısı olan vak'alarda interferon tedavisinin etkinliği saptanmadı. Bu sonuç histolojik olarak aktivitenin olmadığı asemptomatik taşıyıcılarda interferon tedavisinin endike olmadığını düşündürmektedir.

interferon tedavisi ile çeşitli yan etkiler görülmektedir. Yüksek dozda tedavi verilen hastalarda bu yan etkiler daha sık ve şiddetli olmaktadır (19). Çalışmaya alınan 17 hastada da çeşitli yan etkiler görüldü. Bu yan etkilerin hiçbirisi tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi.

Ülkemiz koşullarında gözönüne alınarak KVH'lerin interferon tedavisi konusunda, uygun olarak seçilmiş, daha fazla hasta grubu ile karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

(\* Hastalara ait serumlarda PCR yöntemi ile HBV-DNA çalışması için Çapa Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr.Selim BADUR'a teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

- Schvarcz R. Chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis and autoimmune chronic active hepatitis-aspect on treatment, prognosis and relation to hepatitis C virus Scand J Infect Dis 1991; 79:1-48.
- Hoofnagle JH, Jones EA, Foreword. Therapy of chronic viral hepatitis. Past, present, and future. Semin Liver Dis 1989; 9:231-4.
- Nakono Y, Kiyasawa K, Sodeyama T, Tanaka E. Comparative study of clinical, histological, and immunological responses to interferon therapy in type non-A, non-B, and type B chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1990; 85:24-9.
- Spiegel RJ. Additional indications for interferon therapy. Basal cell carcinoma, carcinoid, and chronic active hepatitis Semin Oncol 1988; 15:41-5.
- Brook MG, Mc Donald JA, Karayiannis P, Caruso L, Forster G, Harris JRW, Thomas HC. Randomised controlled trial of interferon alfa 2A (rbe) (Roferon A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: Factors that influence response. Gut 1989; 30:1116-22.
- Porres JC, Carreno V, Mora I, Gutiez J, Moreno A, Cajal SRY, et al. Different doses of recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus. Hepatogastroenterol 1988; 35:300-3.
- Perillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, 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.
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 1991; 114:629-34.
- Brunetto MR, Oliveri F, Demartini A, Calvo P, Manzini P, Cerenza MT, Bonino F. Treatment with interferon of chronic hepatitis B associated with antibody to hepatitis B antigen. J Hepatol 1991; 13(1):8-11.
- Williams SJ, Eraig PI, Cooksley WGE, Bye WA, Bilous M, Grierson JM, et al. Randomised controlled trial of recombinant human interferon -alfa A for chronic active hepatitis B. Aust NZJ Med 1990; 20:9-19.
- Heijink RA, Smal P, ten Kate FJ, Kruining J, Schalm SW. Detection of HBV-DNA in liver biopsy and serum: Its significance in the selection of hepatitis B patients for antiviral therapy. Antiviral Res 1987; 7:329-40.
- Farrel GC. Treatment of chronic hepatitis C with alfa-interferon J Gastroenterol Hepa 1991; 6(1):36-40.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Treatment of chronic type C hepatitis with alpha interferon. Semin Liver Dis 1989; 9:259-63.
- Bacon BR. Managing chronic hepatitis. Postgrad Med 1991; 90:103-12.
- Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1989; 321:1506-10.
- Hadziyannis SJ. Use of alfa interferon in the treatment of chronic delta hepatitis. J Hepatol 1991; 13:21-6.
- Rizzetto M. Management of hepatitis D virus infection. J Gastroenterol Hepa 1991;6(1):23-5.
- Rosina F, Rizzetto M. Treatment of chronic type D (delta) hepatitis with alpha interferon. Semin Liver Dis 1989; 9:264-6.
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon, semin Jiver Dis 1989; 9:273-7.