

İnterferonların Etki Mekanizması, Kronik Viral Hepatit Tedavisindeki Yeri ve Yan Etkileri

Dr.Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, Dr.Aituğ BARUT, Dr.Ali İNAL

GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

İnterferonlar (IFN) anti-viral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri olan protein yapısında maddelerdir (8). IFN'ların antiviral etkileri 1957 yılında Isaac Holdanz tarafından gösterilmiştir (12). IFN'lar başlangıçta anti-neoplastik ajanlar olarak "Hairy-Cell" Lösemi, Multiple Myeloma, habis Melanoma, Farenks Karsinomu, Kaposi sarkomu üniversitesindeki araştırmacılar tarafından kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılmıştır.

İnterferonların Özellikleri

IFN'lar yapısal, biyokimyasal ve antijenik özellikleri açısından 3 farklı grubu ayrılırlar. Bunlar; alfa, beta ve gamma IFN'lardır. IFN'ların aktivitesi 4 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar;

1. Hücre membran proteinlerinde artma (HLA I ve II reseptörleri, beta-2 mikroglobulin, Fc Reseptörü.)
2. İmmünomodülatör etkiler (sitokinler, faktör B ve C2 düzeyinde artma, makrofaj, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu.)
3. Antitümör etkiler (hücre bölünmesinde azalma, onkogenlerin kontrolü, hücre sitotoksitesinde artma).
4. Anti-viral etkiler (virus uptake'ni, açılımını, mRNA sentezini ve protein sentezini azaltır). IFN'ların bazı özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

IFN'lar etkilerini hücre membranına yerleşmiş reseptörler aracılığı ile gösterir. Bu reseptörler insanda alfa ve beta IFN'lar için ortaktır. 21. kromozom üzerine yerleşmiş bir gen tarafından sentez edilir (6,12). 130 kd ağırlığında disülfid bağı içermeyen, glikoprotein yapısında IFN reseptörleri insan hücrelerinin pek çoğunda bulunmaktadır ve reseptör yoğunluğu ortalama 200-6000 arasında değişir.

IFN'ların etkisini ortaya çıkaran ikinci habercilerin olup, olmadığı bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışma-

larda alfa ve beta IFN ile karşılaşan hücre kültürlerinde, diacilgliserolün ve inositol trifosfatın arttığı görülmüştür (8). Gamma IFN'un İse G proteinini ikincil haberci olarak kullandığı bilinmektedir (12). G proteinini ve cAMP'nin ikincil haberci olarak kullanıldığı durumlarda IFN'ların antiproliferatif etkisi ortaya çıkarken anti-viral etki için hangi mekanizmanın aktive olduğu bilinmemektedir (4).

IFN'lar hücre yüzey reseptörleriyle etkileştikten sonra hücre tarafından IFN'ların anti-viral ve immünomodülatör aktivitesini ortaya çıkaran protein sentezi yapılmaya başlar (5,8). Bu proteinler arasında tanımlanabilenleri ya da yapıları tam olarak tanımlanamayıp, yapıları etkiler ile kendini ispatlayan proteinler şunlardır; 2-5 Oligoadenylat Sentetase (2-5 OAS), protein kinase, MX protein, HLA antijenleri ve DNA bağlayan proteinler. Bu enzime ait mRNA IFN hücre yüzeyindeki spesifik reseptöre bağlandıktan sonra sentez edilir. Şekil 1'de 2-5 OAS'ın etki ve inhibisyon mekanizması görülmektedir. Malignite veya kronik viral hepatit tedavisinde Alfa-IFN'nun etkisini göstermek için 2-5 OAS serum düzeyi ölçülebilmektedir (11).

insanda alfa ve beta-IFN'lar, gamma-IFN ile karşılaştırıldığında protein kinase aktivitesini daha çok uyarmaktadır. Bu iki proteinin aktivasyonu hücrenin anti-viral etkinliği ile doğru orantılıdır (5).

IFN'ların İmmünolojik Etkileri ve Kronik Viral Hepatitlerin Tedavisindeki Yerleri

IFN'ların immun sisteme çok sayıda etkisi vardır. Alfa ve beta IFN'un anti-viral etkisi ön plana çıkarken, gamma IFN'un immünomodülatör etkisi ön plana çıkmaktadır. Alfa ve beta-IFN'lar T-lenfosit reseptörlerinin yeniden düzenlenmesine ve böylece sitotoksik T-lenfosit matürasyonuna neden olur. IFN'lar kendilerine ait spesifik reseptörler üzerinden hücreyi uyardıktan sonra pek çok enzim sistemini aktive etmekte. > Bu enzimlerden biri 2-5 OAS aktive olunca RNA se-L aktivite artışına bağlı olarak virusa ait genomu keserek virus replikasyonunu durdurmaktadır. Yine IFN'lar hücre yü-

Geliş Tarihi: 12.2.1991

Kabul Tarihi: 6.6.1992

Yazışma Adresi: Dr.Aziz HACİBEKTAŞOĞLU
GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

Tablo 1. Interferon bazı özellikleri

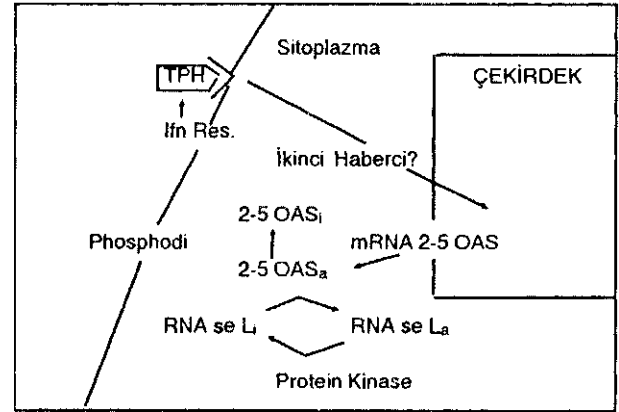
İnterferonlar	Alfa	Beta	Gamma
Gen sayısı	23	1	1
Gen lokalizasyonu	9	9	12
Reseptör gen lokalizasyonu	21	21	6
pH stabilite	stabil	stabil	stabil
Molekül ağırlığı	20	23	17-25
Aminoasit sayısı	165-166	166	143
Hücre kaynağı	Monosit aktive B lenfosit	Fibroblast	Aktive T lenfosit
Uyaran	Virus	dsRNA virus	Antijen mitojen
Etki	Antiviral antiproliferatif	Antiviral antiproliferatif	Immunomodülatör antiproliferatif

zeyinde HLA "Class-I" ve "Class-II" antijen reseptör sentezini artırarak virus ile infekte olmuş hücrenin konak immün sistem hücreleri tarafından tanınmasını sağlar.

Kronik HBV taşıyıcılarında **alfa-IFN** yapımının normalin altında olduğu gösterilmiştir (5). Akut viral hepatitli olgularda ve karaciğerde ileri derecede histopatolojik değişikliklerin olmadığı kronik taşıyıcıların lökosit 2-5 OAS düzeyi sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında yüksek bulunurken, kronik aktif hepatitli olgularda düşük bulunmaktadır (8).

Kronik B hepatitli olgulara alfa-IFN uygulaması ile lökosit 2-5 OAS düzeyinde artmanın meydana gelmesi, alfa-IFN'a karşı refraktörlüğün olmadığı (direnç gelişmediğinin) ve lokal IFN yapımının normal sınırların çok altında olduğunun bir göstergesidir. Lokal alfa-IFN, HLA Class-I antijenlerinin hücre yüzeyinde reseptörlerinin sentezini artırmaktadır. Bu reseptörler sitotoksik T-lenfositlerin infekte hepatositleri tanımalarını kolaylaştırır (6,10). HLA Class-I'in nonpolimorfik parçası olan Beta-2 mikroglobulin de lokal IFN uyarımını gösteren diğer bir indirekt markerdir. Karaciğer dokusunda yapılan incelemelerde, kronik B hepatitli olgularda HLA Class-I antijenlerine en çok periportal mesafede rastlanmaktadır. Bu antijenler, akut enfeksiyonlarda bı yuk çoğunlukla perivasküler alanlara sınırlı kalmaktadır. Gamma-IFN yapımını veya IFN'a verilen cevabı etkileyebildiğini göstermektedir (5,8,14). Yapılan son çalışmalarda HBV'nun kendisinin IFN yapımını veya IFN'a verilen cevabı etkileyebildiğini göstermektedir (7). HBcAg geni içeren HBV genomları fibroblastlarda Beta-IFN yapımını inhibe etmektedir (9). Ayrıca HBV genomu içeren bir plasmid ile trans-enfekte edilen hücre serilerinin de IFN'lara karşı duyarlılığının azaldığı görülmüştür (3,15).

Bu çalışma sonuçları henüz kronik B hepatitinde IFN yapımının nasıl etkilendiğini açıklayamamaktadır. Akut HBV enfeksiyonu olan olguların bir kısmının kronikleşmesi ve kronik enfeksiyonun yerleşmesinden sonra nükleokapsid antijenlerin karaciğerden atılmasına rağmen, bazı olgularda zarf antijenlerinin anlamaması ile olgularda kalıcı karaciğer hasarının meydana gelmesi, HBV ile meydana gelen enfeksiyonunun immünoloji-



Şekil 1. IFN'nun anti-viral etki mekanizması

sinde açıklık kazanmış noktalardır. Akut HBV enfeksiyonunun kronik forma dönüşmesinin asıl nedeni bilinmesine rağmen T-lenfositlerin zarf polipeptidlerini tanımasından yetersizliğin olumsuz etkisi üzerinde durulmaktadır.

Akut HBV replikasyonu ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkinin anlaşılmasından sonra HBV replikasyonunun devam ettiği neplastositlerin ortadan kaldırılmasını amaçlayan anti-viral tedavi olanakları araştırılmıştır. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda güvenilirliği yüksek toksisitesi düşük aynı zamanda etkinliği yüksek anti-viral ajan olarak alfa-interferon bulunmuştur.

Kronik HBV enfeksiyon tedavisinde IFN uygulamasına 1970'lerin ortasında başlanmıştır (4). Tedaviye ilk başlandığında IFN'un elde edilmesindeki güçlük, saf olarak elde edilemeyen IFN'un hangi doz ve sürede uygulanması gerektiği konusunda bilginin az olması bu uygulama ile alınan sonuçların güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyen faktörler olmuştur (4,13). 1980'lerin başında rekombinan DNA teknolojisi ile Saf IFN'un elde edilmesinden sonra ucuz ve istenilen miktarda IFN klinik uygulamaya girmiştir (1).

IFN tedavisi en çok kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştır. Diğer kronik hepatitlerin (HCV ve HDV enfeksiyonları) tedavisinde ise henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun alfa-IFN ile yapılan tedaviye vereceği cevabı olumlu ya

da olumsuz yönde etkileyen pekçok parametre belirlenmiştir (2,6). Süre giden tartışmalardan bir tanesi de hangi olguların tedaviye alınması gerektiği konusundadır. Tedaviye alınacak olgularda aranan en önemli özellik aktif virus replikasyonunun olmasıdır. Serum ALT düzeyi yüksek, semptomatik aktif hepatiti olan olgular tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Bu nedenle tedaviye alınacak olgularda virus replikasyonunu gösteren serolojik bulguların olması (HBeAg pozitifliği, HBV-DNA ve DNA polimeraz aktivitesi) tedaviye alınma kriteri olduğu gibi verilecek cevabı da etkilemektedir (7). Serum ALT düzeyi normal sınırlarda seyreden ve karaciğer histopatolojik muayenesinde inflamasyon görülmeyen olguların tedavi etmenin bir fayda sağlamadığı bilinmektedir. Bu durumda kronik aktif hepatitli olguların alfa-IFN tedavisinden, kronik persisten hepatitli veya hafif karaciğer hasarı olan olgulara oranla daha çok fayda göreceklarını söylemek mümkündür. Sirotik değişikliklerin ortaya çıktığı ancak henüz dekompanse karaciğer hastalığı (Ör. Özefagus varis kanaması, uzamış protromblin zamanı) bulguları gösterilmeyen olgularda tedavi kapsamına alınabilirler, ancak bu olguların yakından izlenmesi gereklidir (1,7).

Alfa-IFN tedavisine alınacak olguların seçiminde rol oynayan pekçok faktör de bildirilmiştir. Bu faktörlerin pekçoğu tedaviye verilen cevabı olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Olguların verecekleri cevabı değerlendirmede gözönüne alınması gereken kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Alfa-IFN'nun kronik HBV enfeksiyonlarında kullanım şeklinin araştırıldığı çalışmalarda pekçok farklı düşünce ve parametre ortaya çıkmıştır. Bu tartışmalar arasında verilecek ilacın dozu, uygulama süresi ve hangi tip IFN'un uygulanacağı vardır. Yapılan ilk çalışmalarda yüksek dozda kısa süreli uygulamalar üzerinde durulmaktadır (4). Ancak kısa süreli uygulamalarda HBV replikasyon markerlerinin geçici olarak kaybolduğu (HBeAg, HBV-DNA ve DNA polimeraz) tedaviden kısa bir süre sonra enfeksiyonun tekrar nüks ettiği görülmüştür. Uzun süreli tedaviler HBV serum aktivite markerlerinin sürekli

Tablo 2. Alfa-IFN tedavisinde alınacak cevabı etkileyen faktörler (1,2,7)

Faktör	Cevap	
	Olumlu	Olumsuz
enfeksiyon süresi	<2yıl	>2yıl
Hastalık dönemi	Yetişkin	infant çocukluk
Seks	Kadın	Erkek
Seksüel tercih	Heteroseksüel	Homoseksüel
Histolojik patern	Aktif	İnaktif
Anti-HBV	Negatif	Pozitif
Serum ALT	Yüksek	Düşük
HBV-DNA	Düşük	Yüksek
Birlikte bulunan hastalık	Yok	Var
Genetik faktörler	Beyaz ırk	Sarı ırk

Tablo 3. Kronik HBV enfeksiyonunda Alfa-IFN tedavisinin temel hedefleri

1. HBV replikasyonunun durdurulması (HBeAg, HBV-DNA ve DNA polimerazın serumdan kaybolması)
2. HBsAg klirensi
3. infektivitenin ortadan kalkması
4. Transaminaz düzeylerinin normale dönmesi
5. Karaciğer inflamasyonunun çözülmesi
6. Semptomların kaybolması
7. Karaciğer hastalığının ilerlemesinin durdurulması
8. Hepatosellüler karsinoma riskinin azaltılması
9. Survivin uzaması

olarak kaybolabileceğini, klinik ve uzun dönemde histopatolojik düzelmenin olabileceğini gösterdi (1,4,7,15).

Bu çalışmalar sonucunda alfa-IFN tedavisi ile kronik HBV enfeksiyonu olan olgularda sağlanması beklenen faydalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Olguların yaklaşık 1/3'ünde alfa-IFN tedavisi ile HBV replikasyonunu gösteren serum markerleri (HBeAg, HBV-DNA, DNA-polimeraz) kaybolmaktadır.
2. Tedavinin başarılı olabilmesi için alfa-IFN'un en az 3 ay süreyle uygulanması gereklidir.
3. Yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrısı saç dökülmesi gibi yan etkiler sık görülmesine rağmen 5 milyon ünite/gün alfa-IFN dozu en iyi tolere edilen dozdur,
4. Haftada 3 kez alfa-IFN uygulaması hem virüs replikasyonunu durduğu hem de günlük dozlardan daha iyi tolere edildiği için tercih edilmektedir (2,3,6).

Alfa-IFN ile tedavi edilen kronik HBV enfeksiyonu olan olgularda hedeflenen amaçlar Tablo 3'de görülmektedir.

HBeAg'nin serumdan kaybolarak yerini anti-HBe'ya bırakması, olguların pek çoğunda biyokimyasal ve histopatolojik düzelmeye için yeterli olmaktadır. Spontan HBeAg, anti-HBe serokonversiyon oranı %5-16 arasında olduğu kontrol grupları ile karşılaştırıldığında alfa-IFN ile bu oranın %34'e kadar çıktığı, bildirilen seriler vardır. Tablo 4'de kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde alfa-IFN ile alınan sonuçlar görülmektedir.

Kronik HCV ve HDV enfeksiyonu olan olguların alfa-IFN ile yapılan tedavilerinde elde edilen sonuçlar henüz bu iki kronik viral hepatit formunun tedaviye verdikleri cevabı değerlendirmek için yeterli değildir (21,22,23). Kronik HCV olgularında önerilen tedavi süresi en az 12 aydır. Bu süre içinde alfa-IFN 1-3 milyon ünite/gün dozunda haftada 3 gün uygulanmaktadır. Tedavi sonrasında olguların %40-50'sinde serum ALT düzeyi normal sınırları içinde olmasına rağmen, genellikle kısa bir süre sonra nüks görülmektedir (22). Serum ALT düzeyleri 2 veya 3 yıl izlendikten sonra normal sınırlar içinde kalan olgularda histopatolojik düzelmeye ortaya çıkar (23). Bu olguların sayısı henüz çok sınırlıdır.

Tablo 4. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde alfa interferon ile alınan sonuçlar

Doz	Alfa IFN		OLGULAR		KONTROLGRUBU			Ref.
	Tedavi Süresi	Sayı	HBeAg% Serokon	HbSAg% Serokon	Sayı	HBeAg% Serokon	HbSAg% Serokon	
5 MÜ/Gün	3 ay	24	%8	—	24	%8	—	20
5 MÜ/Gün	6 ay	41	%19	%6	40	—	—	16
5 MÜ/Gün	1 ay	30	—	—	30	—	—	4
5 MÜ/mk2/Gün	6 ay	46	%26	%22	46	—	—	19
5 MÜ/mk2/Gün	6 ay	72	%11	—	72	%6	—	17
5 MÜ/Gün	6 ay	45	%34	%3	45	%14	—	7
05 MÜ/m2/Gün	6 ay	23	%25	%2	23	—	—	15
5 MÜ/Gün	6 ay	14	%21	—	14	—	—	18

Tablo 5. interferon tedavisinde görülebilen yan etkiler

ERKEN YAN ETKİLER	GEÇ YAN ETKİLER				
	Hematolojik	infeksiyöz	Otoimmün	Psikiyatrik	Sistemik
Yorgunluk					Yorgunluk
Ateş	Kemik iliği	Üriner inf.	Otoantikör	irritabilite	myalji
Titreme	süpresyonu	Sinüzit	Hipo veya hipertroidizm	Anksiyete	Hipotermi
Kas ağrısı		Bronşit		Depresyon	Basağrısı
Eklemler ağrısı		Sepsis		Oryantasyon bozukluğu	İştahsızlık
Sırt ağrısı		akciğer ve beyin absesi		İntihar eğilimi	kilo kaybı
Basağrısı		peritonit		Paranoid	lipido kaybı
İştahsızlık				Reaksiyon	saç dökülmesi
Bulantı				Obsesyonel	
ishal					
Abdominal kramplar					
Konsantrasyon bozukluğu				düşünce	
Uykusuzluk					

Kronik HDV enfeksiyonu alfa-IFN tedavisinden, kronik HCV enfeksiyonuna oranla çok daha az fayda görmektedir. Bu olgularda da genellikle düşük doz alfa-IFN 12-24 ay gibi uzun süre uygulandığında tedavi süresince olguların ancak %10'unda serum ALT düzeyi normale dönebilmektedir. Tedavinin kesilmesinden sonra ise hızla HDV replikasyon markerleri ve serum ALT düzeyi başlangıç değerlerine ulaşmaktadır (21). Bu olgularda yapılan ilk çalışmalar sonucunda klinik, histopatolojik ve biokimyasal düzelme elde edilememiştir. Ancak alfa-IFN tedavisi ile kronik HDV'li olgularda mevcut karaciğer hasarını tedavi süresince aynı seviyede korumak ve sürviyi uzatmanın mümkün olabileceğini göstermektedir (4,21).

Elimizdeki bilgiler alfa-IFN'nin kronik viral hepatit tedavisinde kullanılabilecek anti-viral bir ajan olduğunu göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda alınan sonuçlar kısmen olumlu olmasına rağmen henüz kronik C ve D hepatitinde alfa-IFN'un etkinliğini tam olarak gösterilememiştir. Bu konuda kontrollü ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Alfa-IFN güvenilirlik sınırı geniş ve non-toksik bir ajan olarak kabul edilmekle birlikte tedavi süresince ve tedavi-

nin tamamlanmasından sonra istenmeyen yan etkiler oluşturabilmektedir (2,4,9). Alfa-IFN'un antineoplastik olarak 20-200 milyon ünite/gün dozunda uygulandığı olgularda şiddetli yan etkiler görülmüştür (12). Kronik viral hepatit tedavisinde uygulanan doz ortalama 5 milyon ünite/gün gibi düşük sayılabilecek bir düzeydedir. Kontrollü çalışmalar sonucu alfa-IFN'un kronik viral hepatit tedavisinde uygulandığı doz ile hafif, ilacın çoğu kez kesilmesine gerek kalmadan tolere edilebilir yan etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Kronik HBV enfeksiyonunda 4-6 ay süreyle uygulanan alfa-IFN genellikle iyi tolere edilebilmektedir. Alfa-IFN tedavisine başlandığı ilk haftalar içinde ortaya çıkan yan etkiler genellikle olgular tarafından çok iyi tolere edilir. Erken yan etkilerin aksine geç yan etkiler IFN dozunun ayarlanmasını veya tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi durumlardır (9). Alfa-IFN tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek erken ve geç yan etkiler Tablo 5'de görülmektedir.

Kliniğimizde alfa-IFN ile tedavi gören kronik HBV enfeksiyonu olan 32 olguda, IFN'nun bilinen yan etkilerinden sadece ateş, myalji, iştahsızlık, artralji, saç dökülmesi, anksiyete, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu görülmüştür. Bunların hiçbirisi ilacın kesilmesine ya da doz ayarlamasına gerek olmayan yan etkilerdir.

KAYNAKLAR

1. Di-Bisceglie MA, Hoofnagle JH. Antiviral therapy of chronic viral hepatitis. *The AJ Gastroenterol* 1990; 85:650-4.
2. Eddleston AL. Practical guidelines: Alpha-interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis B. *Adelphi Com* 1990; 524.
3. Feduchi E, Alonso MA, Cavreseol L. Human gamma interferon and tumor necrosis factor exert a synergistic blockade on the replication of herpes simplex virus. *J Virol* 1989; 63:1354-59.
4. Hoffnagle JH, Jones EA. Therapy of chronic hepatitis; past, present and future. *Seminers Liver Dis* 1989; 9:235-8.
5. Lenardo ML, Fan C, Meniatis T, Baltimore D. The involvement of NF- κ B in beta interferon regulation reveals its role on widely inducible mediator of signal transduction. *Cell* 1989; 57:287-4.
6. Mayer WJ, Hess G, Coorcken G. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha Interferon auto antibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1990; 10:24-8.
7. Perillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferons: Experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989; 9:4:240-8.
8. Peters M. Mechanisms and action of interferons. *Semin Liver Dis* 1989; 9:4:231-3.
9. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha-interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9:4:273-6.
10. Schidel F, Weimer T, Will H. HBV molecular biology and Immunology. *Biotest Med Bui* 1990; 61:4:271-80.
11. Shindo E, Ohuno T, Matsumoto M. Serum 2'-5' oligoadenylate synthetase activity during interferon treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1989; 8:366-70.
12. Spiegel RS. The alpha interferons: Clinical overview. *Semin Oncology* 1987; (Suppl 1-11): 14:2.
13. Talpaz M, Kateriagen HM, McKredue K. Longterm interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative disease. *Lancet* 1979; 1:634-7.
14. Tanuguchi T. Regulation of cytokine gene expression. *Ann Rev Immunol* 1988; 6:439-64.
15. Thomas H. Treatment of hepatitis B infection. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss, 1988:817-22.
16. Perillo R, Schiff E, Dawis G. Multicenter randomized controlled trial of recombinant alpha-interferon alone or following prednisone with withdrawal in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1989; 10 (Abstract).
17. Thomas HC. Treatment of hepatitis B viral infection. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 817-22.
18. Dusheiko GM, Kassianides G, Song E. Loss of hepatitis B. Surface antigen in three controlled trials of recombinant alpha-interferon for treatment of chronic hepatitis-B. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 844-7.
19. Alberti A, Patissu P, Fattovich G. Changes in serum hepatitis B virus DNA positivity in chronic HBV infection: Results of a long-term follow up study of 138 patients. *J Infect Dis* 1989; 144:562-9.
20. Perez V, Tanno H, Fay O. Treatment of chronic hepatitis-B with recombinant interferon alpha. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss, 1988: 851-4.
21. Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis type D with alpha-2 recombinant interferon. *J Hepatol* 1986; 3:229-33.
22. Hoofnagle H, Di-Bisceglie AM. Treatment of chronic type C hepatitis with alpha-interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9:4:259-63.
23. Di-Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: A randomized double-blind placebo controlled trial. *N Eng J Med* 1989; 921:1506-10.