

Kronik hepatit B ve C'de tedavi

Prof. Dr. Selim KARAYALÇIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara



Prof. Dr. Selim KARAYALÇIN

Kronik hepatit yapan sebepler arasında ülkemizde viral etioloji ilk sıradadır. Bunlardan önem sırasına göre önce hepatit-B daha sonra da hepatit-C ye bağlı kronik hepatitler gelir.

Ülkemiz genelinde bireylerin %33 kadarı hepatit-B virusu (HBV) ile tanışmıştır (HBsAg+, HBsAb+) ve bunların %5-7 kadarında HBsAg taşıyıcılığı kalıcı olmaktadır. Bu değerler ülkenin batısında daha az, doğusunda ise daha yüksek seviyelerdedir. HBV ile temasdan sonra akut veya kronik hepatit oluşur. Akut hepatit ancak adult vakaların %30-40'nda semptomatiktir, nadiren ağır ve fatal seyredebilir. HBV ile tanışma yaşı kronikleşme yüzdelerini çok etkiler. Adult vakaların az (%3-10) bir kısmında kronik hepatit-B (KH-

B) gelişirken, bu değerler çocuklar için %20-30, yeni doğanlar için %90 lara ulaşır. Gelişen KH-B genellikle asemptomatik olduğundan hastalar doktora gelmezler, tanı gecikir veya tesadüfen tarama testlerinde fark edilir. Bu arada sessizce devam eden viral replikasyon ve paralel olarak ilerleyen hepatosellüler hasar yıllar içinde bazı (%25-40) vakalarda karaciğer sirozuna ve zamanla karaciğer kanserine yol açabilir. Bu ilerleyici, morbidite ve mortalitesi olan durum çeşitli kademelerde durdurulabilir. Bunlardan en etkili toplu seviyesinde, daha bireyler sağlıklı iken kitlesel aşılama programları (tüm yeni doğanlar ve risk grupları) ile hastalığın bulaşmasının kontrolüdür. Hastalığı almış ve KH-B dönemine gelmiş kişilerde ise amaç siroz ve karaciğer kanserine gidişin azaltılması veya önlenmesidir. Bu amaçla çok sayıda ilaç sınırlı etkinlikle kullanılmaktadır ve halen etkin bir ilaç bulunamamıştır. Bundan dolayı ilerde insanlarda kullanılması muhtemel çok yeni ilaçlar üzerine daha çok in-vitro ve hayvan çalışmaları da devam etmektedir. Bu gün için gündemde klinik uygulamada interferonlar ve nükleozid analogları ön plandadır. Bu derleme yazıda "interferon" ile tedavinin ana prensipleri ve nükleozid analoglarından yakında piyasaya çıkması muhtemel "lamivudine" den detaylı olarak bahsedilecektir.

Hepatitis C virusu (HCV) ise ilk defa 1989 tesbit edilmiş olup daha önceden klinik olarak teşhis edilen Non-A, Non-B hepatitlerinin

büyük çoğunluğunun oluşturmaktadır. Ülkemizde yaygınlığı ise serumda anti-HCV pozitifliği ile araştırılmış ve %0.3 - %1.8 arasında bulunmuştur. Parenteral yol ile virüs alınabileceği gibi yarıya yakın vakada bulaşma yolu bilinmemektedir. Akut hepatit şeklinde başladığı bilinen vakaların takibinde ise %60-90 kronikleşme olmaktadır. Kronikleşen vakaların bir kısmı asemptomatik ve normal ALT seviyeleri ile takip edilirken bir kısmında kronik hepatit progresyon gösterecek uzun zaman (>20 yıl) içinde siroz ve karaciğer kanseri oluşmaktadır. Bilinmeyen konu bazı vakaların niye daha hızlı (<10 yıl) ve yüksek oranda siroza gittiğidir. Bunda, virüse ait faktörler yanında hostia ait faktörlerde rol oynar. Bu yavaş fakat morbidite ve mortalitesi olan gidişin yavaşlatılabilmesi için çeşitli ilaçlar denenmektedir. KH-B nin tedavisinde olduğu gibi buradada ilk sırada yine interferonlar vardır.

KRONİK HEPATİT-B de TEDAVİ

1. İNTERFERON TEDAVİSİ

1a: Genel değerlendirme

Viral infeksiyonlar sırasında düşük seviyelerde interferon (IFN) yapılmasının gözlenmesinden sonra IFN tedavisi KH-B de 1970 lerin ortalarından itibaren önceleri kontrolsüz daha sonralarıda randomize ve kontrollü çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır. Tedavi almayan vakalara göre IFN verilenlerde daha yüksek oranlarda hastalık remisyonu sağlanması nedeni ile 1992 de Amerikada FDA tarafından KH-B tedavisi için lisans almıştır. Bu çalışmalarda 6 aylık tedavi ile hastalarda biyokimyasal (serum transaminazları normaler), virolojik (HBV-DNA ve HBeAg nin serumdan kaybolması ve HBeAb oluşması) ve histolojik (histolojik aktivite indekslerinde tedavi kesilmesinden 6 ay sonra belirgin azalma) parametreler kontrol gruplarına göre belirgin düzelmiştir (1). Tipik, komplikasyonsuz vakalarda bu 3 temel parametrenin aynı anda düzelmesi meta analizlere göre genellikle %25-40 vakada gerçekleşirken literatüre göre tedavi almayan hastalarda spontan HBeAg kaybolması oranı yılda %7-20 arasında değişmektedir (2,3). Diğer bir meta-analizde (9

randomize kontrollü çalışmanın) ise tedavi almayanlarda serum HBeAg kaybolma oranı %9.1, HBsAg kaybolma oranı %1.7 iken bu değerler IFN kullanımı ile sırasıyla %45.6 ya ve %7.7 çıkmakta ve yaşam tedavi ile 3.1 yıl uzamaktadır (4). Görüldüğü gibi IFN tedavisinin KH-B de bir faydası vardır ancak bu fayda istenildiği gibi yüksek değildir. Vakaların çoğunda HBsAg serumda kalmakta ve bunlarda ancak PCR (polymerase chain reaction) metodu ile gösterilebilen düşük seviyeli viral replikasyon (HBV-DNA+) devam etmektedir. Bunlar her an tekrar yüksek seviyeli (hibridizasyon ile HBV-DNA + ve HBeAg+) bir viral replikasyona spontan veya immünosupresif bir durumun ortaya çıkması ile dönebilirler ve hastalık tekrar ortaya çıkabilir. IFN ile ilgili çalışmalarda genellikle bir yıllık sonuçlar verilmekte ve serokonversiyon olan vakaların uzun vadeli sonuçları pek bilinmemekte idi. NIH den yapılan bir çalışmada 6 aylık tedaviye %36 oranında serokonversiyon ile yanıt veren hastalar ortalama 4.3 yıl izlenmişler ve bunların %65 inde HBsAg serumdan kaybolurken ancak %13 ünde ve sadece ilk yıl içinde gelişen reaktivasyon tesbit edilmiştir (5). Benzer şekilde 6 aylık IFN tedavisine %51 oranında serokonversiyon ile cevap alınan başka bir hasta grubunda 5 yıllık takipte survive %95 iken tedaviye cevap vermeyen grupta bu oran %50 ye kadar düşmüştür (6). Bütün bu verileri değerlendirecek olursak klasik vakalarda IFN tedavisi verilmesi halinde hiç tedavi almayanlara göre HBsAg %6, HBeAg ve HBV-DNA %20 daha fazla kaybolurken ALT %23 daha fazla normal sınırlara düşüyor. IFN tedavisi ile elde edilen bu ek fakat sınırlı avantaj hastalarda ek klinik problemlerin olması halinde ise daha düşüktür. Karaciğer ile ilgili ek problemler KH-B yanında kronik delta hepatiti bulunması veya zeminde karaciğer sirozu ve/veya portal hipertansiyon bulunması şeklinde sıralanabilir. Karaciğer dışı ek problemler ise diğer organ sistemlerine ait hastalıklar olup çok çeşitlidir.

1b. İnterferonlar hakkında genel bilgiler

İnterferonlar (IFN) mikro-organizmalara, özellikle virüslere karşı immün yanıtta ilk sı-

Tablo 1. İnterferon tedavisi için seçilen "klasik Hepatit-B vakalarının" özellikleri

- 6 aydan daha fazla devam eden dokümanite edilmiş, klinik açıdan stabil kronik hepatit.
- Serum viral replikasyon parametrelerinin varlığı (HBe-Ag + ve/veya hibridizasyon ile HBV-DNA +)
- Yüksek serum ALT (normal değerlerin üst sınırından en aşağı 1.5 kat yüksek, 10 kattan düşük)
- Ek hastalık veya immün yetmezlik halinin olmaması.
- IFN tedavisi açısından kontrendike durum olmaması

rada kullanılan doğal proteinler olup öncelikle immün-modülatör ve anti-viral etkiye sahiptirler. Bu etkileri her viral infeksiyon için tamamen non-spesifiktir ve virüs ile mücadelenin ilk kademelerinde kendini gösterir. Temelde iki alt gruba ayrılırlar.

Tip-I IFN lar (IFN-alfa ve IFN-beta) aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanırlar, birbirlerine nisbeten yakın (%85) amino asid dizilimi ve intrasellüler etki gösterirler. Kromozom 9 da bulunan genler tarafından sentezleri kontrol edilen bu proteinler fonksiyonel açıdan en aşağı 16 adettir. Uygun reseptörüne bağlandıktan sonra oluşturdukları sinyal (fosforilasyon) hücre çekirdeğine gider ve buradaki "IFN stimulated response elements" (ISRE) aktive olur. ISRE'nin aktive olması ile 2i5i oligoadenylate synthase (2i5iOAS), HLA class-I ve beta 2 mikroglobulinler artar. 2i5iOAS'in aktivasyonu ise iRNA ase Li in aktivasyonunun ile sonuçlanır. Bu enzim özellikle çift sarmal mRNA (viral mRNA) nın parçalanmasından sorumludur. Ayrıca IFN lar ile "double stranded RNA dependent protein kinase" aktive edilir ve fosforilasyon mekanizması ile viral proteinlerin translasyonu bozulur ve viral replikasyon durur. HLA class-I antijenlerinin hücre yüzeyinde daha fazla belirmesi ise sitotoksik T hücre yanıtının indirekt olarak artmasına sebep olur. KH-B tedavisinde IFN-alfa grubu daha çok kullanılmaktadır ve piyasada IFN-alfa-2a (Roferon-A) ve IFN-alfa-2b (Intron-A) şeklinde bulunmaktadır.

Tip-II IFN (Gamma IFN) ise kromozom 12 deki genlerden sentezlenir. Hücre yüzeyinde farklı reseptörleri vardır. Yukarıda belirtilen

Tablo 2. İnterferon tedavisinden en fazla yararlanabilecek hastaların özellikleri

- Tedavi öncesi ALT si yüksek (>100 U/L) olanlar (immün sistemleri tedaviye hazırdır).
- Tedavi öncesi HBV-DNA seviyeleri düşük (<100 pg/ml) olanlar.
- Histolojik olarak inflamatuvar skoru yüksek olanlar (immün sistemleri tedaviye hazırdır).
- Histolojik veya klinik olarak sirozu olmayanlar.
- Anti-HCV, anti-delta ve anti-HIV negatif olanlar.
- Bilinen hastalık süresi kısa olanlar.
- Hastalığı erişkin çağda alan ve akut hepatit hikayesi verenler.
- Kadınlar.
- Heteroseksüel yaşam tarzı olanlar.
- Ek hastalığı olmayanlar.

antiviral etkililer bunun için çok daha azdır. Ancak HLA class-II antijenlerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonu, komplement sistemi aktivasyonu, TNF-alfa ve IL-2 artımı IFN gamma için daha belirgindir. Dolayısıyla antiviral etkilerinden çok immünomodülatör etkileri ön plandadır. KH-B tedavisi için yapılan klinik çalışmalar gamma-IFN nun alfa-IFN dan daha az etkili ve daha toksik olduğunu göstermiştir. IFN-alfa ile IFN-gamma nın kombine edilmesinin de ek avantajı bulunmamıştır.

1c. İnterferon tedavisine hasta seçimi

IFN tedavisi ile ilgili protokollerin etkinliklerinin karşılaştırılabilir olması açısından hastaların çoğu komplike olmayan *iklasik vakaları* arasından seçilmektedir. Bunlar dışında birçok alt grup vakaya IFN uygulanabilir. Klasik vakaların özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablodaki özelliklere sahip hastalara önce karaciğer biyopsisi yapılır ve tedavi öncesi karaciğerdeki inflamatuvar hasarın şiddeti (grade) 0 ile 18 arasında verilecek bir skor ile belirlenir. Ayrıca bağ dokusu gelişimi evresi de 0 ile 4 arasında değişen ayrı bir skor ile değerlendirilir. Tedavi kesilmesinden 6 veya 12 ay sonra yapılacak ikinci kontrol biyopsi ile karşılaştırılması açısından bu ilk değerlendirme çok önemlidir. Ayrıca mümkünse immün histokimya dokuda HBeAg'nin var-

lığı (kronik vakada aktif replikasyonun histolojik belirtisi) gösterilmelidir.

Tablo 1'de verilen özellikler dikkate alınarak yapılan çalışmaların sonuçları genel değerlendirme kısmında verilmişti. Ancak bu formata uymayan çok sayıda IFN tedavisi gerektiren hastalar da vardır. Bu klasik olmayan vakalara IFN tedavisi verdiğimizde daha az başarının daha fazla yan etkiler ile olacağı unutulmamalıdır. Dikkat etmemiz gereken karaciğer ile ilgili ek hastalıklar, KH-B yanında delta hepatiti veya hepatit-C nin aynı anda olması, zeminde kompanse veya dekompanse karaciğer sirozunun (IFN verilecekse dozu azaltılmalı ve sıkı takip altında uygulanmalı) mevcudiyetidir. Sirozun mevcudiyeti IFN tedavisine ait olabilecek yan etkilerin belirginleşmesi yanında sirozda görülen bazı komplikasyonların artmasına ve bazı vakalarda karaciğer yetmezliğinin belirginleşmesine yol açabilir. Hastada immün yetmezlik mevcudiyeti IFN ile alınabilecek sınırlı cevabı iyice düşürecektir. Karaciğer dışı ek hastalıklar ise daha çok IFN nun komplikasyonlarının daha belirgin hale gelmesi açısından tedaviyi sınırlayıcı olurlar. Bu sorun IFN dozunun azaltılmak ile kısmen önlenemez ancak bu da tedavideki başarıyı azaltır.

Yine Tablo 1'den görüldüğü gibi bazı hastalarda IFN vermek kontrendike olabilir. Bunların başında ilerlemiş hepatosit hasarı olan kronik hepatit-B vakaları ve otoimmün hepatiti olan vakalar gelir. Kronik hepatiti olan bir hastada ağır hepatosit hasarının belirtileri olabilecek indirekt laboratuvar testlerinden total bilirubin değeri $>0.5\text{mg/dL}$, PTZ $>15\text{sn}$, albumin $<3.5\text{ g/dL}$ ise ilacı kullanmamak gerekir çünkü kullanılması halinde bu değerler daha da bozulabilir ve kontrolsüz karaciğer yetmezliği gelişebilir. Dekompanse sirotik hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle hikayesinde spontan bakteriyel peritonit, hepatik ansefalopati, varis kanaması varsa kullanılmamalıdır. Ayrıca yan etkiler açısından $\text{Hb} < 11\text{ g/dL}$, lökosit $< 3 \times 10^9/\text{L}$, trombosit $< 100 \times 10^9/\text{L}$, kreatinin $> 3\text{mg/dL}$ olan hastalara vermemek veya azaltılmış dozlarda ve sıkı kontrol altında vermek daha uygundur. Hikayesinde otoimmün hepatit

Tablo 3. İnterferon alfa tedavisinin yan etkileri

<i>Sistemik:</i>	Halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, sırt ağrısı, ateş, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma, ishal.
<i>Nörolojik:</i>	Uyku düzensizliği, konsantrasyon bozulması, disorientasyon, delirium, konvülsiyon, koma.
<i>Psikolojik:</i>	Anxiete, irritabilite, depresyon, paranoik veya suisid düşünceler, sosyal izolasyon.
<i>Hematolojik:</i>	Trombosit, lökosit ve hemoglobin düşmesi.
<i>İnfeksiyon:</i>	Bakteriyel infeksiyonlara karşı aşırı duyarlılık (bronşit, sinüzit, fronkül, idrar yolları infeksiyonları), siroz vakalarında sepsis veya spontan bakteriyel peritonit.
<i>Otoimmün:</i>	Oto-antikör oluşumu (%50), anti-interferon antikörler. Tiroiditis.
<i>Renal:</i>	Proteinüri, interstisiyel nefrit, nefrotik sendrom.
<i>Kardiyak:</i>	Aritmiler, konjestif kalp yetmezliği.

(veya ANA $> 1:160$), daha önceden IFN kullanımına bağlı major yan etki olması ve gebelik hali tedavinin ertelenmesini gerektirmelidir. Yapılabilecek hatalardan teki otoimmün hepatiti (bundan dolayı enzimleri yüksek) olan ve ek olarak sadece HBsAg taşıyıcılığından dolayı serum HBsAg'si pozitif vakayı yanlışlıkla hepatit B'ye bağlı kronik aktif hepatit olarak değerlendirip IFN tedavisi vermektir.

Bütün bu problemlerden dolayı uygun hasta seçimi önemlidir. Hangi hastalarda IFN tedavisi ile en yüksek başarı şansımızın olacağını önceden bilmek mümkündür. Tablo 2'de bunlar özetlenmiştir.

1d. Hepatit-B de interferon uygulaması

KH-B de IFN tedavisi klasik vakalarda 4-6 ay sürmektedir. Bunun için erişkinde haftada toplam 27-30 MU IFN verilmelidir. Bu total doz her gün (4.5 - 5 MU/gün) veya haftada 3 kere (9 - 10 MU/gün) verilebilir. Deri altına injeksiyon yapılabildiğinden bu hastalara öğretiler ve evde kendileri uygulayabilirler. İlk 3 doz tercihan azaltılmış olarak verilmelidir. İlk kontrol 2 hafta içinde daha sonra ayda bir yapılabilir. Kontrollerde bilinen yan etkiler takip ve gerekirse tedavi edilir. Kontrol sıklığı yan etkilerin çok olduğu veya ek hastalıkları olan vakalarda daha sık olmalıdır. Komplikasyonlar en çok ilk haftalarda kendi-

ni gösterir. Tedaviye başladıktan sonra 2. veya 3. ayda immün cevapta artma görülebilir. Hepatosit hasarı arttığından bu kendini serum ALT seviyelerinde belirgin artma, ardından HBeAb oluşumu (serokonversiyon) ile karakterize eden bir alevlenme tablosu şeklinde gösterir. Genellikle çok şiddetli olmaz, asemptomatik geçer fakat bazen akut hepatitin prodrom dönemi gibi bir klinik tablo olabilir. Bu alevlenme tedaviye iyi cevabın bir işareti olarak alınmalıdır ve tedavi aynı dozda devam etmelidir. Çok nadir olarak ağır semptomatik bir tablo olabilir ve serum bilirubin, PTZ progresif olarak artarken albumin değerleri düşer. Bu durumda hasta hospitalize edilir ve ilaç kesilir. Bazı vakalara tedaviye steroid eklenebilir. Takipte viral seroloji tedavinin bitiminde ve tedavisiz takipler boyunca 6 ayda bir yapılmalıdır.

İstenilen cevap kalıcı bir serokonversiyondur. İyi cevap verecek hastalarda genellikle takip edilen parametrelerden önce en hassas olan HBV-DNA etkilenir (hibridizasyon ile ölçülemeyecek seviyeye iner, ancak PCR ile müsbettir). Daha sonra bunu HBeAg nin kaybolması ve HBeAb'nin oluşması (serokonversiyon) takip eder. ALT seviyelerindeki oynamalar çok değişkendir ve genellikle tam ve kalıcı normale düşme tedavi sonrası 6.-12. aylar içinde olur. HBsAg kaybolması ise ilk yıldan sonra oluşur ve takiben HBsAb gelişir. Çalışmalar HBeAg nin serumdan tedavi ile kayb olduğu vakaların %50 sinden fazlasının uzun (1-5 yıl) takiplerde serumdan HBsAg nin de kayb olduğunu göstermişlerdir. Bu istenilen cevabı verecek olan hastalarda karaciğer biyopsisi tedavi sonrası 12. ayda yapılırsa histolojik olarak inflamatuvar değişikliklerde belirgin azalma gözlenir.

Ancak her vaka bu şekilde iyi bir seyir izleyebilir. Bazılarında HBV-DNA kaybolmasını HBeAg nin kaybolması izlemez. Bu vakalarda genellikle kısa bir süre sonra HBV-DNA tekrar ortaya çıkar (cevapsızlık). Bazı vakalarda HBV-DNA kaybolmasını HBeAg izler ancak HBeAb oluşamaz. Bunların da tedaviye cevap verme şansı azdır, zaman içinde tekrar HBeAg oluşur. Bazı vakalarda ise viral seroloji hiç değişmez (cevapsızlık) ancak serum

ALT normal veya normale yakın sınırlara iner. Bu vakalar da takip edildiğinde tekrar aktivasyon gösterirler. Ayrıca HBeAg nin kayb olduğu vakaların %10-15 kadarında zamanla reaktivasyon olur ve bu daha çok ilerlemiş karaciğer hasarı, immün yetmezliği ve mutant HBV taşıyan vakalarda daha sık rastlanır (7,8). Bunlar tekrar IFN ile tedavisi yapılabilir ancak başarı düşüktür.

1e: İnterferon alfanın yan etkileri

IFN-alfa nın kısa ve uzun vadede birçok yan etkisi vardır ancak bunların çoğu uygun ilaçlar ile veya IFN dozunu azaltmak ile düzeltilir, nadiren IFN kesilmesi gerekir (9). Tablo 3'de bu yan etkiler topluca verilmiştir. İlk IFN dozundan 4-8 saat sonra grip benzeri "flu like syndrome" bir tablo genellikle oluşur. Burada ateş, titreme, halsizlik, kas, sırt ve baş ağrısı, bulantı iştahsızlık ön plandadır. Bazılarında ek olarak ishal ve kusma olabilir. İlk dozu tam olarak kullanan bazı hastalarda ise konfüzyon, delirium, koma, hipotansiyon, siyanoz ve şok bile tarif edilmiştir. Bunlardan dolayı ilk 3 dozu azaltılmış olarak yapmak ve dereceli olarak 1-2 haftada tam doza ulaşmak ideal bir yaklaşımdır. Bu ilk semptomlar 4-12 saat sürer ve kendiliğinden veya asetaminofen kullanarak geçer. Rahatsız olan hastalarda bu ilacı semptomların çıkması muhtemel saatten 30 dakika önce almak faydalı olur. Zaten hastalar ilk 4-5 injeksiyondan sonra bu yan etkilere tolerans göstermeye başlarlar ve ek ilaç kullanmak gerekmez. Birçokları yan etkileri uykuda daha rahat geçirdiğinden IFN injeksiyonlarını akşam yapmayı tercih ederler.

Tedavinin devamı ile geç yan etkiler görülmeye başlar. En sık olarak aşırı halsizlik ve kas ağrıları sorun yaratır ve bazen doz azaltmak gerekebilir. Saç dökülmesi genellikle tedavinin son aylarında ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. %15 vakada psikolojik yan etkiler vardır, özellikle hikayesinde psikolojik problemleri olanlar risk altındadır. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesine sebep olan en önemli gruptur. Bu psikolojik yan etkilerin olabileceği hastalara önceden anlatılmalıdır, birçokları karaciğer has-

talığı ile bağlantısını kuramaz ve tehlikeli problemler oluşabilir. Hafif vakalarda uygun ilaç, psikolojik destek ve ilaç dozu azaltmak yeterli iken ağır vakalar (akut psikoz, delirium, intihar düşünceleri) tedavinin kesilmesini gerektirir. IFN-alfa ile kemik iliği depresyonu sık olmakla beraber şiddetli değildir ve hematolojik parametreler ancak %25-50 düşer. %50 den fazla düşme halinde ilaç dozu azaltılmalıdır. Zeminde ek hastalık olarak siroz varsa ve hikayesinde bakteriyel infeksiyonlar varsa daha dikkatli olunmalıdır.

IFN-alfa tedavisi alan hastaların yarısına yakın bir kısmında oto-antikorlar (nüklear, düz kas ve tiroid için) oluşur (10). Ancak bu durum tedavi gerektirmez ve bunların çok az (<%2) kısmında klinik bir tablo oluşur. Bu daha çok hipo veya hipertiroidizm şeklinde kendini gösterirken daha nadir olarak hemolitik anemi, romatoid artrit, lupus sendromu, tip 1 diabetes de tarif edilmiştir. Tedavinin kesilmesi ile oto-antikor titreleri azalır veya kaybolurken oto-immün klinik tablolar da düzeler. Tedavi sırasında çıkan IFN antikorları ise yine geçici ve düşük titrede olup nadiren tedavinin etkinliğini azaltırlar.

Bütün bu yan etkiler zaten sınırlı olan cevabı negatif yönde etkilerler ve % 10-40 vakada IFN dozu azaltılması gerekir. Hayatı tehdit etmeyen komplikasyonların varlığında doz azaltmaları gerekince bu kullanılan dozunu %50 sine inilmek ile sağlanmalıdır. 2 hafta bekleme ile komplikasyon düzeliyorsa yavaşça 2 hafta içinde tekrar tam doza hasta tolere edebiliyorsa çıkılabilir. Daha ciddi yan etkilerin mevcudiyeti ilacın önce 2 hafta kadar kesilmesini ve izlemeyi gerektirir. Düzelleme tam olmaz ise tedaviye devam edilmez. Düzelleme olursa düşük dozda başlanıp kabaca ciddi komplikasyon olan dozun %25 altındaki bir doz ile yakın takipte IFN verilebilir. Hayatı tehdit eden bir komplikasyon halinde IFN tam kesilir ve tekrar başlanmaz.

1f: İnterferon etkisi kronik hepatit-B de arttırılabilir mi?

IFN-alfa tedavisi ile elde edilen sınırlı cevabı arttırabilmek için IFN ile beraber kullanılacak ilaçlar ile birçok çalışma yapılmıştır.

IFN-alfa ile beraber verilen bu ilaçlar arasında prednisone, IFN-gamma, levamisole, interleukin-2, acyclovir ve ARA-AMP vardır. Az sayıda vakalar ile yapılan ilk çalışmalarda bir ek cevap alınmış gibi gözükmeyle beraber, daha geniş sayıda hastalar ile randomize ve kontrollü çalışmalarda IFN tedavisine herhangi bir ilacı eklemenin ek bir yarar getirmeyeceği tersine ilaç komplikasyonlarını arttıracığı anlaşılmıştır (11). Yukarıda bahsedilen ilaçlar dışında toksik olmayan nükleozid analogları ile kombinasyon çalışmaları devam etmektedir ve teorik (viral yük bu ilaçlar ile azaltılır ve IFN eklenmesi ile immün cevap daha etkili alınır) olarak bunların eklenmesi ile ek kazanç elde edilecek gibi görülmektedir ancak karar vermek için sonuçlar henüz erkendir.

1g: İnterferon ile "klasik kronik hepatit-B" olmayan hastaların tedavisi.

Serum ALT normal vakalar: Viral replikasyon parametreleri müsbet olmasına rağmen ve/veya HBsAg taşıyıcısı olup serum ALT seviyeleri normal veya minimal yüksek olan vakalarda IFN tedavisi denenmiştir ancak başarılı bir sonuç elde edilmemiştir (12). Ancak bu grup hastalarda karaciğer dışı bulgulardan özellikle glomerulonefriti olanlar tedaviye daha iyi cevap verirler (13). Bazı araştırmacılar serum ALT seviyeleri düşük olan vakalara önce kısa bir süre (prednisone priming) prednisone verip aniden kesmeyi önermektedirler. Ani kesilme döneminde hastalar immün baskılanmadan kurtulduklarından serum ALT seviyeleri yükselecek ve bu dönemde tedaviye IFN eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınacaktır. Bu hipotez bazıları tarafından kabul edilmekle beraber geniş çalışmalarda bu yaklaşımın ek bir kazanç getirmediği anlaşılmıştır (14). Dolayısıyla serum ALT seviyeleri normal veya normale yakın olan vakalarda en ideal yaklaşım bunları 3 ayda bir kontrol etmek ve serum ALT seviyeleri normalin üst sınırını en aşağı 1.5 kat geçince tedaviye almaktır.

Çocuk vakalar: IFN tedavisine cevapta hastaların yaşından çok immün aktivitenin derecesi önemlidir. Adült vakalarda belirtilen IFN endikasyonları çocuklar için de aynıdır. Ancak birçok çalışmada başarılı sonuç elde

edilememesinin sebebi çalışmalara önceleri immün tolerans fazındaki ALT seviyeleri düşük hastaların alınmasıdır. Uygun vakaların alındığı çalışmalarda adult vakalar ile benzer sonuçlar alınmıştır (15). Çocuklarda kullanılan doz 5-6 MU/m², haftada 3 kere toplam 4 ay uygulama şeklindedir. Bu dozlara çocuklar büyüklere göre daha iyi tolere ederler, saç dökülmesi ve kişilik değişiklikleri en sık rastlanılan geçici yan etkilerdir.

Precore mutant vakalar: Bu mutant virüsün dominant olduğu vakalar gerçekte replikatif fazda (HBV-DNA+) olmalarına rağmen HBeAg sekrete edemediklerinden serum HBeAg sonuçları negatiftir. Akdeniz bölgesi ve ülkemizde rastlanılan bir mutasyon olması nedeniyle önemlidir. Bu hastalar tedavi edilmelidir ancak tedavi sonuçları hakkında çelişkili bildirimler vardır. Bazılarına göre vakalarda HBeAg sekresyonu olmadığından spontan veya IFN ile oluşan immün yanıt zayıftır ve tedaviye klasik vakalardan daha az cevap verirler veya verseler bile sık ve erken nüks ederler. Bundan dolayı bazı gruplar IFN tedavisinin 12 ay gibi uzun bir devam etmesini savunmaktadırlar ancak henüz bu konuda fikir birliği yoktur. Diğer taraftan bir başka çalışmada ise 6 aylık tedavi ile HBV-DNA'nın %53 oranında kaybolduğu ve bunun 18 ay gibi orta derecede uzun sayılabilecek bir kontrol döneminde aynen devam ettiği şeklinde daha iyi sonuçlar da bildirilmiştir (17). Bütün precore mutant vakalar ile yapılan çalışmalarda cevap parametresi olarak daha çok HBV-DNA bakıldığından ve bu parametrede en kolay dalgalanabilen değer olduğundan sonuçların çelişkili bir şekilde yorumlanabileceği unutulmamalıdır. Bu grup hastalarda immün histokimyasal tetkikte dokudan HBcAg'nin kaybolması en stabil parametredir.

Ağır karaciğer yetmezliği olan vakalar: Klinik olarak belirgin siroz geliştiği anda genellikle aktif viral replikasyon çok yavaşlamış veya durmuştur ve bundan dolayı bu noktaya yönelik tedavi gereksizdir. Ancak bir grup vakada siroz ile birlikte aktif viral replikasyon olabilir. Hikayesinde assit, hepatik ansefalopati, varis kanaması, bilirubin (>4

mg/dL) yüksekliği gibi problemleri olan sirotik hastalarda çok dikkatli olmak gerekir. Bunlar içinde Child C grubundaki bir vaka dan IFN ile cevap beklemek çok iyimserlik olur. Ancak daha hafif (Child A ve B) vakalarda tedaviye cevap (%35) tarif edilmiştir (18). Bu vakalarda viral replikasyonun durmasına paralel karaciğer yetmezliği klinik tablosuda düzelmiştir. Bu hasta grubundaki IFN tedavisi büyük merkezlerde (ağır vakalara alışkın ve tercihan transplantasyon üniteleri bulunan) yapılmalıdır ve ağır komplikasyonların olabileceği bilinmelidir. Bunlar içinde ciddi infeksiyonlar ve karaciğer yetmezliği ön plandadır. Ayrıca IFN tedavisinin ilk haftalarında karaciğer yetmezliği tablosunun daha da kötüleşebileceği (IFN ile artan immün hepatosit hasarından dolayı) akılda tutulmalıdır. Bu hastalara 1 MU/gün, haftada 3 kere dozunda başlamalı ve tolere ediyorsa her iki haftada bir 1 MU/gün doz arttırılarak 3MU/gün haftada 3 kereye kadar çıkılarak devam edilmelidir. Takipler 15 günlük aralar ile olmalıdır.

Delta hepatiti olan vakalar: Delta hepatitinin tabloya eklendiği hastalarda prognoz daha kötüdür. IFN tedavisine cevap genellikle çok daha az kabul edilirken sık ve belkide tama yakın nüksler tarif edilmiştir. Tablonun bu şekilde negatif yönde etkilenmesinde olaya ikinci bir virüsün katılması yanında bu hastaların genellikle ilaç bağımlısı, uyumsuz ve anti-HIV pozitif hastalardan oluşmasının da rolü vardır. Ayrıca ilk çalışmalarda kullanılan IFN dozunun düşük (3 MU/gün/haftada 3 kere) ve tedavi süresinin kısa (4-6 ay) olmasında sonuçları etkilemiş olabilir. Bu gün için uygulanması gereken doz 9-10 MU/gün/haftada 3 kere ve en aşağı 12 ay süreyle olmalıdır. Optimum tedavi süresi ve dozu tam bilinmemekle beraber 6. ayın sonunda HDV-RNA seviyeleri kaybolan ve biyokimyasal cevap veren vakalarda takip altında ikinci 6 ayda doz azaltılarak devam edilebilir. Bu dozlarda yapılan bir çalışmada hastaların %50 kadarında serumda HDV-RNA kaybolmuş ve ALT normale inmiştir (19). Tedaviye cevap verenlerin ise ancak yarısı 4 yıllık takiplerde nüks etmeden kalabilmışlerdir. Bu vakaların hepsinde histolojik düzelme de görülmüştür.

İmmün yetmezliği olan vakalar: Bu grup içinde onkoloji, renal diyaliz, solid organ transplantasyonu vakaları ve anti-HIV pozitif olan hastalar girer. Bu grup hastaların ortak noktaları yüksek seviyede viral replikasyon ve azalmış immün cevaptır. Bu arada zeminde yatan hastalıktan dolayı belki KH-B den değilde başka sebepten morbidite ve mortalite olacaktır yani *KH-B açısından hastaları tedavi etmenin klinik avantajı varmı?* sorusu ortadadır. Birçok vakanın primer hastalığından dolayı beklenen yaşam süresi 5 yıldan kısa ise bu hastalara IFN tedavisi yükünü (ekonomik ve yan etkiler açısından) eklemenin faydalı olup olmadığı tartışılabilir. Ayrıca IFN nun immün modulator etkilerinin oluşmadığı bu vakalarda paralel olarak etkisi de yoktur.

Kronik hepatit-B sonucu siroz ve arkasından karaciğer transplantasyonu olan vakalarda ilk yıl içinde hepatit B nin tekrar ortaya çıkması neredeyse kaçınılmazdır. Bu durum devamlı yüksek doz spesifik immün globulin (HBIG) uygulaması ile bir ölçüye kadar geçiktirilebilir. Transplante karaciğerde nüks olması halinde IFN denenmiş ancak başarılı olmamıştır (20). Diğer yandan IFN sonucu hücre yüzeyinde aktive olan HLA antijenleri ise rejeksiyonu davet edebilir. Bu gün için en ideal yaklaşım transplantasyon öncesi (1-3 ay) Lamivudine başlamak ve HBV-DNA seviyelerini ölçülemeyecek sınıra indirdikten sonra transplantasyonu yapıp tedaviye HBIG eklemek ve lamivudine devam etmektir. Gerçektende sınırlı sayıda vakada bu yöntem etkili bir şekilde denenmiştir (21).

IFN tedavisine cevap vermiyen vakalar:

IFN tedavisi altında ve ilk 6 ayın sonunda serum HBV-DNA düzeyleri kaybolmayan vakalarda (tüm IFN verilen vakaların %60 kadarı) bazen ALT seviyeleri normale yaklaşabilir ancak bir süre sonra tekrar hastalık progresyon gösterir. Bu vakalarda tekrar IFN kullanmak uygun değildir (22). IFN dışında birçok ilaç (IFN-gamma, adenine arabinoside, prednisone, interleukin 2, thymosin, GM-CSF) tek başına veya IFN ile kombine (additif bir etki beklenirken daha az başarı elde edilmiş) bir şekilde KH-B tedavisinde uygulanmıştır ancak

etkinlikleri gösterilememiştir. Tedavi sırasında başarı elde edilemeyen hastalara "prednisone priming" uygulamasının başarılı olacağı bir merkezden bildirilmiştir (23). Buna göre IFN tedavisinin 4. veya 6. ayında başarısız olan bir vakaya IFN kesilerek 2 hafta 60 mg, 2 hafta 40 mg ve 2 hafta 20 mg prednisone/gün verilir ve 2 hafta ilaçsız aradan sonra tekrar IFN başlanır. Cevapsız vakalar için başka bir alternatif ise hastalara izlemek ve tedaviye daha uygun döneme geldiklerinde (HBV-DNA düşük, ALT yüksek iken) tekrar IFN vermek olabilir. Bazı gruplar ise ilk 4 ayda cevapsızlık halinde ikinci bir 4 ay IFN tedavisini önermektedir. Ancak verilen bu son 3 seçenek için çok sayıda hastada kontrollü çalışmalar olmadığından dikkatle yorumlanmalı ve uygulanmalıdır. Bugün için bu ilaçlar dışında nükleozid analogları ile çalışmalar ümit verici bir şekilde devam etmektedir ve bu grup hastalarda tek başına veya IFN ile kombine bir şekilde uygulanmalıdır.

2. NÜKLEOZİD ANALOGLARI İLE TEDAVİ

Viral infeksiyonlardan bir çoğu nükleozid analogları (NA) ile etkili bir şekilde tedavi edilmektedir. Bunlardan herpes, cytomegalovirus ve HIV virusu ile olanlar ilk plandadır. Birinci jenerasyon NA içinde Vidarabine (ARA-A), acyclovir, Ganciclovir, Zidovudine (AZT), Ribavirin, Didanosine (ddI) ve Zalcitabine (ddC) vardır. Bunlar ile KH-B de tedavi birçok sebeplerden dolayı (viral replikasyonu baskılamadaki yetersizlik, toksisite veya uygulama zorluğu) klinik aşamada başarılı olmamıştır. İkinci jenerasyon NA içinde ise *Fialuridine* (FIAU), *Famciclovir* ve *Lamivudine* (3TC) vardır.

Replikasyon stratejilerinde "reverse transcriptase" kullanan virüslere karşı ilaç çalışmaları uygun doku kültürü sistemleri oluşturulmasından sonra hızlanmıştır. İnsan karaciğer tümör hücrelerinden elde edilen Hep G2 hücreleri HBV-DNA ile infekte edildiklerinde infeksiyöz HBV oluşturabilmeleri ve viral replikasyon siklusunun çalışabilmesi sayesinde "reverse transcriptase" inhibitörleri ile araştırmalar artmıştır.

Bu grup içinden ilk (1980) çalışılan *Fialuridine*

ne'dir. Önce HIV ve HBV koinfeksiyonu olan hastalarda 10 günlük etkinliği başarı (HBV-DNA'nın hızla kaybolması) ile gösterilmiştir. Daha sonra sadece KH-B olan 24 hastada 28 gün kullanılmış (0.1-0.25mg FIAU/kg/gün) ve etkili ve zararsız olduğu yayınlanmıştır. Hemen sonra aynı hastalara 6 aylık tedavi protokolüne geçilmiş ancak tedavinin 3. ayında hastalarda toksik bir tablonun oluşmaya başlaması ve 5 hastanın ölümü ile bu protokol durdurulmuştur (24). Bu toksik tabloda klinik aşırı halsizlik ve bulantı (tedaviye dirençli), kilo kaybı, nöropati ve yaygın kas ağrısı idi. Patolojik bulgular ise pankreatit, karaciğer yetmezliği, miyopati, laktik asidoz, periferik nöropati şeklindeydi. Kümülatif doz olarak 500mg a ulaşan 9 hastadan 7 tanesinde bu tablo oluştu, tedavi kesilmesine rağmen devam etti ve karaciğer transplantasyonu da dahil tüm çabalara rağmen 5 tanesi kaybedildi. Olayın durdurulmamasının sebebi FIAU nun mitokondri fonksiyonlarını bozması idi. "Memeli DNA polimeraze gamma" mitokondri içindeki DNA replikasyonu için gerekli bir enzimdir ve bunun FIAU tarafından inhibe edildiğinin gösterilmesi ile sorun geç olarak anlaşılmıştır. 1990 nın ilk yarısında NIH kontrolünde ABD de gelişen bu durum yeni NA lar ile yapılan çalışmalarda faz II-III çalışmalarının önemini ve ne kadar dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Diğer NA'ları ile oluşabilecek bu klinik tabloda en önemli sorun probleminin ne kadar uzun ilaç kullanıldıktan sonra ve ne şiddetle çıkacağıdır (25) .

Acyclic guanine türevi olan *Famciclovir*, penciclovirin oral alınan formudur. Herpes simplex virüsünün aktivitesini bloke ettiği gibi "duck hepatitis B virus" replikasyonunu da bloke eder. İnsanlarda karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit-B virus replikasyonunu durdurmakta başarılı sonuçlar elde edilmiştir ve yan etkileri azdır. İnsanlarda uzun vadeli ve çok sayıda grupları ilgilendiren çalışmalar henüz yoktur.

Cytidine nucleoside türevi olan *Lamivudine* ise en çok incelenen ve yan etkisi en az olan NA'dır. HIV virüsünün inhibisyonuna sebep olduğu için bu hastalarda kullanılırken HBV

Tablo 4. İnterferon tedavisi için iklasik Kronik hepatit-C vakaları seçimi

- 6 aydan daha fazla devam eden dokümanite edilmiş, klinik açıdan stabil kronik hepatit-C.
- Serum viral replikasyon parametrelerinin varlığı (Anti-HCV-II +, ve/veya HCV-RNA pozitif)
- Yüksek serum ALT (normal değerlerin üst sınırından en aşağı 1.5 kat yüksek, 10 kattan düşük)
- Ek hastalık veya immün yetmezlik halinin olmaması.
- IFN tedavisi açısından kontrendike durum olmaması (Hepatit-B ile ilgili bölüme bakınız).

koinfeksiyonu olan hastaların da viral replikasyonunu durdurduğunun fark edilmesi ile KH-B çalışmaları içine girmiştir. 1995 yılında ABD de HIV pozitif hastaların tedavisi için lisans (Epivir 150mg tab veya solüsyon) almıştır. Bu güne kadar 1900 kadar HIV pozitif hastada en aşağı 2 yıl boyunca emniyetli bir şekilde kullanılırken 1000 e yakın KH-B hastasında faz III çalışmalar devam etmektedir. Bundan dolayı Lamivudine ile birçok klinik çalışmalar yapılmış olup en fazla incelenen NA olması ve yakın zamanda KH-B için lisans alması beklendiğinden daha detaylı bilgi verilecektir.

2a: Lamivudine nin temel etki mekanizmaları ve toksisitesi

In vitro çalışmalarda "hepatitis B virus" (HBV) ve "duck hepatitis B virus" (DHBV) replikasyonunu çok kuvvetli bloke ettiği gösterilmiştir. In vivo olarak HBV ile enfekte şempanze ve DHBV ile enfekte ördeklerde de 1 aylık kısa bir tedavi ile bile etkili olup çok az toksisite göstermektedir, ancak tedavinin kesilmesi ile viral DNA eski haline döner. Oral iyi emilir (passif difüzyon), hücre içine alındıktan sonra trifosfat haline döndürülerek aktive olur ve hücre içinde yarı ömrü 17-19 saattir. Vücutta her dokuya rahatlıkla diffüze eder ancak sinir sistemine geçişi sınırlıdır. %70 hiç metabolize olmadan renal yol ile atıldığından renal hastalıklarda doz ayarlaması gerekir. 12 yaş altındaki çocuklarda emilimi azdır, daha hızlı olarak renal yoldan atılır bu durumda yine doz ayarlaması gerekir. Bu yaşta çocuklarda pankreatitis yan etkisi adütlere göre siktir. Temel etkisini viral rep-

Tablo 5. Kronik hepatit-C de interferon tedavisine iyi cevap veren hastaların özellikleri

Kişiyeye özgü faktörler

- 45 yaştan küçük ve hastalık hikayesi yeni (<5 yıl) vakalar.
- Kadın hastalar.
- Obez olmayanlar.
- İmmün yetmezlik,alkol alımı veya diğer virüsler (HIV, HBV ile ko-infeksiyon olmayanlar.
- ALT si orta derecede yüksek, GGT si normal olanlar.
- Histopatolojik olarak siroz olmayan ve inflamatuvar aktivite skoru düşük olanlar.
- Karaciğer demiri yüksek olmayanlar.

Virusa özgü faktörler

- Serum HCV-RNA seviyesi tedavi öncesi düşük olanlar.
- Genotip 2 ve 3 bulduranlar (Türkiyedeki hastalarında daha çok Tip 1b bulunur).
- Birden fazla virüs popülasyonu bulundurmayanlar.

likasyon için gerekli bir enzim olan **"reverse transcriptase"** aktivitesini bloke ederek gösterir. Bu etkisini gösterdiği dozlarda ve bunun 100 katı yüksek dozlarda bile hücrede bulunan doğal nükleozidler, özellikle ATP için bir etki oluşturmaz. DNA polimeraz-a (DNA replikasyonundan sorumludur), DNA polimeraz-b (DNA tamir işinden sorumludur) ve DNA polimeraz-g (mitokondri DNA'sı aktivitesinden sorumludur) üzerine çok zayıf inhibitör etki gösterir ve bundan dolayı FIAU da olduğu gibi kronik mitokondri hasarı beklenmemektedir (26). Hayvan toksikolojik çalışmalarında antijenik, teratojenik, genotoksik ve karsinojenik bulunmamıştır. Bütün bunlara rağmen mitokondri fonksiyonlarının çok geniş rezerve kapasitesi akılda tutulacak olursa 2 yılın üzerinde devamlı kullanılması halinde ne gibi yan etkilerin çıkacağı bilinmemektedir.

2b: Kronik hepatit-B de Lamivudine ile ilgili klinik çalışmalar

Bu güne kadar 6 uygun doz bulma çalışması ve 1 lamivudine ile IFN etkileşim çalışması tamamlanmıştır. 11 yeni çalışma (5 tanesi karaciğer transplantı olan hastalarda) ise halen devam etmektedir. 5 -600 mg Lamivudine/gün arasındaki dozlar incelenmiş olup 100mg/gün ile HBV-DNA'de %95'den fazla

inhibisyon elde edilmiş, dozu daha fazla artırmanın ek bir yararı bulunmamıştır. Bu etkiye birinci ayın sonunda hastaların %40'nda ulaşmak mümkündür ve izlenen bu süre içinde yan etki gözlenmemiştir (27). Abbott hibridizasyon tekniği ile yapılan HBV-DNA ölçümlerinin hassasiyeti 5,000,000 genom/ml olduğundan daha uzun vadeli çalışmalarda PCR tekniği (hassasiyeti 1000 genom/ml) ile HBV-DNA aranmıştır. 6 aylık Lamivudine çalışmalarında (HIV ve HBV ko-infeksiyonu olan vakalarda) tedavinin 20 haftasından sonra PCR ile HBV-DNA tesbit edilemeyecek düzeylere inmiştir (28). Bu 6 aylık çalışmalarda da Lamivudine ait ciddi yan etki görülmemiştir. Ancak bütün çalışmaların ortak noktası tedavi kesildikten sonra (4.haftada) tekrar HBV-DNA'nın serumda belirmesidir. Bunun en önemli sebebi ise enfekte hepatosit içinde ilaç etkisine dayanıklı, yarı ömrü aylar seviyesinde uzun olan, viral orijinli cccDNA'nın bulunmasıdır. Bunun eradike edilmesi için ilacın ne süre ile verilmesi gerektiği ise bilinmemekle beraber 2-5 yıl gibi bir süre tahmin edilmektedir. Ancak şu ana kadar iyi görülen nokta hastaların ilacı aldığı süre içinde HBV-DNA'nın tekrar ortaya (breakthrough) çıkmamasıdır. Yine ümit verici bir nokta hastaların HBeAg seviyelerinin düşmesi (bazı çalışmalarda kaybolması ve serokonversiyon) ve neredeyse %70 hastada ALT nin normale inmesidir. Bu ilk bulgular ilacın emniyeti ile birleşince tedavi potansiyeli yüksek bir ilaç olacağını göstermektedir. Ayrıca bu ilaç rahatlıkla IFN ile kombine edilebilmekte ve toksisitesi artmamaktadır, etkinliğinin ise artacağı tahmin edilmektedir.

3. KRONİK HEPATİT B'DE DİĞER DENEYSEL TEDAVİLER

Bu tedavi seçeneklerin henüz deneysel aşamada olup yakın gelecekte kullanılacak ilaçlar değildir. Bundan dolayı sadece bilgi için adları verilecektir.

3a: Anti-sense oligonucleotides

3b: Ribozymes

3c: Tedavide özel Hepatit-B aşılıarı

3d: Anti-HBs pozitif hastalardan kemik iliği

transplantasyonu veya uygun T hücre nakli.
3e: Protease inhibitörleri

KRONİK HEPATİT-C'DE TEDAVİ

1. İNTERFERON TEDAVİSİ

1a: Genel değerlendirme

İnterferon-alfa'nın bilinen anti-viral ve immünomodülatör etkilerinden dolayı bugün için KH-C tedavisinde ilk seçenektir. Klasik vakaların tedavisinde 3 MU/gün, haftada 3 kere, 6 ay süre ile uygulandığında tedaviye cevap (ALT nin normale düşmesi) %38 iken tedavi almayanlarda %4 kadardır (29). Bu biyokimyasal cevabı veren hastalarda histopatolojik olarak belirgin iyilik görülür. Diğer çok merkezli randomize çalışmaların meta-analizleride benzer sonuçları verir. Tedavisiz vakalarda spontan ALT normalizasyonu 6 aylık takiplerde %0-6.6 (ortalama %2.6) arasında değişirken yukardaki dozlarda tedavi alanlarda %35-73 (ortalama %41.5) arasında değişmektedir. Bu sonuçlar ile IFN-alfa-2b şubat 1991 de ABD de KH-C tedavisi ile lisans alır. Duyarlı hastalarda genellikle tedavinin ilk 1-2. aylarında HCV-RNA serumdan kaybolur daha sonrada ALT normal sınırlara düşer (30). Bu biyokimyasal ve virolojik cevabın olduğu vakalarda histolojik iyilik, karaciğer fonksiyonlarında düzelme (antipyrine testinde), fibrogenesis işaretelerinde (transforming growth factor beta-1, procollagen III mRNA, serum procollagen III peptid) normale dönme gözlenir. Bütün bu iyiliklere rağmen tedaviye cevap vermiş gibi görülen vakalarda tedavi kesildikten sonra en az %50 sinde nüks görülür, yani ilk tedavide kalıcı başarılı olması ihtimali %25 kadardır. IFN nun tekrar başlanması ile genellikle tekrar bir cevap alınır. Bu nükslerin önlenmesi için ikinci bir seçenek ise tedavinin 6. ayda kesilmesi ve 12. aya kadar idame edilmesidir.

Yukarda belirtilen dozda IFN tedavisi verilen hastaların %60 kadarında ise hiç cevap olmaz. Bunlarda cevapsızlık olacağı daha tedavinin ilk 3 ayında ALT nin ve HCV-RNA'nın normale inmemesi ile kendini önceden belli eder. Bu hastalarda IFN dozunun arttırılma-

sı sadece yan etkilerin artması ile sonuçlanır. Bu grupta en iyi işlem tedavinin kesilmesidir (31).

Bazı vakalarda ise önceleri bir cevap varken tedavinin sonlarına doğru tekrar ALT ve HCV-RNA yükselir. Bu durum IFN a dirençli suşların çıkmasından olabileceği gibi IFN ile ortaya çıkan bir otoimmün reaksiyon da olabilir. Bazıların göre bundan "nötralizan IFN antikoru" sorumludur. Bu antikoru- nın çıkma ihtimalleri IFN-alfa-2a da %20.1, IFN-alfa-2b da %6.9 ve lymphoblastoid IFN da %1.2 dir ve mevcudiyetleri durumunda lymphoblastoid IFN'a geçilerek başarı elde edilebilir (32).

Bu sonuçların IFN ile daha fazla iyileştirilmesi mümkün müdür? Bir seçenek başlangıç dozunun arttırılması, diğeri ise tedavi süresinin uzatılması olup henüz bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Bir çalışmada 6 aylık klasik tedaviyi tamamlamış vakalar 3 alt gruba ayrılırlar. Birinci alt grup 12 ay aynı dozda IFN almaya devam ederken ikinci alt grup azaltılmış dozda (1 MU/gün, haftada 3 kere) 12 ay daha tedavi alır. Üçüncü alt grup ise tedavisiz kontrol grubu olarak izlenir. Hastalar tedaviden sonra 19-42 ay izlenirler. Grup 1'de takipte kalıcı ALT normalizasyonu %22.3 iken grup 2 de %9.9 ve grup 3 de %8.1 dir. Kalıcı HCV-RNA kaybolması grup 1 de %65, grup 2 de %27 ve grup 3 de %31 dir. Histolojik aktivite düzelmesi grup 1 de %69 iken grup 2 de %37, grup 3 de %38 dir. Bütün bunlar sonuç olarak grup 1 in yani aynı dozda tedaviye 1 yıl daha devam edilenlerin belirgin olarak daha fazla faydalandıklarını göstermektedir (33). Başlangıç dozunun yüksek (6 MU/gün, haftada 3 kere) tutulduğu ve daha sonra ALT seviyelerine göre titre edildiği ve toplam 1 yıl IFN verilen bir çalışmada ise %50 ye yakın kalıcı cevap alınmıştır ki bu beklenenin üzerinde iyi bir sonuçtur (34).

Sonuç olarak doğal seyri çok yavaş ve birçok faktörden etkilenen bir hastalıkta IFN ile optimum tedaviyi aramakta olduğumuz ortaya çıkıyor. Bu güne kadar toplanan bilgiler ışığında en faydalı ve en az zararlı protokol 3 MU/gün, haftada 3 kez ve 1 yıl aralıksız tedavi gibi görülmektedir. Bazı riskli (IFN

tedavisine cevap şansı az vakalar) olabilecek hastalarda ilk dozlar yüksek başlanabilir.

1b: Kronik hepatit-C de interferon tedavisine hasta seçimi

Yukarda bahsedilen sonuçlar klasik kronik hepatit-C vakaları için geçerli olup komplike vakalarda daha düşük sonuçlar elde edilmektedir. Tablo 4'de bu özellikler verilmiştir.

Bu noktaya kadar dikkat edilmesi gereken özellikle anti-HCV pozitifliğinin yalancı olmasıdır. Şüpheli durumlarda bu RIBA-II ile konfirme edilmelidir. Her vakada HCV-RNA pozitifliği olmayabilir. RT-PCR yöntemi ile arandığında 500-1000 genome/ml e kadar viral RNA tesbit edilebilir ancak birçok vakada bu seviyenin altında düşük viral yük olabilir. Yine RT-PCR'ın yalancı pozitif çıkabileceği ve laboratuvarlar arası farklı sonuçlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Bunun yerine daha basit, daha az hata yapılan ve kantitatif bir yöntem olarak 'signal amplification' (branched DNA chain amplification assay) metodu kullanılabilir. Tek dez avantajı 48,000 genom/ml ye kadar duyarlı olmasıdır (RT-PCR dan en aşağı 50 kez az hassas).

Bu şekilde kronik hepatitin HCV'ye bağlı olduğu dokümanate edildikten sonra karaciğer biyopsisi ile hastalığın şiddeti anlaşılır. Yakın zamana kadar histopatolojik olarak orta veya ağır kronik hepatitis tesbit edilen vakalar siroz riski fazla olduğundan tedaviye alınmıyordu (35). Ancak bazı yayınlarda hafif histolojik hasarı olan vakaların (daha önceden IFN protokollerine alınmayan grup) IFN tedavisine %70'e yakın ilk yanıt verdikleri ve en aşağı %30 unda hastalığın eradike edildiği bildirilmiştir (36). Ayrıca birçok araştırmacı siroz gelişmiş vakalarda IFN nun etki şansının düşük olacağını bildiğinden tedavi vermezler. Ancak bu ilerlemiş hastalarda terminal karaciğer yetmezliğine gidiş riski yüksektir (%25) ve tedavi verilmelidir.

Bilindiği gibi her hastada aynı sonuç elde etmek mümkün değildir ve bazı hastalarda daha iyi cevap elde edilir. Bu birçok faktöre bağlıdır ve Tablo 5'te özetlenmiştir.

Bütün bu parametrelerden hangisinin ağırlı-

ğı en fazla ve birbirinden bağımsızdır sorusunun cevabı pek bilinmemekle beraber viral faktörlerin ön planda olduğu düşünülmektedir. Bunlar içinde genotip hem ilk cevapta hemde kalıcı cevapta önemli olan bir bağımsız parametredir. Genotip 1'de ilk cevap şansı %30 iken genotip 2 ve 3'de %60-70 dir. Kalıcı cevap ise Genotip 1'de %10 iken genotip 2 ve 3'te %30'dur (37). Tedavi öncesi düşük HCV-RNA nın ise ilk tedaviye verilecek başarılı cevaba etkisi yoktur ancak düşük nüskün bir habercisidir (38). Yukarda belirtilen birçok iyi faktörü aynı anda toplamış hastaları günlük hayatta bulmak zordur. Ayrıca bunlar tüm KH-C popülasyonunun küçük bir kısmını oluştururlar ve tedavisiz doğal seyirleride iyidir. Bunlara IFN verilirse iyi cevap elde edilecektir. Ancak bazılarında göre belki de tedaviye bile ihtiyaçları yoktur. Bu sorunların cevapları bu gün için açık değildir. Ayrıca maaliyet ve kazanç analizlerine göre bu hastaları ne kadar erken yaklayıp tedavi edersek o kadar faydalı olduğumuz da bilinmektedir. Dikkat edilmesi gereken faktörlerden teki ise hastanın yaşıdır. 60 yaşın üstünde yeni tesbit edilmiş ve siroz komplikasyonu olmayan bir vakanın tedavi edilip edilmemesi tartışılabilir çünkü doğal seyrini izlemesi halinde bu hasta kronik hepatit-C dışı sebeplerden dolayı vefat edecektir.

1c: Kronik hepatit-C tedavisinde klasik olmayan vakaların tedavisi

Bazı istisnalar dışında bu gruba giren hastalarda genellikle IFN tedavisi klasik vakalarda olduğu gibi uygulanır. Klasik vakalara göre yan etkiler daha fazla iken kalıcı cevap oranı daha azdır.

İmmünosupresif vakalar: IFN uygulanmasından sakınca yoktur. İmmünosupresif bir ilaç alanlarda mümkünse ilaç kesilmelidir. Yan etkiler açısından daha dikkatli olunmalıdır. Anti-HIV pozitif vakalarda IFN verilmesi uygundur ve genellikle bu tedavideki başarıyı etkilemez ancak AIDS sendromu tabloya eklenmiş ve CD4 sayıları düşmüş (<400) ise survive AIDS den dolayı belirgin kısalmır.

Sirotik vakalar: IFN (düşük dozda) uygulanmasında sakınca yoktur ancak kalıcı başarı

şansı düşüktür ve hastanın yaşı 60 dan fazla ise uygulama tartışmalıdır. Kompense vakalarda bilinen yan etkiler açısından sık takip gerekir ve prensipleri KH-B ile ilgili bölümde bahsedilmiştir. Dekompense vakalarda uygulama araştırma protokolleri dışında ve büyük merkezler dışında yapılmamalıdır.

Hepatit-C ye bağlı karaciğer dışı komplikasyonların varlığı: "Essential mixed cryoglobulinemia" ve "membrano-proliferative glomerulonephritis" de kullanılması tavsiye edilir ve hem hepatit hemde bu komplikasyonların tedavisi açısından etkilidir (39).

Çocuk vakalar: Bu sahada fazla bilgi birikimi yoktur. Yapılan 6 çalışmada 3-5 MU/m²/gün, haftada 3 kere, 6-12 ay gibi dozlar kullanılmıştır. Hasta yaşı dışında tedaviye dahil edilme kriterleri adult vakalar ile aynıdır. 12 ay sonunda cevap (ALT normalizasyonu ve HCV-RNA serumdan kaybı) %36-92 arasında olup 24 ay sonraki kalıcı cevap ise %45-67 arasındadır. Tedaviye cevap verenlerde ise histolojik aktivitede düzelme görülmüştür. Yan etkiler ise genellikle adult vakalardan daha azdır.

Hepatit C virüsüne bağlı siroz için karaciğer transplantasyonu olan vakalar: Post-transplant dönem bunlarda hepatit-B ye göre çok daha yavaş ve problemsiz geçer. Ancak post-transplant dönemde tekrar HCV ile infekte olanlar ve olmayanların survive leri karşılaştırıldığında ilk 1. yılda farklılık yok iken 2. ve 3. yıllarda survive infekte olmıyanlara göre %14 kadar azalır. Bu hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda fikir birliği henüz yoktur.

ALT normal, hafif hepatiti olan ancak HCV-RNA'sı pozitif vakalar: Tedavi verilmesi açısından bu konuda fikir birliği yok iken genel eğilim tedavi vermeme yönündedir. Ancak kişinin mesleği dolayısıyla HCV yi bulaştırma riski varsa bu riski azaltmak için tedavi verilmesi kabul edilebilir.

HBV ile koinfeksiyon: İki virüs aynı anda varsa biri diğerinin replikasyonunu baskılar. HCV genellikle (%70) bu vakalarda HBV replikasyonunu baskımlarken tersi daha az olur (%30). HBV replikasyonun ön planda olan

vakalarda karaciğer hasarı daha fazladır. IFN alfa'nın etkinliği daha çok izole hepatit-C vakalarındaki kadardır.

Kronik hepatit-C ve Otoimmün hepatit: Otoimmün hepatiti olan hastaların %5 kadarında anti-HCV pozitifliği vardır fakat bu yalancı müsbetliktir. Diğer taraftan kronik hepatit-C vakalarının %10 kadarında ise otoantikorlar serumda bulunur fakat bunlar da otoimmün hastalık yoktur. Problem gerçekte otoimmün hepatiti olan bir kişiye yanlışlıkla kronik hepatit-C tanısı koyulması ile başlar. Bu hatayı yapmamak için bir yandan hepatit-C tanısı diğer laboratuvar testleri (RIBA-II, HCV-RNA, dokuda immün peroksidase ile HCV antijenlerinin gösterilmesi) ile desteklenirken, otoimmün hepatite ait klinik özellikler ve laboratuvar testleri dikkat ile incelenmelidir. Tip-1 otoimmün hepatit (ANA>1:160 ve SMA:+) nadiren HCV ile birliktelik gösterir. Steroid tedavisine iyi cevap verirken IFN ile hepatit ağırlaşır. Ancak hem HCV-RNA pozitif hemde düşük titrede antikorları bulunan hastalar gerçek otoimmün hepatit değildirler ve IFN bunlarda etkilidir. Tip-2 iki otoimmün hepatit (anti-LKM-1 pozitif) ise yine steroidlere iyi cevap verir ve IFN dan kötü etkilenir. Bunlarda anti-HCV yalancı pozitifliği sıktır. Ancak gerçek kronik hepatit-C de anti-LKM-1 pozitifliği azdır ve bunlar daha çok düşük titrede antikor bulundurlar, erkekler ve HCV-RNA da pozitifdir. İşte bu grup IFN tedavisinden yararlanır.

Akut C hepatiti: Post-transfüzyon akut hepatitis-C genellikle tesbit edilebilen bir klinik tablodur. Bu durumda iki seçenek vardır. Birincisi doğal seyrine bırakıp izlemektir. Ancak birçoklarına göre akut C hepatiti çok yüksek oranda kronikleşir ve tedavi edilmelidir (40). Bu şekilde tedavi verilen vakalar prospektif olarak izlendiğinde, 1 yıl sonundaki kontrollerde ALT normalizasyon oranları tedavi alanlarda %50-64 iken kontrol vakalarında %11-37 bulunmuştur. Ancak bu vakaları pratikte yakalamak çok zordur çünkü çoğunda transfüzyon hikayesi yoktur. Belki de yakalanmış akut vakaları ilk 2-3 ay izlemek ve bu süre sonunda ALT si normale inmeyenlere tedavi vermek daha uygun olacaktır.

tır. Ayrıca akut hepatit döneminde özellikle ALT seviyelerin normalin üst sınırını 10 katından fazla geçen vakalarda IFN uygulanması halinde birçok komplikasyon olabileceğide unutulmamalıdır.

2. KRONİK HEPATİT-C'DE İNTERFERON + RİBAVİRİN

Guanosine analogu olan ve oral alınabilen ribavirin birçok RNA ve DNA virüslerinde antiviral etkiye sahiptir. Yan etkileri (karın ağrısı, hemoliz, hiperürisemi) az olup kullanımının kesilmesini gerektirmez. Birçok çalışmada sınırlı sayıda hastada IFN ile birlikte veya tek başına KH-C'de kullanılmıştır. Klasik IFN dozuna ek olarak 1000-1200mg/gün verildiğinde (toplam 6 ay) serum ALT'de belirgin azalma (muhtemelen CD4 üzerinden immün baskılanma), serum HCV-RNA'da %40 azalma ve histolojide düzelme tesbit edilmiştir (41). Bir çalışmada IFN-beta ile ribavirinin sinerjistik etkisinden bahsedilmiştir ve bunlarda ilk cevap verme yüzdeleri ve kalıcı cevap yüzdeleri IFN monoterapisinden yüksek rapor edilmiştir (42). Bazı çalışmalarda HCV-

RNA seviyelerinde de azalma gösterdiği belirtilmiş ise büyük serilerde bu etki izlenmemiştir. Çok merkezli ve kontrollü bir çalışmada tek başına verildiğinde ALT nin normale düşme yüzdesi 6 aylık tedavi sonunda %29 iken plasebo alanlarda %0 bulunmuştur (43). Aynı çalışmada tedavi kesilmesinden sonraki 6 ay içinde ALT seviyeleri düşen hastaların hepsinde ALT tekrar yükselirken hiçbir hastada HCV-RNA seviyeleri müsbet yönde etkilenmemiştir ve sonuçta tek başına kullanımının KH-C de uygun olmayacağı sonucuna varılmıştır. Bugün için ribavirin ancak IFN monoterapisine cevap vermemiş vakalarda IFN ile kombine edilerek kullanılabilir (44).

Kronik hepatit-C tedavisinde bunlar dışında IFN ile birlikte ursodeoxycholic acid, indomethacin, n-acetylcysteine, silymarin ve flebotomi denenmiş ve sinerjistik etki gösterdikleri ifade edilmiştir ancak bu etkileri yeni çalışmalar ile gösterilememiştir. İleride IFN ile birlikte viral enzim (protease, helicase, polymerase) inhibitörleri ile çalışmalar olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Perillo RP, Schiff ER, Davis GL et al. A randomized controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323:295-301.
2. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312-23.
3. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839-43.
4. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost effectiveness of interferon alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995; 122:664-675.
5. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long term remission of chronic Hepatitis B after Alpha-Interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114:629-634.
6. Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-1427.
7. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991; 100:182-88.
8. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis e antigen. *Hepatology* 1989; 10:198-202.
9. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9:273-277.
10. Mayet WJ, Hess G, Gerken G et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1989; 10:24-28.
11. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Antiviral therapy of viral hepatitis. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC. *Antiviral agents and viral diseases of man*. 3rd Ed. New York: Raven Press, 1990:415-459.
12. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patient with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10:761-3.
13. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111:479-483.
14. Lok ASF, Wu PC, Lai CL, Lau JYN, Leung EKY, Chung HT. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992; 102:2091-2097.
15. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J, et al. Prospective randomized controlled trial of interferon-alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 13:1305-1039.
16. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G et al. Hepatitis B unable to secrete a antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 105:845-50.
17. Fattovich G, Farci P, Rugge M et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15:584-9.

18. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alpha for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104:1116-1121.
19. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
20. Wright HI, Gavalier JS, Van Thiel DH. Preliminary experience with alpha-2b interferon therapy of viral hepatitis in liver allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53:121-24.
21. Grellier L, Brown D, McPhillips P, Burroughs A, Rolles K, Dusheiko G. Lamivudine prophylaxis: a new strategy for prevention of reinfection in liver transplantation for hepatitis B DNA positive cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22:224A.
22. Jansen HLA, Schalm SW, Berk L, de Man RA, Heijtink RA. Repeated courses of alpha interferon for treatment of chronic hepatitis type B. *J.Hepatol* 1993; 17(Suppl 3):S47-S51.
23. Perillo RP. Chronic hepatitis B:problem patients. *J.Hepatol* 1995; 22(Suppl 1):45-48
24. Brahams D. Deaths in US fialuridine trials. *Lancet* 1994; 343:1494-95.
25. Sommadossi JP. Treatment of hepatitis B bu nucleoside analogues: still a reality. *Curr Opin Infect Dis.* 1994; 7:678-782.
26. Furman PA, Davis M, Liotta DC, Paff M, Frick LW, Nelson DJ, et al. The anti hepatitis B virus activities, cytotoxicities and anabolic profiles of the (-) and (+) enantiomers of cis-5-fluoro-(1-2-hydroxymethyl- 1,3 oxanthiolan-5) cytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(12):2686-92.
27. de Man RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F, Staley H. A dose ranging study to determine the antiviral activity and safety of lamivudine in patients with chronic hepatitis B infection. *Gut* 1993; 34:S5.
28. Schalm SW, de Man RA, Heijtink RA, Niesters HGM. New nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Hepatology* 1995; 22(Suppl 1):52-56.
29. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321-1501-06.
30. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 1992; 15:37-41.
31. Booth JCL, Brown JL, Thomas HC. The management of chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 37:449-454.
32. Roffi L, Mels GC, Mancina G, et al. Breakthrough during recombinant interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection : prevalence, etiology and management. *Hepatology* 1995; 21:645-9.
33. Poynard T, Bedossa P, Costa JM, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332:1457-1462.
34. Chemello L, Bonetti P, Pontisso P, et al. Randomized trial comparing three different regimens of alfa interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:700-706.
35. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332:1463-1466.
36. Bennet WG, Inoue Y, Beck JR, Davis GL. Justification of single 6 month course of IFN for histologically mild chronic active hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:290A.
37. Martinot M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1050-56.
38. LauJYN, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis. *Lancet* 1993; 341:1501-4.
39. Yamada R, Johnson RJ, Gretch DR, Sasaki T, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:67-69.
40. Esteban R. Is there a role for interferon in acute viral hepatitis? *Gut* 1993; 34(Suppl 2):S77-S80.
41. Brillanti S, Garson J, Barbara L, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812-817.
42. Kakumu S, Yoshioka K, Higashi Y, et al. A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 105: 507-512.
43. Dusheiko G, Main J, Weiland O, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo controlled study. *J Hepatol* 1996; 25:591-598.
44. Schvarcz R, Yun ZB, Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995;46: 43-47.

İnsanlar; Kıyafetlerine göre karşılanır, sohbetlerine göre uğurlanırlar...
Bilgi; İnsanı kuşkudan, iyilik; Acı çekmekten, Kararlı olmakta; Korkudan kurtarır.
Konfüçyus