

KRONİK AKTİF HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONLU OLGULARDA ALFA İNTERFERON TEDAVİSİNİN İZLENMESİNDE SERUMDA HEPATİT B VİRÜS DNA ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERİC. Murat BEKER¹
Ali İNAL³Ufuk DİZER²
Mesut ORTATATLI¹Levent HAYAT¹
Volkan ÖZGÜVEN¹**ÖZET**

Çalışmamızda, moleküler hibridizasyon (MH) yöntemi ile serum Hepatitis B Viral DNA (HBV DNA) düzeyleri ölçülerek, kronik aktif hepatit B virüs infeksiyonlu¹ların alfa-interferon (α -IFN) tedavisine yanıtı araştırılmıştır. HBV DNA pozitif altı, negatif dokuz olgu tedavi grubu (TG); α -IFN ile tedaviyi kabul etmeyen 20 olgu da kontrol grubu (KG) olarak alınmıştır. TG'na altı ay, haftada üç kez, 4.5 milyon ünite (MU) α -IFN uygulanmıştır. olgular 12 ay süre ile izlenmiştir.

HBV DNA negatifleşme oranı TG'da %33,3, KG'da %10 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında oran, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (TG $p=0,79$, KG $p=0,64$). Sonuçta, α -IFN tedavisi öncesi ve sonrasında MH ile HBV DNA ölçümü tedavinin değerlendirilmesinde yararlı olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B virüs infeksiyonu, interferon tedavisi, hepatitis B viral DNA

THE VALUE OF SERUM HBV DNA MEASUREMENTS IN MONITORING THERAPY WITH INTERFERON ALPHA IN PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B VIRUS INFECTION**SUMMARY**

In this study, serum hepatitis B viral DNA (HBV DNA) levels were measured by molecular hybridization (MH) for detecting the response to Interferon alpha (α -IFN) therapy in patients with chronic active hepatitis B virus infection. HBV DNA positive six and negative nine cases for the therapy group (TG) and 20 untreated cases for the control group (CG) were investigated. TG was treated with 4.5 million unit (MU) α -IFN (three times weekly) for six months and followed up during 12 months.

The proportion of the disappearance of HBV DNA was determined as 33.3% in TG and 10.0% in CG ($p<0.05$). These rates was statistically significant in both groups separately ($p=0.79$ for TG, $p=0.64$ for CG). In conclusion, before and after α -IFN therapy, the measurements of HBV DNA levels by MH was found as useful for evaluating of the therapy.

Key Words: Hepatitis B virus infection, interferon therapy, hepatitis B viral DNA

GİRİŞ

Günümüzde hepatit B virüsü (HBV) ile infekte olmuş iki milyardan fazla bireyin en azından 400 milyonu kronik hepatit B formlarına ilerlemiş

durumdadır. KHB hastalarının çok azında (\approx %2/yıl) infeksiyon son bulurken, çoğunda yaşam boyu sürmektedir. Yıllık kronik olgu artışının 50 milyon civarında olduğu varsayılmak-

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnt. Hast. ve Kf. Mik. Anabilim Dalı, Ankara

² Askeri Hastane, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Taiwan

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmunoloji Bilim Dalı, Ankara

Geliş tarihi: 08.05.1998 - Kabul edilmiş tarihi: 07.04.1999

Yazışma Adresi: Dr. C. Murat BEKER, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnt. Hast. ve Kf. Mik. Anabilim Dalı, Ankara

tadır. Kronikleşmiş olguların % 30'u karaciğer sirozu (KS) veya hepatosellüler kansere (HSK) ilerler. Bunlardan en sık görüleni (~ % 80) KS, daha az olanı (~ %15-20) ise HSK'dir. KHB nedenli HSK, kanserden ölümlerin temel nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (1-3). Bu nedenle HBV enfeksiyonu, araştırmacıları tedavi ve korunma yöntemlerinin belirlenmesi yönünde harekete geçirmiştir. Geliştirilen bağışıklama protokolleri ile hastalıktan korunmada oldukça başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, KHB gelişmiş olguların tedavisinde denenen hiç bir ilaç ile tatminkar sonuçlar alınamamıştır. Bu rejimler arasında en ümit verici sonuçlar alfa interferon (α -IFN) tedavisi ile elde edilmiştir. Bu tedavi ile hem infekte hepatositlerin eliminasyonu için duyarız haldeki immün sistemin uyarılması, hem de viral replikasyonun sınırlandırılması amaçlanmıştır. Viral replikasyonun en gerçekçi ve güvenilir göstergesi olduğu kabul edilen HBV genomunun (HBV DNA) serumda saptanması, tedaviye yanıt açısından önemli bir ölçüt olarak yerini almıştır (2).

Bu çalışmada; biyokimyasal, immünolojik ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit B (KAH-B) olduğu belirlenmiş hastalara uygulanan α -IFN tedavisine yanıtların, HBV DNA'sının niceliksel ölçümü ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniğinde Ocak 1995-Ocak 1997 tarihleri arasında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak KAH-B tanısı konan 15 erişkin hastaya (tedavi grubu-TG) altı ay süreyle, haftada üç kez 4.5 milyon ünite (MU) dozunda α -IFN, subkutan yoldan verilmiş, hastalar tedavi sonrasında altı ay süre ile izlenmiştir. Yine aynı tanıyı alan ve tedaviyi kabul etmeyen 20 kişilik bir erişkin hasta grubu da kontrol grubu (KG) olarak alınmıştır.

Tedaviye alınma kriterleri, altı ay ve daha uzun süre HBV yüzey antijeni (HBsAg), HBV DNA veya e antijeni (HBeAg) ya da antikorunun (anti-HBe) pozitif olması, bu süre içerisinde serum ALT düzeyinin normalin iki katı ve üstünde olması şek-

linde belirlenmiştir. Bu özellikleri taşıyan hastalara tedavi öncesinde ve tedavi bitiminden sonraki üçüncü ayda olmak üzere iki kez karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmış, tedavi öncesinde bir kez, tedavinin birinci ayında 15 günde bir ve daha sonra izlem süresi boyunca ayda bir tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer transaminazları, bilirubinler ve alkalen fosfataz araştırılmıştır. Ayrıca tedavi öncesi, tedavi boyunca ve izlem döneminde ayda bir HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe ile tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez HBV DNA incelenmiştir.

HBsAg, HBeAg, yüzey antikor (anti-HBs), anti-HBe incelemeleri enzyme immunoassay (EIA) kitleleri (Wellcozyme Murex Biotech Limited, UK ve Murex Diagnostics S.A. Chatillon, France) ile çalışılmıştır.

HBV DNA, non-radyoaktif kemilüminesan moleküler hibridizasyon yöntemi (Digene Hybrid Capture System, Digene Diagnostics Inc, Beltsville, MD, USA) ile çalışılarak sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

Tedaviye yanıt kriterleri, serum ALT düzeyinin normal sınırlara dönmesi, HBsAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBs serokonversiyonu, HBeAg pozitif hastalar için HBV DNA ve/veya HBeAg'nin negatifleşmesi ile anti-HBe serokonversiyonu, anti-HBe pozitif olan hastalar için ise HBV DNA'nın negatifleşmesi olarak belirlenmiştir.

Gebeler, 18 yaşın altındakiler, hepatit D virüsü (HDV) ya da hepatit C virüsü (HCV) koinfeksiyonu ya da süperinfeksiyonu olan hastalar, dekompanse sirozu olanlar, ileri derecede anemik ve lökopenik hastalar, tiroid disfonksiyonu olanlar, nöropsikiyatrik bozukluğu ve kardiyak problemi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analizler Wilcoxon sıra toplam/eşleştirilmiş Wilcoxon işaret sıra testleri ile yapılmış, istatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 5.0 bilgisayar programından yararlanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ve KAH-B tanısı ile izlenen üçü (%20) kadın, 12'si (% 80) erkek toplam

15 hastanın yaş ortalaması 38 ± 1 (21-57) bulunmuştur. Tedaviye alınan hastaların tümünde (% 100) HBsAg, altısında (% 40) HBeAg, dokuzunda (% 60) anti-HBe ve altısında (% 40) HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. KG, tamamı erkek olan 20 hastadan oluşturulmuştur, yaş ortalaması 22 ± 1 (20-34) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların tümünde (%100) HBsAg, sekizinde (%40) HBeAg, 12'sinde (%60) anti-HBe ve 10'unda (% 50) HBV DNA pozitifdir.

Altı aylık tedavi ve izlem sonucunda, TG ve KG'deki hiçbir hastada HBsAg negatifleşmemiştir. TG'de belirlenen HBeAg/anti-HBe, karaciğer transaminazları ve histopatolojik değişiklikler Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi öncesinde TG'dekilerin altısı (%40) HBeAg pozitifdir. Bunların beşinde (%83) HBeAg, tedavi sırasında ya da sonunda negatifleşerek, anti-HBe gelişti. Görüldüğü üzere, KG'de altı ay arayla edinilen HBeAg ve anti-HBe seropozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Tedaviye yanıt verdiği kabul edilen altı hastadan hiçbirisinde HBeAg veya HBV DNA tekrar pozitifleşmemiştir. TG'deki olgularımızın dördünde (% 26.6) HBV DNA ile birlikte anti-HBe de pozitif ve bu olguların "precore" mutant HBV suşları ile infekte olduğu kabul edilmiştir (4). Bu olguların ikisinde tedavi sonunda HBV DNA negatifleşmiştir.

TG'de, tedavi öncesinde HBV DNA'sı pozitif (10 pg/ml üstünde titrede) olan altı hastadan ikisinde (% 33.3) HBV DNA negatifleşerek 10 pg/ml'nin altına düşerken, üçünde (% 50) HBV DNA titresi tedavi öncesi ölçüm değerlerine göre oldukça gerilemiş ve bir hastada (%16.6) HBV DNA titresi yüksek düzeyde (200 pg/ml'nin üzerinde) pozitif devam etmiştir (Tablo 2). Sonuçta, TG'deki 15 hastadan beşinde HBV DNA 200 pg/ml'nin altında iken bir hastada HBV DNA 200 pg/ml'nin üstünde bulunmuştur. Dokuz hastada ise tedaviye yanıt alınmamıştır. Yanıtlı ve yanıtız gruplar karşılaştırıldığında, tedavi öncesi düşük titrede pozitif HBV DNA düzeyine sahip olanlarda tedaviye daha olumlu yanıt alındığı görülmüştür ($p < 0,05$). Tedavi öncesi ve sonrasına ait HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,79$).

KG'de ise ilk ölçümde HBV DNA'sı pozitif bulunan 10 hastadan yalnızca birinde altı ay sonraki ölçümde HBV DNA 10 pg/ml'nin altında bulunmuştur; bu hastada ilk ölçüm değeri de 16,6 pg/ml'dir. Diğer bir hastada (% 10) HBV DNA titresi ikinci ölçümde birincisine göre oldukça gerilemiştir. Kalan sekiz hastada (% 80) ise HBV DNA titresinde önemli düzeyde değişim saptanmamıştır (Tablo 3). Altı ay arayla alınan kontrol serum örneklerinde ölçülen HBV DNA titreleri

Tablo 1. Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

Sıra No	Adı Soyadı	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası			
		HBeAg	Anti-HBe	ALT*	Biyopsi**	HBeAg	Anti-HBe	ALT*	Biyopsi**
1	M B	-	+	101	3	-	+	24	3
2	F K	+	-	145	2	-	+	31	2
3	S A	-	+	138	2	-	+	31	2
4	T M	+	-	68	2	-	+	44	1
5	A E	-	+	150	1	-	+	152	1
6	S S	-	+	318	2	-	+	44	2
7	Ş S	-	+	70	3	-	+	22	2
8	M D	-	+	943	3	-	+	27	1
9	F E	+	-	146	3	-	+	52	2
10	S T	+	-	62	1	+	-	29	1
11	Ş E	+	-	79	2	-	+	45	2
12	V A	-	+	142	2	-	+	52	1
13	F C	-	+	189	1	-	+	30	1
14	S Ö	+	-	122	3	-	+	42	1
15	Y G	-	+	161	2	-	+	32	1
		6/15	9/15	Ort 196	Ort 2.1	1/15	14/15	Ort 40	Ort 1.5

*) U/L

(**) Histopatolojik tanımlar: 1 KAH, hafif şiddette nekrotizant laboratuvar aktivite (NLA);

2 KAH, orta şiddette NLA

3 KAH, şiddetli NLA

Tablo 2. TG'deki HBV DNA düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
		RLUs	pg/ml	RLUs	pg/ml
1	M.B.	5988	< 10	381.673	880.4
2	F.K.	1.127.498	> 2000	232.249	752.4
3	S.A.	12.650	15.7	7940	< 10
4	T.M.	2.395.695	> 2000	41.817	83.8
5	A.E.	4881	< 10	142.287	282.5
6	S.S.	6834	< 10	421.235	996.1
7	Ş.S.	27.744	53.9	4300	< 10
8	M.D.	781.185	2200.1	1.286.353	> 2000
9	F.E.	4851	< 10	1.935.853	> 2000
10	S.T.	12	< 10	130.011	392.60
11	Ş.E.	3567	< 10	4017	< 10
12	V.A.	3776	< 10	3770	< 10
13	F.C.	338.697	760.0	34210	70.0
14	S.Ö.	5266	< 10	6384	< 10
15	Y.G.	3604	< 10	7304	< 10

Tablo 3. KG'deki HBV DNA düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	6. Ay Önce		6. Ay Sonra	
		RLUs	pg/ml	RLUs	pg/ml
1	A.Ü.	5029	< 10	3297	< 10
2	A.T.	272.087	913.4	44687	146.8
3	B.L.	3965	< 10	3852	< 10
4	İ.S.	18477	68.6	12694	47.0
5	Z.T.	414.183	1565.8	450.908	1752.7
6	A.M.	1.163.568	> 2000	1.435.447	> 2000
7	N.Ş.	2369	< 10	5029	< 10
8	M.A.	4511	< 10	2128	< 10
9	İ.A.	535.877	2222.0	358.403	1297.2
10	M.D.	4263	< 10	3597	< 10
11	S.Y.	35.810	1295.7	405.467	1523.0
12	H.C.	3463	< 10	3983	< 10
13	T.K.	76.264	22.2	12964	48
14	C.A.	60.006	16.6	4253	< 10
15	O.T.	31.338	5.8	3609	< 10
16	S.K.	57.440	15.6	16745	62
17	N.Y.	39.350	9.0	4864	< 10
18	Y.Ö.	57.606	15.6	6481	24
19	A.K.	18.203	52.7	18092	67
20	N.O.	17.768	8.6	3747	< 10

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır (p=0,64). TG ve KG'de araştırma süresince saptanan HBV DNA negatifleşme oranları (TG'de % 33,3; KG'de % 10,0)

karşılaştırılmış ve arada anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

TG'de; tedavi öncesi histopatolojik tanısı KAH-B olan 15 hastadan üçünde (% 20) hafif şiddette, yedisinde (% 46,7) orta şiddette ve beşinde (% 33,3) şiddetli nekroinflamatuvar aktivite (NİA) mevcuttur. Tedavi sonrası histopatolojik incelemede ise bu 15 hastadan sekizinde (% 53,3) hafif şiddette, altısında (% 40) orta şiddette, sadece birinde (% 6,7) ise şiddetli NİA bulunduğu saptanmıştır (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Tedavi öncesi ve sonrasına ait NİA değişiklikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi grubunda karaciğer biyopsisi değişiklikleri

N.İ.A. Derecesi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Şiddetli	5	1
Orta Şiddette	7	6
Hafif Şiddette	3	8
TOPLAM	15	15

TG'deki hastaların 12'sinde (% 80) tedavi öncesi ALT düzeyleri normalin iki katı ve üstünde bulunmuştur. Üç hastada (% 20) ise ALT düzeyleri normalin 1,5 katı civarında yüksektir. Tedavi sonrasında hastaların 14'ünde (% 93,3) ALT düzeyleri normal veya normale çok yakınken, bir hastada (% 6,7) ALT önceki gibi yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası ALT düzeyleri (ortalama 190-42 U/lt) karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

TARTIŞMA

Günümüze değin KAH-B hastalarının tedavisinde birçoğu denenmiş olmakla birlikte, etkinliği gösterilmiş ve kalıcı yarar sağladığı bilinen tek ajan α -IFN'dir; tedavide amaç, viral replikasyonun durdurulması, HBsAg ve HBV DNA'nın serumdan kalıcı olarak uzaklaştırılmasıdır. Bunun sağlanabildiği hastalarda remis-

yon genellikle kalıcıdır ve inaktif HBsAg taşıyıcılığı ile sonuçlanır; hastaların bir kısmı HBsAg negatif hale gelebilir (5). IFN ile tedavi edilen hastalarda, edilmeyenlere göre viral replikasyonun önlenmesi % 20; HBsAg negatifleşmesi % 60 oranında daha fazla görülmektedir (6). Çeşitli çalışmalarda HBV DNA negatifleşme oranı TG'de % 26-70; KG'de % 0-39 arasında bildirilmektedir (7-10).

TG'de yer alan ve tedavi öncesi HBeAg pozitifliği saptanan altı hastadan beşinde, tedavi ile HBeAg negatifleşerek anti-HBe gelişmiştir. Buna karşın, bu altı hastanın tümünde HBV DNA negatifleşmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası HBeAg/anti-HBe pozitiflikleri karşılaştırıldığında, arada istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulunmuştur ($p=0.09$). KG'de ise; altı ay ara ile alınan serum örnekleri arasında HBeAg/anti-HBe belirteçleri açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0.31$). Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılmış 15 çalışmanın metaanalizinde; serumdan HBeAg'nin kaybolduğu hastaların oranı, TG'de % 33 ve KG'de ise %12 olarak saptanmıştır (11). Ayrıca önemli bir konu da HBV DNA'nın HBeAg'den daha erken dönemde negatifleşmesi ve HBeAg'nin geç klirensidir. Çalışmamızda, tedavi öncesi HBV DNA'sı pozitif olan altı hastadan tedavinin sonunda HBeAg pozitifliği süren sadece bir hasta için belki de böyle bir durum söz konusudur. ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların % 10'unda HBV DNA negatifleşirken, HBeAg henüz pozitif bulunmuştur. Bu hastalardan birkaçında HBeAg'nin, tedavi sonrası ikinci yılında gecikmeli olarak negatifleştiği saptanmıştır. Benzer gözlemler, Lok ve ark. (2) tarafından da Asyalı hastalarda saptanmıştır; bu çalışmada tedavi edilen hastaların % 22'sinde HBeAg gecikmeli olarak ortadan kalkmıştır. HBeAg'nin bu gecikmiş klirensi nedeniyle, HBeAg'nin henüz pozitif olduğu hastalarda, MH ile HBV DNA negatif bulunabilir. Bu bilgiler ışığında, erken dönemde tedaviye yanıt kriteri olarak viral replikasyonun durumunun araştırılmasında MH yöntemiyle kantitatif HBV DNA ölçümünün, HBeAg'ye üstünlüğü ileri sürülebilir. Tedavi öncesi HBV DNA'nın MH yöntemi ile kantitatif olarak

saptanmasının, yanıt için en güvenilir ve bağımsız belirteç olduğu söylenebilir.

Tedavi öncesinde TG'deki olgularımızın dördünde (% 26.6) HBV DNA ile birlikte anti-HBe pozitif (HBeAg negatif) saptanmış ve prekor mutant HBV suşları ile infekte olduğu kabul edilen bu hastaların ikisinde HBV DNA tedavi sonunda negatifleşmiştir (4). Bu grup hastaların α -IFN tedavisine yanıtlarının da HBeAg pozitif hastalardan farklı olduğu bilinmektedir; tedavi sırasında HBV DNA hemen kaybolmakta, ancak % 78.0-86.2 gibi yüksek oranlarda yineleme gözlenmektedir (12).

Çalışmamızda, tedavi öncesinde HBV DNA'sı pozitif (>10 pg/ml) olan altı TG hastasından ikisinde HBV DNA negatifleşerek 10 pg/ml'nin altına düşerken, üçünde HBV DNA titresi tedavi öncesi ölçümlere göre oldukça gerilemiş ve yalnızca bir hastada HBV DNA titresi yüksek düzeyde pozitif (>200 pg/ml) olarak devam etmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.79$). Bununla birlikte, KG'de kendiliğinden HBV DNA negatifleşme oranı % 10 olup; tedavi edilen hastalardan % 23.3 daha azdır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Alexander ve ark. (7), tedaviye aldıkları 23 hastadan altısında (% 26) HBV DNA negatifleşmesi saptarken, KG'de ise hiçbirinde negatifleşme bulamamışlardır. Saracco ve ark. (10) ise 33 hastadan 23'ünde (% 70) HBV DNA'nın negatifleştiğini ifade ederken, KG'de ise bu oranı % 39 bulduklarını bildirmişlerdir. Öte yandan, Thomas ve ark. (13), 24 hafta süre ile, haftada üç kez, 5 MU α -IFN uyguladıkları KAH-B'li olgularda % 34; haftada üç kez, 10 MU α -IFN uyguladıkları olgularda ise % 43 oranında HBV DNA negatifleşmesi saptamışlardır. Bu sonuçlar, KAH-B'li hastaların α -IFN ile tedavi edilme gereksinini açık şekilde vurgulamaktadır.

Tedaviye yanıt veren altı hastamızdan beşinde tedavi öncesinde HBV DNA 200 pg/ml'nin altında pozitif iken, tedaviye yanıt vermeyen dokuz olgunun HBV DNA'sı ya negatif ya da 200 pg/ml'nin üstünde pozitif saptanmıştır.

Bu gruplar, tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin kantitatif ölçümünün önem taşıdığı ve tedavi öncesi düşük düzeyde (200 pg/ml'nin altında) HBV DNA pozitifliği olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği anlaşılmıştır ($p < 0.05$). Bir araştırmada, tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri 200 pg/ml'den yüksek titrede pozitif olan hastalarda tedavi sonrasında edinilen HBeAg serokonversiyon oranı, KG ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (3). Bizim bulgularımız da çok yüksek düzeyde viral replikasyonun söz konusu olduğu hastaların α -IFN ile tedavi için iyi adaylar olmadığını düşündürmektedir.

α -IFN tedavisi ile beklenen en önemli yanıtlardan birisi HBsAg'nin negatifleşmesidir. TG ve KG'deki hiçbir hastada HBsAg negatifleşmesi, anti-HBs serokonversiyonu görülemezken; Perillo ve ark. 85 kişilik TG'de 10 olguda HBsAg kaybı belirlemişler (%12), 43 kişilik KG'de ise hiçbir hastada bu bulguyu saptayamamışlardır (9). Bu oranın, çeşitli çalışmalarda %4-24 olduğu ve izlem süresinin uzatılması ile % 65'lere çıkabileceği bildirilmiştir (7,8,10). Çalışmamızda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun gözlenmemesinin olası nedeni; tedavi sonrası izlem süresinin altı ayla sınırlı kalması, buna karşın tedaviye yanıt veren hastalarda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun genellikle tedavinin bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde ve hastaların %10-15'inde görülmesidir (14). Buna göre, tedavi sonrası izlem süresinin en az bir yıl olması, HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunu görebilmek açısından önemlidir.

TG'deki 15 hastanın tümünün tedavi öncesi karaciğer biyopsi sonuçları KAH olup, bunlardan üçünde (% 20.0) hafif şiddette, yedisinde (% 46.7) orta şiddette ve beşinde (% 33.3) ise şiddetli NIA saptanmıştır. Tedavi sonrası biyopsi sonuçlarında; bu hastalardan sekizinde (% 53.3) hafif şid-

dette, altısında (% 40) orta şiddette ve birinde (% 6.7) ise şiddetli NIA saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Normalde tedaviye yanıt veren hastalarda tedavinin tamamlanmasından 6-9 ay sonra alınan karaciğer biyopsilerinde güve yeniği nekrozunda ve lobüler infiltratlarda azalma olduğu görülür, ancak biyopsi daha erken, sözelimi HBV DNA'nın ve HBeAg'nin negatifleşmesinden birkaç ay sonra yapılırsa, tedavi öncesi biyopsilere göre düzellemediği saptanır (3). Bizim çalışmamızda da biyopsiler daha geç tarihlere yapılabileseydi, histopatolojik düzelleme daha belirgin şekilde gözlenebilirdi. ABD'de yapılan bir çalışmada, KHB'li hastaların uzun süreli histopatolojik gözlemleri sonucunda; en belirgin histopatolojik düzelenimin, HBeAg ve HBsAg'nin negatifleşmesinden dört ya da daha fazla yıl sonra görüldüğü belirlenmiştir (2).

Tedavi öncesi ALT düzeyleri, TG'deki tüm hastalarda normalin iki katı ve daha yüksek değerlerde iken, tedavi sonrasında 15 hastanın 14'ünde (% 93.3) normal ya da normale çok yakın düzeylere düşmüş, tedavi öncesi (ortalama 190 U/l) ve sonrası (ortalama 42 U/l) ALT düzeyleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre, tedavi öncesi yüksek ALT düzeyi ile tedaviye yanıt arasında güçlü bir ilişkinin olduğu söylenebilir. Gerçekten bu konuda yapılan diğer bazı çalışmalarda da bu ilişkinin varlığı gösterilmiş olup, tedavi öncesi ALT düzeyi, tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde güçlü bir kriter olarak kabul edilmektedir (14).

Araştırmamızın sonucunda, α -IFN tedavisi öncesi ve sonrasında MH ile HBV DNA ölçümünün tedaviye alınacak hasta seçiminde ve tedavinin değerlendirilmesinde yararlı bir yaklaşım olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1-Wong VC, Ip HM, Reesink HV. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. *Lancet* 1984; *i*:921-926.
- 2-Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1406-1439.
- 3-Ikeda T, Lever AML, Thomas HC. Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic HBV infection acquired in adult life. *Hepatology* 1986; *6*:962.
- 4-Bonino F, Brunetto MR. Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis. *Br J Hepatol* 1993; *18*:5.
- 5-Harrison TJ. HBV DNA in peripheral blood leukocytes. A brief review. *J Med Virol* 1990; *31*:33.
- 6-Wong DKU, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effects of α -IFN treatment in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B; a meta analysis. *Ann Intern Med* 1996; *119*:312-323.
- 7-Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987; *ii*:66-68.
- 8-Neurath AR, Jameson BA, Huima T. Hepatitis B virus proteins eliciting protective immunity. *Microbiol Sci* 1987; *4*:45.
- 9-Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; *114*:629-634.
- 10-Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J. Prospective, randomized controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis. *Br Hepatol* 1991; *13*: 1035-1039.
- 11-Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987; *2*:939-941.
- 12-Brunetto MS, Oliveri F, Colombatto P. Treatment of chronic anti-HBe positive hepatitis B with IFN- α . *J Hepatol* 1995; *22* (Suppl): 42-44.
- 13-Theilmann L, Salfeld J, Kommerell B, Pfaff E. Detection of antibodies to proteins encoded by the X region of hepatitis B virus in sera of patients with chronic hepatitis B virus infection: Correlation with other hepatitis B virus markers. *Hepatogastroenterol* 1988; *3*:35.
- 14-Perez V, Findor J, Tanno H, Sorda J. A controlled trial of high-dose interferon, alone and following prednisone withdrawal, in the treatment of chronic hepatitis B: Long-term follow up. *Gut* 1992; *8* (suppl):32.