

Kronik viral hepatitlerde alfa interferon tedavisinin histolojik iyileşme üzerine etkisi

Histological outcome after interferon therapy in chronic viral hepatitis

Dr. M. Enver DOLAR¹, Dr. Faruk MEMİK¹, Dr. Macit GÜLTEN¹, Dr. Selim NAK¹, Dr. Mahmut ÖZTÜRK¹, Dr. Ömer YERCI²

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹ ve Patoloji² Bilim Dalı, Bursa

ÖZET: Kronik viral hepatitlerde başarılı bir tedavi için gereken şartlar; viral replikasyonun kalıcı olarak durdurulması ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar değişikliklerin önemli ölçüde azaltılmasıdır.

Bu prospektif çalışmada, interferon alfa-2a'nın HBV ve HCV'e bağlı olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı konan yaş ortalaması 44±6 (18-62) yıl olan toplam 19 hasta alındı. Etiyolojik ajan olguların 9'unda HBV ve 10'unda HCV idi. Tedavi programına alınan olgulara 6 ay interferon alfa-2a haftada 3 kez 4.5 milyon ünite subkütan olarak uygulandı. Tedavi başlangıcında ve altıncı ayın sonunda karaciğer biyopsisi tekrarlandı ve aynı patolog tarafından değerlendirilerek histolojik aktivite indeksi (HAI) hesaplandı. HAI tedavi öncesi ve sonrası sırası ile HBV grubunda 12.50±2.56, 10.50±4.47 ve HCV grubunda 11.78±3.19, 10.44±2.70 (p>0.05) idi. Karaciğer biyopsi örneklerinde; portal inflamasyon, periportal nekroz, intralobuler dejenerasyon ve fibrozis her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrasında erken dönemde istatistiksel anlamlı fark saptanamadı.

İnterferon alfa-2a'nın haftada üç kez 4.5 milyon ünite dozunda kullanılmasının kronik viral hepatitlerin tedavisinde karaciğerdeki histopatolojik düzelme üzerine erken dönemde kısmi olumlu bir etkisinin olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, HBV, HCV, histolojik iyileşme

SUMMARY: The goal of management in the chronic viral hepatitis is to eradicate viral replication and ameliorate the necroinflammatory changes in the liver.

In this prospective study, we investigated first to the effectiveness of interferon alpha-2a in eradicating HBV and HCV and second to see the histological outcome after therapy.

Interferon alpha-2a given at a dosage of 4.5 MU three times weekly for 6 months in 19 (pts). The cause of the chronic hepatitis is HBV in 9 pts. and HCV in 10 pts. All patients were performed liver biopsy pre and post treatments and calculated histological activity index (HAI). Biopsies were compared by the same pathologist without knowledge of serological status and therapy. HAI is found 12.50±2.56, 10.50±4.47 in HBV group and 11.78±3.19, 10.44±2.70 in HCV group pre and post treatment, respectively. In liver biopsies; portal inflammation, periportal necrosis, interlobular degeneration and fibrosis were evaluated one by one. There were no significant differences in this parameters between pre and post treatment in liver biopsies at early stage.

We conclude that, interferon alpha-2a given at a dosage of 4.5 MU three times weekly for 6 months has incomplete effectiveness on histological recovery in early phase.

Key Words: Chronic hepatitis, HBV, HCV, histological recovery

KRONİK viral hepatit (KVH) ülkemizde sık görülen ve genellikle ilerleyici karakterde olan karaciğer hastalığıdır. Günümüzde KVH'lerin tedavisi halen sorun olmaya devam etmektedir. Başarılı bir tedavi için gereken şartlar; viral replikasyonun kalıcı olarak durdurulması ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar değişikliklerin önemli ölçüde azaltılmasıdır. Halen uygulanmakta olan tedavi modalitelerinin hiçbiri bu şartları tam olarak yerine getirememektedir. Seksenli yıllardan beri kullanılan

interferon halen bu şartlara ve amaca en uygun seçenek gibi görünmektedir (1).

Bu prospektif ön çalışmada, interferon alfa-2a'nın HBV ve HCV'e bağlı kronik hepatitli hastalarda biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji bilim dalına başvuran ve yaşları 18-62 arasındaki KVH mevcut olan aşağıda belirtilen kriterlere uyan 30 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastala-

rın 19'unda tedavi tamamlanmış olup diğerlerinde devam etmektedir. 19 hastanın 10'u kadın, 9'u erkek olup yaş ortalaması 44 ± 6 (18-62) idi. Etiyolojik ajan olguların 9'unda HBV ve 10'unda HCV idi.

Hasta seçim kriterleri şöyle idi; Yaşları 18-70 arasında olan serum ALT düzeyi en az 6 aydan beri normalin 1.5-2 katından yüksek seyreden ve karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit (KAH) saptanıp histolojik aktivite indeksi (HAI) >6 olan, kronik HBV için viral replikasyonu gösteren HBsAg (+) ve HBV-DNA (+) ve/veya HBeAg (+) olan hastalar ile kronik HCV için anti-HCV ve/veya HCV-RNA (+) olan hastalar çalışmaya alındılar. HBV ve HCV işaretleyicileri ELİSA, HBV-DNA ve HCV-RNA da PCR yöntemi ile araştırıldı.

Beyaz küre sayısı $3000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan, antiHBe(+), antiHIV(+) olan hastalar ile ANA $>1/80$, AMA $>1/40$, SMA $>1/160$ olan, sirozu olan, gebeler, hepatosellüler karsinomu olanlar, dolaşım, solunum ve renal yetmezliği olan hastalar, ciddi depresyon veya major psikiyatrik bozukluğu olan veya daha önce antiviral veya immünoterapi geçirmiş hastalar çalışmaya alınmadılar.

Tedavi programına alınan olgulara interferon alfa-2a haftada 3 kez 4.5 milyon ünite subkutan olarak uygulandı. Tedavinin ilk ayında her hafta sonra ve tedavi boyunca ayda bir biyokimyasal ve serolojik parametreler ve ortaya çıkabilecek yan etkiler takip edildiler. Tedavi başlangıcında ve altıncı ayın sonunda karaciğer biyopsisi tekrarlandı ve aynı patolog tarafından değerlendirilerek HAI hesaplandı (2). Tedaviye tam cevap alınanlar 12 ay ilaçsız takip edildi, kısmi cevap alınanlarda tedaviye aynı protokol ile 6 ay daha devam edildi ve cevap alınan olgular yine 12 ay ilaçsız takip edilerek nüks ve kalıcı cevap yönünden değerlendirildiler.

HBV'e bağlı KAH olgularında; HBV-DNA ve HBeAg'nin negatifleşmesi, ALT düzeyinin normale inmesi tam cevap, ALT düzeyinin normale dönmesine rağmen HBV-DNA'nın negatifleşmemesi kısmi cevap olarak kabul edildi. HCV'e bağlı KAH için ise ALT düzeyinin normale dönmesi, HCV-

RNA'nın negatifleşmesi tam cevap, ALT düzeyinin normale dönmesine rağmen HCV-RNA'nın negatifleşmemesi kısmi cevap olarak kabul edildi. Tedavi bitiminden 12 ay sonra ALT düzeyinin normal ve HBV-DNA veya HCV-RNA'nın negatif kalması kalıcı cevap olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi öncesi ve sonrası HBV ve HCV gruplarında serum ALT düzeyleri sırası ile 266 ± 181 U/L, 53 ± 311 U/L; 234 ± 2121 U/L, 32 ± 20 IU/L idi ($p < 0.01$). HAI tedavi öncesi ve sonrası sırası ile HBV grubunda 12.50 ± 21 IU/L idi ($p < 0.01$). HCV grubunda 11.78 ± 3.19 , 10.44 ± 2.70 ($p > 0.05$) idi. Karaciğer biyopsi örneklerinde; portal inflamasyon, periportal nekroz, intralobüler dejenerasyon-fokal nekroz ve fibrozis her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 1). Hastalar tam, kısmi, kalıcı cevap alan ve cevap alınmayan olarak gruplara ayrılıp incelendiğinde; tam cevap alan grupta yalnızca periportal nekroz ve intralobüler dejenerasyonda istatistiksel olarak anlamlı olmasada bir azalma vardı ancak diğer parametrelerde bir değişiklik saptanmadı. Kalıcı cevap grubunda ise yalnızca periportal nekroz skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 2). 6 aylık tedavi sonunda HBV ve HCV gruplarında sırası ile tam cevap %22.2 (2/9), %50 (5/10); kısmi cevap %44.4 (4/9), %30 (3/10) ve cevapsızlık %33.4 (3/9), %20 (2/10) idi. Nüks oranı HBV grubunda %22.2 (2/9) ve HCV grubunda %60 (6/10) idi. Kalıcı cevap HBV grubunda %33.4 (3/9) ve HCV grubunda %20 (2/10) olarak tesbit edildi (Tablo 3).

Hastalardan birinde saç dökülmesi, birinde ağız çevresinde herpetik döküntüler ve 3'ünde flu-like semptomlar şeklinde tedavi protokolunda değişiklik gerektirmeyen yan etkiler görülürken bir hastada ciddi lökopeni ve trombositopeni nedeni ile doz azaltılması yapıldı ve bir hastada da epileptik konvülsiyon nedeni ile tedavi kesildi. Tedavi sonrası ANA'nın bir hastada 1/20 titrede ve bir diğer olguda da 1/80 titrede zayıf pozitifleştiği saptandı.

Tablo 1. Ondokuz hastada tedavi öncesi ve sonrası histolojik parametreler.

	Portal inflamasyon	Periportal nekroz briging nekroz+/-	Intralobüler dejenerasyon	Fibrozis
Tedavi öncesi	3.0 ± 0.74	4.92 ± 2.78	1.50 ± 0.9	2.08 ± 1.26
Tedavi sonrası	3.0 ± 0.79	4.93 ± 1.27	1.55 ± 1.21	2.16 ± 1.08

Tablo 2. Tedaviye cevap durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası histolojik parametre skorları.

	Portal inflamasyon	Periportal nekroz briging nekroz+/-	Intralobüler dejenerasyon	Fibrozis
Tam Cevap (7/19)				
TÖ	3.14±0.38	5.86±2.12	1.57±0.98	2.14±1.07
TS	3.14±0.38	4.14±2.27	1±0	2±1.29
Kısmi Cevap (7/19)				
TÖ	3.5±0.7	4.5±3.54	1±0	1±0
TS	3.5±0.7	3±3.54	1±0	1±0
Cevapsız (5/19)				
TÖ	3±0	7.5±3.54	1±0	3.5±0.71
TS	3±0	7.5±3.54	1±0	3.5±0.7
Kalıcı Cevap (5/19)				
TÖ	3±0	7.33±2.31	1±0	2.33±1.15
TS	3±0	2.67±2.89*	0.67±0.58	1.67±1.15

* Tedavi öncesine göre fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

TARTIŞMA

Günümüzde KVVH'lerin tedavisi halen sorun olmaya devam etmektedir. Başarılı bir tedavi için gereken şartlar; viral replikasyonun kalıcı olarak durdurulması ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar değişikliklerin önemli ölçüde azaltılmasıdır. Halen uygulanmakta olan tedavi modalitelerinin hiçbirisi bu şartları tam olarak yerine getirememektedir. Seksenli yıllardan beri kullanılan interferon halen bu şartlara ve amaca en uygun seçenek gibi görünmektedir (1). Ancak alfa interferonlar ile B, C ve D

viruslarına bağlı KVVH'lerde kalıcı cevap oranları %11 ile %38 arasında değişmektedir (3-5). Serimizde kalıcı cevap HBV grubunda %33.4 ve HCV grubunda %20 olarak tesbit edildi. Tedavide başarı oranını konağa, virusa ve uygulanan tedavi protokoluna bağlı birçok faktör etkilemektedir. İnterferon ile tedavide klasikleşmiş bir tedavi dozu ve süresi henüz yoktur ama yüksek doz ve uzun süreli tedavi protokollerinin daha başarılı olduğu bildirilmektedir (3-8). Ancak doz ve sürenin uzaması ile ciddi yan etki oranları da buna paralel olarak artmaktadır. İnterferon ile sağlanan biyokimyasal ve serolojik iyilik halleri histolojik düzelme ile paralellik göstermemektedir (4,7-11). İnterferon tedavisinden sonra histolojik olarak periportal nekroz ve intralobuler dejenerasyon-fokal nekrozun azaldığını ve portal inflamasyon ve fibrozisin derecesinin değişmediğini bildirenler (7), periportal ve özellikle de intralobuler nekrozun ve portal inflamasyonun azaldığını, fibrozisin değişmediğini bildirenler vardır (8). Ayrıca bazı çalışmalarda da hastalar kalıcı cevap ve cevap alınanlar alınmayanlar şeklinde gruplara ayrılarak incelendiğinde kalıcı cevap grubunda; periportal nekroz, intralobuler dejenerasyon-fokal nekroz ile hepatik fibrozis derecesinde azalma mevcut olduğu ve portal inflamasyonda değişme olmadığı ve diğer tedavi gruplarında ise anlamlı hiçbir değişiklik olmadığı rapor edilmektedir (9). Bizim çalışmamızda hastaların tümü incelendiğinde ve etyolojiye göre HBV

Tablo 3. HBV ve HCV gruplarında tedavi başarı durumları.

	HBV Grubu		HCV Grubu	
	%	(n)	%	(n)
Tam cevap	%22.2	(2/9)	%50	(5/10)
Kısmi cevap	%44.4	(4/9)	%30	(3/10)
Cevapsızlık	%33.4	(3/9)	%20	(2/10)
Nüks	%22.2	(2/9)	%60	(6/10)
Kalıcı cevap	%33.4	(3/9)	%20	(2/10)
TÖ ALT (IU/L)	266±181		234±212	
TS ALT (IU/L)	53±31*		32±24*	
TÖ HAI	12.50±2.56		11.78±3.19	
TS HAI	10.50±4.47		10.44±2.70	

ve HCV grupları olarak dikkate alındığında histolojik aktivite indeksinde tedavi öncesi ve sonrasında erken dönemde istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı. Hastaların tamamı dikkate alındığında histolojik parametrelerde anlamlı bir azalma saptanamamakla birlikte yalnızca kalıcı cevap grubunda periportal nekroz skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Gerek hastaların tümü gerek etyolojilerine göre ve gerekse de tedaviye cevap durumlarına göre ayrılarak incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrasında portal

inflamasyon ve fibrozis skorlarında herhangi anlamlı değişiklik olmadığı ancak bazı cevap gruplarında periportal nekroz ve intralobüler dejenerasyon-fokal nekroz skorlarında gerileme olduğu saptandı.

Sonuç olarak interferon alfa-2a'nın KVH'lerin tedavisinde biyokimyasal ve serolojik parametreler üzerine etkili olduğu ve genelde iyi tolere edilebildiği ancak histopatolojik iyileşme üzerine erken dönemde kısmi olumlu etkisinin olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Regenstien F. New approaches to the treatment of chronic viral hepatitis B and C. *Am J Med.* 1994; 96(Suppl 1A):475-515.
2. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981; 1:431-5.
3. Weiss HS, Levy M, Thomson N, et al. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. *Gut*, 1993; Suppl. S26-35.
4. Müller R. Interferon in chronic viral hepatitis. *Hepato-Gastroenterol.* 1991; 38:4-9.
5. Marcellin P, Benhamou JP. Treatment of chronic viral hepatitis. *Baill Clin Gastroenterol* 1994; 8:233-53.
6. Perillo R, Tamburro C, Regenstien F, et al. Low-dose titrable interferon alpha in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B. *Gastroenterology*, 1995; 109:908-916.
7. Yamamoto H, Hayashi E, Nakamura H, et al. Interferon therapy for non-A, non-B hepatitis; A pilot study and review of the literature. *Hepato-Gastroenterol.* 1992; 39:
8. Omata M, Ito Y, Yokosuka O. Randomized, double-blind placebo controlled trial of eight-week course of recombinant alfa interferon for chronic non-A, non-B hepatitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1217-1222.
9. Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, et al. Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*, 1995; 21:291-97.
10. Manabe N, Chevallier M, Chossegros P, et al. Interferon alpha 2b therapy reduced liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis; a quantitative histological evaluation. *Hepatology*, 1993; 18:1344-49.
11. Thomas HC, Lok ASF, Carreno V et al. Comparative study of three doses of interferon alpha 2a in chronic active hepatitis B. *J Viral Hepatit* 1994; 1:139-148.