

KRONİK VİRAL HEPATİT TEDAVİSİ

Yılmaz ÇAKALOĞLU

Kronik viral hepatit sık-yaygın bir hastalık olması ve siroz ve hepatoselüler karsinoma gibi ciddi sonuçları ile bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit; karaciğerin 6 aydan uzun süreli diffüz iltihabi (inflamatuvar) hastalığıdır. Siroza ilerleyebilir veya sirotik evrede olabilir. Kronik hepatitler kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı kronik hepatit ve kriptojenik (sebebi bilinmeyen) kronik hepatit olmak üzere 4 ana gruba ayrılır. Viruslara bağlı kronik hepatitlere kronik viral hepatitler denir. Hepatit B virusu (HBV), hepatit D (Delta) virusu (HDV) ve hepatit C virusu (HCV) kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca viruslardır.

Kronik viral hepatitli hastada tanı

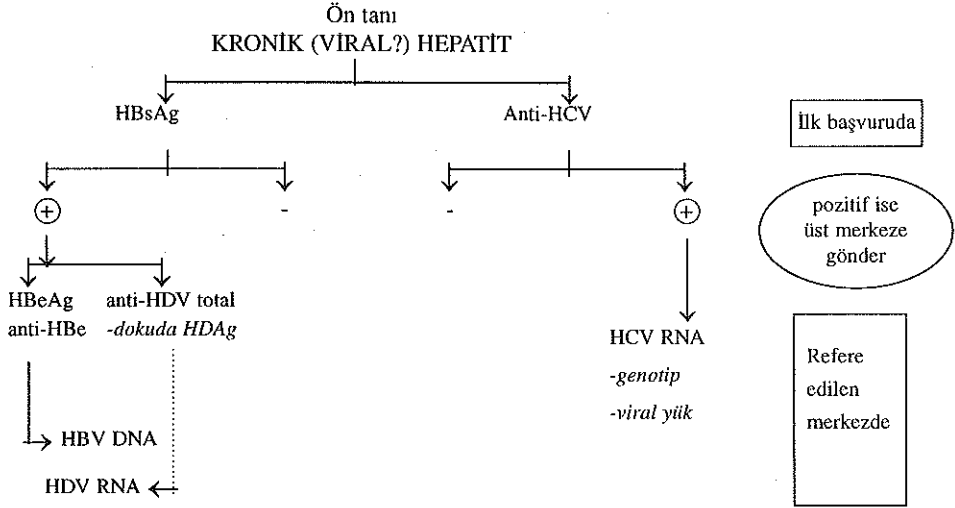
Kronik viral hepatitli hasta farklı klinik şekillerde hekime başvurabilir ve birçok hastalık ile ayırıcı tanı gerekir (Tablo 1). En sık karşılaşılan tablo, tesadüfen saptanmış transaminaz yükseklikleri ve/veya HBsAg veya anti-HCV pozitifliğidir. Hastaların büyük çoğunluğunda kronik viral hepatit tanısına giden yol böyle başlar.

Tablo 1. Kronik viral hepatit: Klinik tablolar ve ayırıcı tanı.

A) Klinik tablolar	
a) Asemptomatik hasta	
1. Tesadüfi olarak saptanan ALT (ve AST) yüksekliği	
2. Fizik muayenede hepatomegali ve/veya splenomegali, diğer bulgular	
3. Taramalarda HBsAg veya anti-HCV pozitifliği	
b) Semptomatik hasta	
1. Sirotik evrede kronik viral hepatit	
2. Akut hepatit tablosunda ortaya çıkış, reaktivasyon, süperinfeksiyon	
3. Ekstrahepatik belirtiler (vaskülit, glomerulonefrit, deri belirtileri vb.)	
B) Ayırıcı tanı	
1. Karaciğer yağlanması	alkol, obezite, diabetes mellitus, ilaçlar
2. Otoimmün hepatit	kadın cinsiyeti, otoantikörler, diğer otoimmün hastalıklar
3. Metabolik bozukluklar	Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, hemokromatoz
4. İlaça bağlı kronik hepatit	alfametildopa, isoniazid, nitrofurantoin, amiodaron vb.
5. Kriptojenik kronik hepatit	bütün testler negatif (otoimmünite?)
6. Sebebi bilinmeyen ALT yüksekliği	bilinmeyen viruslar?, yetersiz anamnez

Transaminazları yüksek olanlarda HBV ve HCV serolojik göstergeleri araştırılmalıdır. Kronik viral hepatit tanısı ancak böyle mümkün olur. Serolojik algoritim Şekil 1'de verilmiştir. HBsAg pozitif her hastada rutin olarak anti-HDV (total) bakılarak Delta (D) hepatiti aranmalıdır. Kronik B hepatiti düşünülen bir hastada HBeAg ve anti-HBe bakılması önemlidir. HBeAg'nin pozitif olması replikasyonu gösterir, ancak HBeAg'nin negatif olması ve/veya anti-HBe pozitifliği, HBV'nin replikatif dönemde olmadığını göstermez. Bu hastalarda da kesin karar kantitatif yöntemlerle HBV-DNA bakılarak verilmelidir. HBV-DNA negatif ise replikatif olmayan bir HBV infeksiyonu söz konusudur ve tedavi gerek-

mez. Anti-HBe ile birlikte HBV-DNA testi de pozitif ise bu genel olarak geç dönemde olan ve sıklıkla mutant ("precore mutant") bir HBV infeksiyonunu gösterir. Bu, ülkemizde hastaların yaklaşık yarısında saptanan bir bulgudur. Mutant tipin bilinmesi doğru tanı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi açısından önemlidir.



Şekil 1. Kronik viral hepatitte serolojik tanı algoritmi (italik yazılanlar rutin olmayan testlerdir).

Yukarıda verilen bilgiler ve algoritmeler doğrultusunda kronik viral hepatit ön tanısı konulan hastalar, pratisyen hekimler veya iç hastalıkları uzmanları tarafından, ayrıntılı viral serolojik testlerin ve karaciğer biyopsisi ve histolojik değerlendirmenin yapılacağı bir üst merkeze (Gastroenteroloji-hepatoloji uzmanlarının bulunduğu hastaneler ve üniversite klinikleri) gönderilmelidir. Böyle bir merkezde gerekli analizler yapılarak kesin tanı konulan ve gerekli görülürse tedavi başlanan hasta, bölgesindeki hekim tarafından söz konusu merkezle işbirliği halinde izlenmelidir. Bu hem hasta için en doğru olanın yapılmasını sağlayacak, hem de hastanın ilk doktorunun devre dışı kalmasını önleyecek bir tutumdur.

Kronik viral hepatit tedavisi

Kronik viral hepatit tedavisinde amaç viral replikasyonun durdurulması (uzun vadede virusun klirensi), karaciğer histolojisinde düzelme (nekroinflamasyonda azalma-kaybolma, ALT normal) ve sonuç olarak siroz ve hepatoselüler karsinoma gibi komplikasyonların ve bunlara bağlı mortalitenin önlenmesidir. Bu amaçlara ulaşmak için bütün dünyada kullanılan, etkinliği gösterilmiş ilaçlar interferonlar ve antiviral nükleozid analoglarıdır (lamivudine, ribavirin vb.). İnterferon-alfa (IFN-alfa) en sık kullanılan IFN tipi olup rekombinan DNA teknolojisi ile üretilir. Ülkemizde IFN-alfa 2a (Roferon-A, Roche) ve IFN-alfa 2b (Intron-A, Schering-Plough) olmak üzere iki preparatı mevcuttur ve benzer etkinliğe sahiptirler. IFN-alfa başlıca immunomodülatör, antiviral ve antiproliferatif etkilere sahiptir ve ilk ikisi ile kronik viral hepatit tedavisinde yararlı olur. Lamivudine'in ülkemizde

Zeffix (Glaxo-Wellcome) adı altında 100 mg tabletler halinde mevcuttur. Ribavirin ise ruhsatlandırılma aşamasındadır. Kronik viral hepatit tedavisi uzun sürelidir, pahalıdır ve bazı ilaçların ciddi birçok yan etki söz konusudur. Bu nedenle tedavi öncesi titiz bir değerlendirme şarttır (Tablo 2). Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılması, istisnai durumlar dışında gereklidir (Tablo 3). Endikasyon konulması ve tedavinin uygulanması, bu konuda deneyimli merkezlerde konunun uzmanı hekimlerce yapılmalıdır.

Tablo 2. Kronik viral hepatit tedavisi: Genel yaklaşım.

-
- 1) Kronik viral hepatit tanısı kesin olmalı
(klinik+biyokimya+seroloji+histoloji)
aşağıdakilerle ayırıcı tanı

 - "non-viral" transaminaz yükseklikleri
 - otoimmün hepatit
 - ilaca bağlı hepatit
 - metabolik hastalıklar
 - 2) Gerekli klinik-laboratuvar kriterler olmalı
 - replikatif infeksiyon
HBV için HBV-DNA pozitifliği (kantitatif)
HCV için HCV-RNA pozitifliği
 - biyokimyasal aktivite (ALT yüksek)
 - histolojik aktivite (biyopside iltihap-nekroz, fibroz)
 - kompanse karaciğer hastalığı
 - ekstrahepatik ciddi hastalık olmamalı
 - ciddi psikolojik sorunlar olmamalı
 - hasta yeterince bilgilendirilmeli (yan etkiler, takip vb.)
-

Tablo 3. Kronik viral hepatit tedavisi: Karaciğer biyopsisi neden gereklidir?

-
- 1) Kesin tanı için-kronik hepatit bulguları
 - 2) Viral etiyolojiyi destekleyen bulgular (HBV, HDV ve HCV için)*
 - 3) Hastalığın derecesinin belirlenmesi (prognoz ve tedavi kararı için önemli)
-nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis
 - 4) Ayırıcı tanıya giren patolojilerin ekarte edilmesi
 - 5) Tedavi sonrası değerlendirme
-

*antijenler için immunohistokimyasal boyamalar.

Kronik B hepatiti tedavisi

IFN-alfa ve lamivudine, bugün için kronik B hepatiti tedavisinde etkinliği gösterilmiş başlıca ilaçlardır. Diğer antiviral ilaçlarla (adefovir dipivoxil, lantacavir vb.) klinik çalışmalar sürmektedir. Pilot araştırmalar, hepatit B aşılarının (pre-S antijenleri veya HBcAg peptidleri içeren aşılar veya DNA aşıları gibi) tedavide kullanılabileceğini göstermiştir. Muhtemelen, önümüzdeki yıllarda birden çok antiviral ilacın veya antiviral ilaçlarla diğerlerinin kombinasyonu şeklindeki tedaviler ön plana geçecektir.

Yurtdışı araştırmaları içeren bir metaanalize göre, IFN-alfa tedavisi ile HBeAg pozitif olguların yaklaşık % 40'ında kalıcı cevap alınmaktadır (29). Burada kalıcı cevaptan kasıt HBV-DNA'nın (kantitatif hibridizasyon ile) ve HBeAg'nin negatifleşmesi (anti-HBe'nin pozitifleşmesi) ile birlikte ALT'nin normalleşmesi ve bu cevabın tedavi kesildikten sonra da devam (en az 6 ay) etmesidir. Bu hastaların bir kısmında, izleme sırasında HBsAg de

kaybolmaktadır. Anti-HBe pozitif ve HBV-DNA pozitif ("pre-core mutant HBV") kronik B hepatitinde de IFN-alfa tedavisi ile benzer hatta daha yüksek oranda tedavi sonu cevap sağlanmış, ancak bu hastalarda tedavi kesildikten sonra daha sık nüks görülmüştür (18). Kalıcı cevap oranı HBeAg pozitif hastalar gibidir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırma; gerek HBeAg, gerekse anti-HBe pozitif kronik B hepatitli hastalarda (ALT düzeyi normalin üst sınırının 2 katından yüksek) kalıcı cevap oranının % 48 civarında olduğunu göstermiştir (5). ALT düzeyi normal veya normale yakın (normalin üst sınırının 2 katının altında) hastalarda IFN-alfa tedavisine cevap iyi değildir (15). Yüksek ALT düzeyi ve düşük HBV-DNA düzeyi IFN-alfa tedavisine cevabı olumlu yönde etkileyen en önemli parametrelerdir (5,18). Kronik B hepatitinde standart IFN-alfa tedavisi 9-10 MU/haftada 3 gün/6 ay şeklindedir. Farklı uygulamalar olabilir.

Lamivudine; nükleozid analogu, kuvvetli antiviral etkili bir ilaçtır. Terapötik doz 100 mg/gün olarak belirlenmiştir. Oral alınan bu ilaç son derece emniyetlidir. Yan etki profili plasebodan farklı değildir. Çok merkezli araştırmaların sonuçlarına göre, lamivudine tedavisi süresi uzadıkça cevap oranı (HBV-DNA negatif, HBeAg negatif ve ALT normal) artmaktadır. Bu bir yıl için ortalama % 18-20, iki yıl için % 30 ve 3 yıl için % 40-50 civarındadır (5,11,17). Ancak lamivudine direnç gelişmesi ciddi bir sorundur ve tedavi süresi uzadıkça artmaktadır (bir yıllık tedavide % 15-20, 2 yılda % 25-30, 3 yılda % 40-50). Bu dirençten lamivudinin etki yeri olan DNA polimerazdaki YMDD mutasyonu sorumludur. Lamivudine tedavisi ile sağlanan cevabın kalıcı olduğunu gösteren araştırmalar vardır (10). Lamivudine anti-HBe pozitif kronik B hepatiti hastalarında da etkilidir (26). Bu konudaki bilgiler sınırlıdır. Lamivudine başlıca antiviral etkili bir ilaçtır. Bu nedenle IFN-alfa'dan farklı etkinliği olması beklenirdi. Ancak veriler lamivudinin de IFN-alfa gibi ALT düzeyi yüksek hastalarda daha etkili olduğunu göstermektedir (3). IFN-alfa ve lamivudine kombinasyonu ile tedavide daha etkili olunabilir. İlk çalışmalar bunu doğrulamamıştır, ancak daha geniş araştırmalar devam etmektedir. Lamivudine hepatit B tedavisinde yeni açılımlar sağlamıştır. IFN-alfa ile tedavi edilemeyen HBV'ye bağlı sirozlu (kompanse veya dekompanse) ve HBV enfeksiyonu replikatif (HBV-DNA kantitatif olarak pozitif) olan hastalarda kullanılabilir ve sonuçlar başarılıdır (28). Fulminan ve subfulminan hepatitte etkinliği bilinmemektedir. HBV'ye bağlı sirozlularda karaciğer nakli öncesi ve sonrası profilaktik olarak kullanılmaktadır.

Kronik D (Delta) hepatiti tedavisi

Kronik D hepatiti daha ciddi bir klinik seyre sahiptir ve tedaviye daha dirençlidir. Tedaviye cevabı belirlemede önemli olan HDV-RNA analizi, ülkemizde ancak bazı merkezlerde araştırma amacı ile yapılmaktadır. Bu nedenle çoğu kez sadece ALT düzeyi ile karar vermek gerekir. IFN-alfa tedavisi ile, hastaların % 15 ile % 50'sinde cevap (HDV-RNA negatif ve ALT normal) alındığı, ancak ilacın kesilmesinden sonra çoğunda nüks (özellikle virolojik HDV-RNA pozitifleşmesi) geliştiği belirtilmiştir (9,13,23). Genel olarak yüksek doz (9-10 MU/haftada 3 gün) ve uzun süreli (48 hafta) tedavi daha başarılıdır (9). Bu sonuçlar tek başına IFN-alfa'nın D hepatiti tedavisinde yeterince (?) başarılı olmadığını göstermektedir. Ancak iyi seçilmiş olgularda kullanılabilir. Lamivudine ile yapılan bir pilot çalışmaya göre, bu ilaç kronik D hepatiti tedavisinde etkili değildir (16).

Kronik C hepatiti tedavisi

HCV bütün dünyada kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomunun (HSK) en sık sebebidir ve HCV'ye bağlı siroz karaciğer nakli indikasyonları içinde ilk sıralardadır. Türkiye'de anti-HCV seropozitifliği (seroprevalans) % 1 olmasına rağmen kronik hepatit-siroz hasta havuzunda HCV'nin yeri (% 25) giderek artmaktadır (7,21). HCV enfeksiyonu

sıklıkla (% 80) kronikleşir ve yavaş seyirli, ilerleyici bir karaciğer hastalığı yapar. İyi seçilmiş hastalarda tedavi gereklidir. Prognoz ve tedavi için karar vermede histolojik bulgular önemlidir. Kontrendikasyon yoksa biyopsi yapılmalıdır. Transaminazları yüksek, kompense karaciğer hastalığı olan ve biyopside orta-ağır aktiviteli nekroinflamasyon ve belirgin fibroz bulunan (evre 2-3) olgularda tedavi şarttır. Çok hafif aktiviteli ve minimal fibroz olan (veya olmayan) hastalar ile siroz gelişmiş hastalarda tedavi konusunda görüş birliği yoktur (4,20). Bu hastalarda karar istisnaidir. HCV-RNA hem HCV enfeksiyonu tanısını doğrular, hem de tedaviye cevabın değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Anti-HCV pozitif her hastada bakılmalıdır. Genotip tayini ve viral yük tesbiti zorunlu değildir.

Tek başına IFN-alfa tedavisinin kronik C hepatiti tedavisinde, özellikle genotip 1 (1b) olan olgularda etkisiz olması, kombine tedaviyi gündeme getirmiştir. IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisi uygulanan ve 1744 hasta içeren iki büyük çalışma, naïve hastalarda kronik C hepatiti tedavisinin esaslarını belirlemiştir (19,22). Buna göre; ilk kalıcı cevap (HCV-RNA negatif, ALT normal) oranları kombine tedavi ile 2-3 kat artmıştır (Tablo 4) ve kombine tedavinin 48 hafta uygulanması, nüks oranını çok belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu etki genotip 1 olan hastalarda daha belirgindir. Viral yük yüksek (>2 mEq/ml, mililitrede 2 milyon kopyanın üzeri) ve/veya genotip 1 olan hastalarda 48 haftalık kombine tedavi belirgin şekilde daha etkilidir (Tablo 5).

Tablo 4. Kronik C hepatitinde IFN ve IFN+ribavirin kombine tedavisi (19,22).*

Tedavi şekli	Hasta sayısı	Tedavi süresi	Tedavi sonu cevap	Kalıcı cevap	Relaps
IFN**	231	24 hafta	% 29	% 6	% 80
IFN+plasebo	503	48 hafta	% 29	% 16	% 44
IFN+ribavirin	505	24 hafta	% 55	% 33	% 40
IFN+ribavirin	505	48 hafta	% 51	% 41	% 21

*IFN-alfa 2b 3 MU/haftada 3 gün, ribavirin 1000 mg/gün <75 kg, 1200 mg/gün >75 kg.

**Sadece bir çalışmada (19) yer almıştır-çok yüksek nüks oranı söz konusudur.

Tablo 5. Tek başına IFN ile IFN ve ribavirin kombine tedavisine cevabın viral yük ve genotip ile ilişkisi (19,22).

Araştırılan parametreler	Hasta sayısı	Kalıcı cevap oranları (%)		
		IFN+plasebo (48 hafta)	IFN+ribavirin (24 hafta)	IFN+ribavirin (48 hafta)
Genotip 1	1028	% 10	% 17	% 29
Genotip non-1	484	% 31	% 67	% 65
Viral yük				
>2 mEq/ml	994	% 10	% 27	% 38
<2 mEq/ml	519	% 30	% 44	% 46

Kombinasyon tedavisi iyi tolere edilir. Ancak yan etkiler daha sıktır. Ribavirine bağlı gelişen yan etkiler; doza bağımlı-reversibl hemolitik anemi, öksürük, kaşıntı, raş ve uyku bozukluğudur. Hastaların % 10'unda doz azaltma veya tedavinin kesilmesi gerekir.

Ülkemizde Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine benzer şekilde hakim genotipin 1b olması, daha önceki ulusal çalışmalarda da IFN-alfa tedavisi ile kalıcı cevap oranının düşük (% 10 veya altında) bulunması (6,12,14,25,27). Türkiye'de kronik C hepatitli bir hastanın

tek başına IFN-alfa ile tedavi edilmemesi, mutlaka kombine tedavi yapılması gerektiğini gösterir.

IFN-alfa tedavisi sonrası nüks (relaps) gelişen veya IFN-alfa tedavisine cevapsız hastalarda da kombine tedavi etkilidir (8,24). Kombine tedaviye cevapsız hastalarda ise IFN-alfa, ribavirin ve amantadin üçlü tedavisinin etkili olabileceği belirtilmiştir (2). ALT düzeyi devamlı normal kronik hepatit C'li hastalarda IFN-alfa tedavisi etkisizdir, kombine tedavi ile ilgili bilgi yoktur.

Yeni IFN-alfa formları (consensus IFN, pegylyated IFN), yeni antiviraller (rimantadine vb.), moleküler biyolojik ajanlar (antisens oligonükleotidler, ribozimler), viral enzim inhibitörleri, sitokinler (IL10, IL12 vb.) kronik C hepatiti tedavisinde denenilen diğer ilaçlardır (1). Aşı geliştirme çalışmaları şimdilik başarılı değildir.

Kronik viral hepatit tedavisinde gelinen nokta küçümsenemez, ancak tatminkar değildir. Her ne kadar tedavi ile siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişmesinin önlenemediği ve yaşam kalitesinin düzeldiği belirtilmiş ise de, amaçlanan hedeflere ulaşmak yeni on yılları gerektirecek gibi gözükmektedir. Bu durumda mevcut ilaçlarla, doğru hastada doğru tedaviyi uygulamaya devam etmeliyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Boyer N, Marcellin P: Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C, *J Hepatol* 32 (Suppl 1):98 (2000).
- 2- Brillanti S, Foli M, Gramantieri L, Di Tomaso M, Masci C, Bolondi L: Triple antiviral for chronic hepatitis C in interferon-alfa non-responders: a pilot randomized controlled study, *Hepatology* 26:367A (1997).
- 3- Chien R-N, Liaw Y-F, Atkins M, et al: Pretreatment alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B, *Hepatology* 30:770 (1999).
- 4- Consensus Statement: "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C", *J Hepatol* 30:956 (1999).
- 5- Çakaloğlu Y, Akdoğan M, Akarca US, et al: Interferon-alpha plus indomethacin combination therapy in chronic hepatitis B: A multicenter, randomized and controlled trial, *Hepatology* 30:644A (1999).
- 6- Çakaloğlu Y, Kaymakoğlu S, Ökten A, et al: Interferon-alpha 2b plus indomethacin combined therapy for chronic hepatitis C, *Gut* 37 (Suppl 2):A254 (1995).
- 7- Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, Badur S, Yalçın S: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B-related and alcoholic chronic liver disease and in blood donors in Türkiye, *Turk J Med Biol Res* 3:53 (1992).
- 8- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al: Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C, *N Engl J Med* 339:1493 (1998).
- 9- Di Bisceglie AM, Martin P, Lisker-Melman M, et al: Therapy of chronic delta hepatitis with interferon alpha-2b, *J Hepatol* 11 (Suppl 1):S151 (1990).
- 10- Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, et al: Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: Maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy, *Hepatology* 30:1082 (1999).
- 11- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States, *N Engl J Med* 341:1256 (1999).

- 12- Ersöz G, İşler M, Sanul A, Batur Y: Kronik hepatitis C'de interferon alfa-2b'nin klinik etkinliği ve patolojik iyileşmeye katkısının değerlendirilmesi, *T Klin Gastroenterohepatol* 5:113 (1995).
- 13- Farci P, Mandas A, Coiana A, et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a, *N Engl J Med* 330:88 (1994).
- 14- Kaymakoglu S, Çakaloğlu Y, Türkoğlu S ve ark: Kronik C hepatitinde interferon tedavisi: histopatoloji, aminotransferaz düzeyleri ve HCV-RNA'ya etkisi, *T Klin Gastroenterohepatol* 5:291 (1995).
- 15- Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 339:61 (1998).
- 16- Lau D T-Y, Doo E, Park Y, et al: Lamivudine for chronic delta hepatitis, *Hepatology* 30:546 (1999).
- 17- Leung NWY, Lai C-L, Chang T-T, et al: Three years lamivudine therapy in chronic hepatitis B, *J Hepatol* 30 (Suppl 1):59 (1999).
- 18- Lok ASF: Hepatitis B infection. Pathogenesis and management, *J Hepatol* 32 (Suppl 1):89 (2000).
- 19- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *N Engl J Med* 339:1485 (1998).
- 20- NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C, *Hepatology* 26 (Suppl 1):25 (1997).
- 21- Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, Kaymakoglu S, ve ark: Karaciğer sirozunun etiolojisi (1052 vakanın analizi), *T Klin Gastroenterohepatol* 6:45 (1995).
- 22- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet* 352:1426 (1998).
- 23- Rosina F, Pintus C, Rizzetto M, et al: Long-term interferon treatment of chronic hepatitis D: A multicentre Italian study, *J Hepatol* 11 (Suppl 1):S149 (1990).
- 24- Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al: Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patients data from European centers, *J Hepatol* 26:961 (1997).
- 25- Şentürk H, Uzunalimoğlu Ö, Batur Y, et al: Long term efficacy of interferon-alpha and ursodeoxycholic acid treatment in chronic type C hepatitis, *Dig Dis Sci* 42:1438 (1997).
- 26- Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, et al: Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B, *Hepatology* 29:889 (1999).
- 27- Uzunalimoğlu Ö, Dönderici Ö, Karayalçın S, et al: Interferon treatment in chronic hepatitis C, *Gastroenteroloji* 3:477 (1992).
- 28- Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B, *Hepatology* 31:207 (2000).
- 29- Wong DK, Cheung AM, Rourke K, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B, A meta-analysis, *Ann Intern Med* 119:312 (1993).