

# Tedaviye Yeterli Yanıt Vermeyen Kr. Hepatit B ve Kr. Hepatit C Hastalarında Ursodeoksikolik Asidin Yeri\*

Dr. Naciye DEMİREL (1), Dr. Nurhan Ünlü CANEROĞLU (1), Dr. Hayri POLAT (1), Dr. Ferhan MANTAR (1), Dr. A. Naim KESKİN (2), Meltem SELAM (1)

## ÖZET

Bu randomize çalışmada Kr. Hepatit B ve C tedavisinde sadece İnterferon alfa kullanımı ile İnterferon alfa ve Ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılmasının etkileri karşılaştırılmıştır. Kr. Hepatit B ve C'li 40 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. AST ve ALT seviyeleri normal olan 10 hasta çıkarılmıştır. Klinik, biokimyasal ve karaciğer biopsileri ile Kr. Hepatit B ve C tanısı konan 26 hasta çalışmayı tamamlamış ve değerlendirmeye alınmıştır. AST ve ALT seviyeleri normalden yüksek, HBsAg, AntiHBc total, HBV DNA PCR pozitif Kr. Hepatit B ve Anti HCV, HCV RNA PCR pozitif Kr. Hepatit C vakaları; İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ ) (6 milyon U/3 kez/hafta/6 ay) tek başına -6erkek, 7 kadın toplam 13 hasta-tedavi şekilleri arasında randomize edildiler. Tedavi sırasında 6 ay boyunca her 2 ayda bir AST, ALT, LDH, ALP, GGT, proteinler, bilirubinler, hemogram takipleri yapıldı, istatistiksel anlamlılıkları araştırıldı. Plazma AST seviyeleri her 2 grupta da anlamlı düşüş gösterdi ( $p>0.05$ ). ALT ve LDH seviyeleri sadece monoterapi grubunda azaldı ( $p<0.05$ ). ALP seviyeleri bileşik tedavide monoterapiden anlamlı olarak daha fazla düşüş kaydetti ( $p<0.05$ ). Diğer parametrelerde anlamlı değişiklikler olmadı. Bu çalışma sonucu IFN- $\alpha$  tedavisinde eklenen UDCA'nın ALP seviyelerini monoterapiye nazaran anlamlı olarak düşüreceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit B, Kronik Hepatit C, İnterferon-alfa, Ursodeoksikolik asit.

## SUMMARY

**The efficacy of Interferon- $\alpha$  in combination with UDCA versus IFN- $\alpha$  alone in the treatment of chronic hepatitis B and C**

To compare in a randomized trial, the efficacy of Interferon -alfa (IFN-  $\alpha$ ) in combination with UDCA versus IFN- $\alpha$  alone in the treatment of chronic hepatitis B and C. We examined 40 patients with chronic hepatitis B and C. Ten patients with normal AST and ALT level were excluded. Twenty-six patients with clinically, biochemically and liver biopsy proven by diagnosis of chronic hepatitis B and C were included. HbsAg, antiHBc-total, HBV DNA PCR positive chronic hepatitis B patients with AST and ALT levels persistently greater than normal levels were randomized to receive either IFN- $\alpha$  (6 mil. U/three timesweek for six months) plus UDCA (10 mg/kg /day for six months) (8 men and 6 women totally 13 patients, age ranges 38.48 + 16.47) on IFN- $\alpha$  (6 mil. /three times/week for 6 months) alone (6 men and 7 women totally 13 patients, age ranges 35.07+8.67). During the therapy disease activity was monitored by AST, ALT, LDH, ALP, GGT measurement for six months and additional proteins, bilirubins, total blood counts (TBC) were reperated for each of two months. The estimated parameters included AST, ALT, LDH, ALP, GGT; proteins, bilirubins and TBC statically evaluation was performed with studentt test. Although there was a significant reduction in levels of plasma AST in both groups ( $p<0.05$ ), ALT and LDH levels were only reduced in monotherapy group ( $p<0.05$ ). Plasma ALP levels were reduced in patients with IFN- $\alpha$  + UDCA when compared to patients with monotherapy ( $p<0.05$ ). Other parametres weren't statically significant. The results of this study show that the addition of UDCA to IFN- $\alpha$  significantly reduces only ALP levels than monotherapy.

**Key Words:** Chronic Hepatitis B, Chronic Hepatitis C, Interferon- $\alpha$ , Ursodeoxycholic Acid

## GİRİŞ

Son günlerde Kr. Hepatit B ve C'deki İnterferon tedavisinin yetersiz olduğu ve tedaviye alternatif tedavi şekillerinin ilave edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (1-3). Gelecekte kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılacak ilaçlar belki immünomo-

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (1) Uzmanı, (2) Şefi

\* 27 Haziran 1998 de First Hepatology Day İstanbul Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

dulatör ve antiviral ajanların kombine kullanımlarını içerebilir. Burada alternatif tedavi ile virüsün etkilediği hücrelerden açığa çıkan toksik maddelerin uzaklaştırılması ile ilaç etkinliği artabilir ve yan etkiler azaltılabilir (1).

Eğer Ursodeoksikolik asit gibi ajanlar tedavide kullanılırsa safra asitlerinin toksisitesi azalabilir ve adjuvan tedavi ile karaciğerin biokimyasal değerleri düzelebilir (1, 3). Bu çalışmada; klinik, biokimyasal ve histolojik olarak kronik aktif viral hepatit tanısı koyduğumuz hastalara İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) tek başına ve IFN- $\alpha$  + Ursodeoksikolik asit (UDCA) kombine vererek hastaların transaminaz değerlerindeki düşüşler arasında farklılık olup olmadığı, tedaviye UDCA eklenmesinin transaminaz değerlerini düşürmeye bir katkısının olup olmadığını, eğer böyle bir katkısı varsa bunun nedenlerini ortaya koymayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamız SSK İstanbul Eğitim Hastanesine başvuran kronik viral hepatit düşünülen 40 olgu üzerinden klinik, biokimyasal ve histolojik olarak kronik B ve C hepatit tanısı koyduğumuz 26 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda hastalar 2 gruba ayrıldı:

Birinci grubu (çalışma grubu) 8'i erkek 5'i kadın toplam 13 hasta oluşturdu. Bu grubun yaş ortalaması 38.46+16.47 olarak bulunmuştur. Bu grubun özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu gruba haftada 3 defa 6 milyon Ü İnterferon-alfa 2a (ROFERON-A) +10 mg/kg/gün Ursodeoksikolik asit (URSO-FALK tb.) 6 ay boyunca uygulandı.

İkinci grubu kontrol grubu oluşturmakta olup, 6'sı erkek, 7'si kadın toplam 13 hastadan oluşmuş ve yaş ortalaması 35.07+8.67 olarak bulunmuştur. Bu grubun özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu

Ad	Cins	Yaş	Tip	Markerlar	Ultrason	TİT	Elektroforez	Prombin Zamanı	Aktivite
S.P.	K	22	B	HBsAg(+), AntiHBctotal (+), HbeAg(+), HBV DNA, PCR (+) Anti Delta total (-)	N*	N	N	12,4	100
H.Y.	E	58	C	HCV RNA PCR(+), AntiHCV(+)	N	N	Gama Y***	14,8	90
E.G.	E	29	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR (+) Anti Delta total (-)	N	N	Gama Y	16	90
N.Ö.	K	22	B	HBsAg(+), AntiHBctotal (+), HbeAg (+), HBV DNA PCR (+) Anti Delta total (-)	N	N	Gama Y	13,8	82
F.A.	E	24	C	HCV RNA PCR (+), AntiHCV (+)	P**	N	N	13,1	86
A.A.	K	56	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR (+), Anti Delta total (-)	N	N	N	12,7	91
G.Y.	K	31	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HBeAg(+), HBV DNA PCR (+)	P	N	N	15,2	70
C.E.	E	23	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	P	N	Gama Y	14,7	70
O.B.	E	49	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	P	P	Gama Y***	12	100
İ.A.	E	60	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	N	12,5	99
S.P.	E	34	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	N	11	82
M.A.	K	22	C	AntiHCV(+), HCV RNA PCR(+)	P	N	Gama Y	12,7	88
Z.S.	K	65	C	HCV RNA PCR(+), AntiHCV(+)	P	N	Gama Y	14,3	69

**Tablo 1:** Çalışma grubunun yaş, cinsiyet, kronik hepatitin türü, hepatit markerları, Batın ultrasonografi, Tam idrar tahlil, protein elektroforez ve protrombin zamanı, aktivite değerleri. N\* = Normal, P\*\* = Patolojik, Y\*\*\* = Yüksek.

Ad	Cins	Yaş	Tip	Markerlar	Ultrason	TİT	Elektroforez	Prombin Zamanı	Aktivite
S.E.	K	35	B	HBsAg(+), AntiHBctotal (+), HbeAg(+), HBV DNA, PCR (+)	N	N	Gama Y	14,2	68
A.Ç.	K	17	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	P	N	Gama Y	14,4	72
A.M.	E	36	C	HCV RNA PCR(+), AntiHCV(+)	N	N	N	13,5	73
Ş.D.	K	41	B	HBsAg(+), AntiHBctotal (+), HbeAg (+), HBV DNA PCR (+)	N	N	Gama Y	12,9	85
E.K.	K	43	C	HCV RNA PCR (+), AntiHCV (+)	P	N	Beta ve Gama Y	14,4	76
C.K.	E	41	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR (+),	N	N	Beta Y	13,4	76
S.A.	E	38	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR (+)	N	N	Beta Y	13,1	88
T.M.	E	41	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	N	13,0	73
F.B.	K	39	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	N	13,6	70
A.T.	E	25	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	N	12,8	88
A.K.	K	46	C	HCV RNA PCR(+), AntiHCV(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	P	N	N	14,3	76
A.D.	K	23	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HbeAg(+), HBV DNA PCR(+)	N	N	Gama Y	12,8	88
Ş.O.	E	31	B	HBsAg(+), AntiHBctotal(+), HBsAg(+), AntiHBctotal(+)	N	N	N	14,8	92

**Tablo 2:** Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, Kr. hepatitin türü, hepatit marker sonuçları, Batın ultrasonografi, Tam idrar tahlil, protein elektroforez ve protrombin zamanı ve aktivite değerleri.

gruba haftada 3 defa 6 milyon Ü İnterferon-alfa 2a tedavisi 6 ay boyunca uygulandı.

Hastalarda 2 ayda bir AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Total protein, Albümin, Bilürinler, Protrombin zamanı, Hemogram, HbsAg, Anti HBc, AntiHBs, AntiHCV, HbeAg, AntiHBe, HCV RNA (PCR), HBV DNA (PCR) bakılmıştır.

Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması Student-t ve eşli-t testi kullanılarak SPSS 5.0 programında yapılmıştır.

## BULGULAR

İstatistiki çalışmalar yapılırken bulgular beş (5) döneme ayrıldı.

**Başlangıç Dönemi:** Hastanın ilk başvurduğu zaman ki Hemogram ve kan biyokimya (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, Alb, Glob, T. protein, T. bil, İnd.

bil) sonuçlarını içermektedir.

1. Dönem: Tedaviye başladığımız zamandaki Hemogram ve kan biyokimya sonuçlarını

2. Dönem: Tedavinin 2. ayındaki sonuçları

3. Dönem: Tedavinin 4. ayındaki sonuçları

4. Dönem: Tedavinin bitimindeki (= 6 ayındaki) sonuçları göstermektedir.

Çalışma grubunda başlangıç AST değerleri  $92.3 \pm 68.37$ , kontrol grubunda  $99.0 \pm 55.61$  saptandı. Grupların başlangıç döneminde AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.644$ ) (Tablo 3).

Çalışma grubunda 1. dönem AST değerleri  $88.08 \pm 26.68$ , kontrol grubunda  $91.15 \pm 51.51$  olarak bulundu. Gruplar arasında 1. dönemde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p = 0.979$ ) (Tablo 3).

Çalışma grubunda 2. dönem AST değerleri  $56.23 \pm 46.59$ , kontrol grubunda  $68.08 \pm 29.00$

olarak bulundu. Gruplar arasında 2. dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.076$ ) (Tablo 3).

Çalışma grubunda 3. dönem AST değerleri  $34.00 \pm 13.59$ , kontrol grubunda  $53.85 \pm 25.25$  olarak bulundu. Gruplar arasında 3. dönemde AST değerleri arasında kontrol grubuna nazaran çalışma grubunda istatistiksel anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0.015$ ) (Tablo 3).

Çalışma grubunda 4. dönem AST değerleri  $38.92 \pm 21.62$ , kontrol grubunda  $50.69 \pm 21.60$  olarak saptandı. Gruplar arasında 4. dönemde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.117$ ) (Tablo 3).

Grupların kendi içinde başlangıç ve 4 dönem AST değerleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p = 0.030$ ). Kontrol grubunda da başlangıç - 4 dönem arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p = 0.005$ ) (Tablo 3).

AST	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	92,38 $\pm$ 68, 37	99,00 $\pm$ 55,61	0,644
1. Dönem	80,08 $\pm$ 26,68	91,15 $\pm$ 51,51	0,979
2. Dönem	56,23 $\pm$ 46,59	68,08 $\pm$ 29,00	0,076
3. Dönem	34,00 $\pm$ 13,59	53,85 $\pm$ 25,25	0,015
4. Dönem	38,92 $\pm$ 21,62	80,69 $\pm$ 21,60	0,117
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,030	p: 0,005	

**Tablo 3:** Grupların AST değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda başlangıç ALT değerleri  $323.92 \pm 710.59$  kontrol grubunda  $147.15 \pm 107.77$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.938$ ) (Tablo 4).

Çalışma grubunda 1. dönem ALT değerleri  $115.08 \pm 64.94$ , kontrol grubunda  $151.69 \pm 99.64$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.329$ ) (Tablo 4).

Çalışma grubunda 2. dönem ALT değerleri  $77.38 \pm 114.65$ , kontrol grubunda 2. dönem ALT değerleri  $97.46 \pm 42.39$  bulundu. Gruplar arasında 2. Dönem ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.013$ ) (Tablo 4).

Çalışma grubunda 3. Dönem ALT değerleri  $32.46 \pm 21.73$ , kontrol grubunda  $68.92 \pm 36.55$  bulundu. Gruplar arasında 3. dönem ALT değerleri istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p = 0.004$ )

(Tablo 4).

Çalışma grubunda 4 dönem ALT değerleri  $38.23 \pm 23.26$  kontrol grubunda  $56.38 \pm 30.43$  bulundu. Gruplar arasında 4. dönemde ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.117$ ) (Tablo 4).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4 dönem ALT değerleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunda ALT değerlerindeki düşüşün anlamlı olmadığı ( $p = 0.169$ ), kontrol grubunda ise bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p = 0.006$ ) (Tablo 4).

ALT	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	323,92 $\pm$ 710, 59	147,15 $\pm$ 107,77	0,938
1. Dönem	115,08 $\pm$ 64,94	151,69 $\pm$ 99,64	0,329
2. Dönem	77,38 $\pm$ 114,65	97,46 $\pm$ 42,39	0,013
3. Dönem	32,46 $\pm$ 21,73	68,92 $\pm$ 36,55	0,004
4. Dönem	38,23 $\pm$ 23,26	56,38 $\pm$ 30,43	0,117
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,169	p: 0,006	

**Tablo 4:** Grupların ALT değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda başlangıç GGT değerleri  $89.70 \pm 97.02$  kontrol grubunda  $30.30 \pm 17.40$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.037$ ) (Tablo 4).

Çalışma grubunda 1. dönem GGT değerleri  $51.00 \pm 27.18$  kontrol grubunda 1. Dönem GGT değerleri  $34.38 \pm 23.00$  bulundu. Gruplar arasında 1. Dönem GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.076$ ) (Tablo 5).

Çalışma grubunda 2. dönem GGT değerleri  $31.08 \pm 13.46$  kontrol grubunda  $35.31 \pm 23.00$  bulundu. Gruplar arasında 2. dönem GGT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.680$ ) (Tablo 5).

Çalışma grubunda 3. dönem GGT değerleri  $27.23 \pm 10.85$  kontrol grubunda  $30.23 \pm 10.96$  bulundu. Gruplar arasında 3 dönem GGT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.409$ ) (Tablo 5).

Grupların kendi içinde başlangıç 4. dönem GGT değerleri  $28.00 \pm 12.04$ , kontrol grubunda  $34.54 \pm 17.85$  bulundu. Gruplar arasında 4. dönem GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.258$ ) (Tablo 5).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4 dönem

GGT değerleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunda GGT değerlerinin düşmesi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.068$ ), kontrol grubunda da başlangıç - 4 dönem karşılaştırıldığında GGT değerlerindeki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p = 0.804$ ) (Tablo 5).

GGT	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	89,70 $\pm$ 97,02	30,30 $\pm$ 17,40	0,037
1. Dönem	51,00 $\pm$ 27,18	34,38 $\pm$ 23,00	0,076
2. Dönem	31,08 $\pm$ 13,46	35,31 $\pm$ 23,00	0,680
3. Dönem	27,23 $\pm$ 10,85	30,23 $\pm$ 10,96	0,409
4. Dönem	28,00 $\pm$ 12,04	34,54 $\pm$ 17,85	0,258
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,068	p: 0,804	

**Tablo 5:** Grupların GGT değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda başlangıç ALP değerleri 135.82  $\pm$  51.52 kontrol grubunda 126.22  $\pm$  70.31 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak başlangıç dönemi ALP değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.761$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunda 1. dönem ALP değerleri 128.23  $\pm$  37.07 kontrol grubunda 136.15  $\pm$  63.18 bulundu. Gruplar arasında 2. dönem ALP değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.608$ ) (Tablo 6).

ALP	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	135,82 $\pm$ 51,52	126,22 $\pm$ 70,31	0,761
1. Dönem	128,23 $\pm$ 37,07	136,15 $\pm$ 58,39	0,817
2. Dönem	155,23 $\pm$ 67,26	137,15 $\pm$ 63,18	0,608
3. Dönem	173,62 $\pm$ 70,00	127,23 $\pm$ 56,09	0,150
4. Dönem	162,38 $\pm$ 60,69	118,00 $\pm$ 59,98	0,081
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,050	p: 0,718	

**Tablo 6:** Grupların ALP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 3. dönem ALP değerleri 173.62  $\pm$  70.00 kontrol grubunda 127.23  $\pm$  56.09 bulundu. Gruplar arasında 3. dönem ALP değerleri

arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.150$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunda 4. dönem ALP değerleri 162.38  $\pm$  60.69 kontrol grubunda 118.00  $\pm$  59.98 bulundu. Gruplar arasında 4. dönem ALP değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0.081$ ) (Tablo 6).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4. dönem ALP değerleri karşılaştırıldığında, çalışma grubunda başlangıç - 4. dönem ALP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p = 0.050$ ), kontrol grubunda ise başlangıç -4. dönem ALP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.718$ ) (Tablo 6).

Çalışma grubunda başlangıç LDH değerleri 286.00  $\pm$  138.92 kontrol grubunda 443.14  $\pm$  143.73 bulundu. Gruplar arasında başlangıç LDH değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.130$ ) (Tablo 7).

LDH	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	286,00 $\pm$ 138,92	443,14 $\pm$ 143,73	0,130
1. Dönem	229,08 $\pm$ 91,14	291,92 $\pm$ 104,20	0,076
2. Dönem	211,38 $\pm$ 93,86	249,00 $\pm$ 98,44	0,317
3. Dönem	253,23 $\pm$ 130,60	229,62 $\pm$ 119,73	0,662
4. Dönem	234,00 $\pm$ 91,13	211,15 $\pm$ 116,39	0,281
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,698	p: 0,005	

**Tablo 7:** Grupların LDH değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 1. dönem LDH değerleri 229.08  $\pm$  91.14 kontrol grubunda 291.92  $\pm$  104.20 bulundu. Gruplar arasında 1. dönem LDH değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.076$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunda 2. dönem LDH değerleri 211.38  $\pm$  93.86 kontrol grubunda 249.00  $\pm$  98.44 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.317$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunda 3. dönem LDH değerleri 253.23  $\pm$  130.60 kontrol grubunda 229.62  $\pm$  119.73 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.662$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunda 4. dönem LDH değerleri 234.00  $\pm$  91.13 kontrol grubunda 211.15  $\pm$  116.39 bulundu. Gruplar arasında 4. dönem LDH değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.281$ ) (Tablo 7).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4. Dönem LDH değerleri karşılaştırıldığında; çalışma grubunda başlangıç - 4. dönem LDH değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.698$ ) fakat kontrol grubunda başlangıç - 4. dönem LDH değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p = 0.05$ ) (Tablo 7).

Çalışma grubunda başlangıç Total protein değerleri  $7.56 \pm 0.88$  kontrol grubunda  $7.76 \pm 0.61$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.462$ ) (Tablo 8).

TOTAL PROTEİN	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	$7,56 \pm 0,88$	$7,76 \pm 0,61$	0,462
1. Dönem	$7,36 \pm 0,70$	$7,63 \pm 0,59$	0,470
2. Dönem	$7,56 \pm 0,63$	$7,69 \pm 0,34$	0,568
3. Dönem	$7,55 \pm 0,42$	$7,64 \pm 0,41$	0,569
4. Dönem	$7,73 \pm 0,46$	$7,66 \pm 0,42$	0,776
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,280	p: 0,234	

**Tablo 8:** Grupların Total protein değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 1. dönem Total protein değerleri  $7.36 \pm 0.70$  kontrol grubunda  $7.63 \pm 0.59$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.470$ ) (Tablo 8).

Çalışma grubunda 2. dönem Total protein değerleri  $7.55 \pm 0.42$  kontrol grubunda  $7.64 \pm 0.41$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.569$ ) (Tablo 8).

Çalışma grubunda 4. dönem Total protein değerleri  $7.73 \pm 0.46$  kontrol grubunda  $7.66 \pm 0.42$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.776$ ) (Tablo 8).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4. dönem Total protein değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda başlangıç - 4. dönem Total protein değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.280$ ), kontrol grubu için ( $p = 0.234$ ) bulundu (Tablo 8).

Çalışma grubunda başlangıç Albümin değerleri  $0.43 \pm 0.57$ , kontrol grubunda  $0.42 \pm 0.51$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.840$ ) (Tablo 9).

Çalışma grubunda 1. dönem Albümin değerleri

$0.41 \pm 0.49$ , kontrol grubunda  $0.42 \pm 0.38$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.290$ ) (Tablo 9).

Çalışma grubunda 2. dönem Albümin değerleri  $0.42 \pm 0.38$ , kontrol grubunda  $0.45 \pm 0.41$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.216$ ) (Tablo 9).

Çalışma grubunda 3. dönem Albümin değerleri  $0.43 \pm 0.45$ , kontrol grubunda  $0.44 \pm 0.31$  bulundu. Gruplar arasında 3. dönem Albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.660$ ) (Tablo 9).

Çalışma grubunda 4. dönem Albümin değerleri  $0.44 \pm 0.45$ , kontrol grubunda  $0.43 \pm 0.27$  bulundu. Gruplar arasında 4. dönemde de Albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.169$ ) (Tablo 9).

Grupların kendi içinde başlangıç - 4. Dönem Albümin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hem çalışma grubunun başlangıç - 4. dönem Albümin değerlerinde hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem Albümin değerlerinde hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem Albümin değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu istatistiki değerler çalışma grubunda ( $p = 0.156$ ), kontrol grubunda ise ( $p = 0.642$ ) bulundu (Tablo 9).

ALBÜMİN	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	$0,43 \pm 0,57$	$0,42 \pm 0,51$	0,890
1. Dönem	$0,41 \pm 0,49$	$0,42 \pm 0,38$	0,290
2. Dönem	$0,42 \pm 0,38$	$0,45 \pm 0,41$	0,216
3. Dönem	$0,43 \pm 0,45$	$0,44 \pm 0,31$	0,660
4. Dönem	$0,44 \pm 0,45$	$0,43 \pm 0,27$	0,169
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,156	p: 0,642	

**Tablo 9:** Grupların Albumin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda başlangıç Globulin değerleri  $3.24 \pm 0.68$ , kontrol grubunda  $3.47 \pm 0.66$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç Globulin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.587$ ) (Tablo 10).

Çalışma grubunda 1. dönemde Globulin değerleri  $3.26 \pm 0.68$ , kontrol grubunda  $3.37 \pm 0.56$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.856$ ) (Tablo 10).

Çalışma grubunda 2. dönem Globulin değerleri

3.27 ± 0.60, kontrol grubunda 3.18 ± 0.60 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.897) (Tablo 10).

Çalışma grubunda 3. dönem Globulin değerleri 3.22 ± 0.45, kontrol grubunda 3.23 ± 0.49 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0.588) (Tablo 10).

GLOBULİN	Çalışma Grubu Ortalama ± SD	Kontrol Grubu Ortalama ± SD	p Değeri
Başlangıç	3,24 ± 0,68	3,47 ± 0,66	0,587
1. Dönem	3,26 ± 0,68	3,37 ± 0,56	0,856
2. Dönem	3,27 ± 0,60	3,18 ± 0,60	0,897
3. Dönem	3,22 ± 0,45	3,23 ± 0,49	0,588
4. Dönem	3,24 ± 0,43	3,30 ± 0,48	0,491
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,766	p: 0,078	

**Tablo 10:** Grupların Globulin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 4. dönem Globulin değerleri 3.24 ± 0.43, kontrol grubunda 3.30 ± 0.48 bulundu. Gruplar arasında 4. dönem Globulin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.491) (Tablo 10).

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. Dönem Globulin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hem çalışma grubunun başlangıç - 4. dönem Globulin değerleri, hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem Globulin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulunan değerler çalışma grubunda (p = 0.766), kontrol grubunda ise (p = 0.078) bulundu (Tablo 10).

Çalışma grubunda başlangıç Total bilirubin değerleri 1.02 ± 0.37, kontrol grubunda 0.77 ± 0.32 bulundu. Gruplar arasında başlangıç Total bilirubin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0.192) (Tablo 11).

Çalışma grubunda 1. dönem Total bilirubin değerleri 1.00 ± 0.41, kontrol grubunda 0.74 ± 0.44 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0.076) (Tablo 11).

Çalışma grubunda 2. dönem Total bilirubin değerleri 0.94 ± 0.40, kontrol grubunda 0.79 ± 0.36 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p = 0.719) (Tablo 11).

Çalışma grubunda 4. dönem Total bilirubin değerleri 0.87 ± 0.20, kontrol grubunda 0.97 ± 0.93 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı

fark saptanmadı (p = 0.304) (Tablo 11).

TOTAL BİLİRUBİN	Çalışma Grubu Ortalama ± SD	Kontrol Grubu Ortalama ± SD	p Değeri
Başlangıç	1,02 ± 0,37	0,77 ± 0,32	0,192
1. Dönem	1,00 ± 0,41	0,74 ± 0,44	0,076
2. Dönem	0,94 ± 0,40	0,79 ± 0,36	0,117
3. Dönem	0,10 ± 0,69	0,77 ± 0,17	0,719
4. Dönem	0,87 ± 0,20	0,97 ± 0,93	0,304
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,116	p: 0,440	

**Tablo 11:** Grupların Total Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. dönem Total bilirubin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; çalışma grubunun başlangıç - 4. dönem Total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p = 0.116), kontrol grubunda ise başlangıç - 4. dönem Total bilirubin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p = 0.440) (Tablo 11).

Çalışma grubunda başlangıç direkt bilirubin değerleri 0.48 ± 0.26, kontrol grubunda 0.39 ± 0.25 bulundu. Gruplar arasında başlangıç direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p = 0.332) (Tablo 12).

DİREKT BİLİRUBİN	Çalışma Grubu Ortalama ± SD	Kontrol Grubu Ortalama ± SD	p Değeri
Başlangıç	0,48 ± 0,26	0,39± 0,25	0,332
1. Dönem	0,57 ± 0,43	0,31 ± 0,20	0,027
2. Dönem	0,48 ± 0,41	0,32 ± 0,19	0,329
3. Dönem	0,47 ± 0,54	0,33 ± 0,17	0,662
4. Dönem	0,42 ± 0,20	0,48 ± 0,48	0,607
Başlangıç-4. Dönem	p: 0,373	p: 0,458	

**Tablo 12:** Grupların Direkt Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 1. dönem direkt bilirubin değerleri 0.57 ± 0.43, kontrol grubunda 0.31 ± 0.20 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p = 0.027) (Tablo 12).

Çalışma grubunda 2. dönem direkt bilirubin değerleri 0.48 ± 0.41, kontrol grubunda 0.32 ± 0.19

bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.329$ ) (Tablo 12).

Çalışma grubunda 3. dönem direkt bilirubin değerleri  $0.47 \pm 0.54$ , kontrol grubunda  $0.33 \pm 0.17$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.662$ ) (Tablo 12).

Çalışma grubunda 4. dönem direkt bilirubin değerleri  $0.42 \pm 0.20$ , kontrol grubunda  $0.48 \pm 0.48$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.607$ ) (Tablo 12).

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. dönem direkt bilirubin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hem çalışma grubunun başlangıç - 4. dönem direkt bilirubin değerleri arasında, hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.373$ ), kontrol grubu için ( $p = 0.458$ ) bulundu (Tablo 12).

Çalışma grubunda başlangıç indirekt bilirubin değerleri  $0.59 \pm 0.34$ , kontrol grubunda  $0.38 \pm 0.24$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç dönem indirekt bilirubin değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p = 0.094$ ) (Tablo 13).

Çalışma grubunda 1. dönem indirekt bilirubin değerleri  $0.44 \pm 0.24$ , kontrol grubunda  $0.43 \pm 0.26$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.918$ ) (Tablo 13).

Çalışma grubunda 2. dönem indirekt bilirubin değerleri  $0.46 \pm 0.31$ , kontrol grubunda  $0.47 \pm 0.20$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.897$ ) (Tablo 13).

İ. DİREKT BİLİRUBİN	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	$0,59 \pm 0,34$	$0,38 \pm 0,24$	0,094
1. Dönem	$0,44 \pm 0,24$	$0,43 \pm 0,26$	0,918
2. Dönem	$0,46 \pm 0,31$	$0,47 \pm 0,20$	0,897
3. Dönem	$0,55 \pm 0,26$	$0,44 \pm 0,11$	0,303
4. Dönem	$0,45 \pm 0,15$	$0,49 \pm 0,48$	0,396
Başlangıç-4. Dönem	0,242	0,499	

**Tablo 13:** Grupların İndirekt Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 3. dönem indirekt bilirubin değerleri  $0.55 \pm 0.26$ , kontrol grubunda  $0.44 \pm 0.11$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.303$ ) (Tablo 13).

Çalışma grubunda 4. dönem indirekt bilirubin

değerleri  $0.45 \pm 0.15$ , kontrol grubunda  $0.49 \pm 0.48$  bulundu. Gruplar arasındaki 4. dönemde indirekt bilirubin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.396$ ) (Tablo 13).

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. dönem indirekt bilirubin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hem çalışma grubunun, hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem indirekt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.242$ ), kontrol grubu için ( $p = 0.499$ ) bulundu (Tablo 13).

Çalışma grubunda başlangıç lökosit değerleri  $6652.31 \pm 1515.23$  kontrol grubunda  $6261.54 \pm 1620.46$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç lökosit değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.644$ ) (Tablo 14).

Çalışma grubunda 1. dönem lökosit değerleri  $6545.38 \pm 2101.13$  kontrol grubunda  $6346.15 \pm 1794.26$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.681$ ) (Tablo 14).

Çalışma grubunda 2. dönem lökosit değerleri  $6438.46 \pm 1640.40$  kontrol grubunda  $5764.62 \pm 1441.74$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.681$ ) (Tablo 14).

LÖKOSİT	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	$6652,31 \pm 1515,33$	$6261,54 \pm 1620,46$	0,644
1. Dönem	$6515,38 \pm 2101,13$	$6346,15 \pm 1794,26$	0,681
2. Dönem	$6438,46 \pm 1640,40$	$5764,62 \pm 1441,74$	0,329
3. Dönem	$5592,31 \pm 1840,05$	$5984,62 \pm 1247,56$	0,680
4. Dönem	$5561,54 \pm 1961,95$	$5984,62 \pm 708,10$	0,292
Başlangıç - 4. Dönem	0,055	0,532	

**Tablo 14:** Grupların Lökosit değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 3. dönem lökosit değerleri  $5592.31 \pm 1840.05$  kontrol grubunda  $5984.62 \pm 1247.56$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.680$ ) (Tablo 14).

Çalışma grubunda 4. dönem lökosit değerleri  $5561.54 \pm 1961.95$  kontrol grubunda  $5984.62 \pm 708.10$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.292$ ) (Tablo 14).

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında, hem çalışma grubunun başlangıç - 4. dönem lökosit değerleri arasında, hem de kontrol grubunun başlangıç - 4. dönem lökosit değerleri arasında ista-



tistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.0555$ ), kontrol grubu için ( $p = 0.532$ ) bulundu (Tablo 14).

Çalışma grubunda başlangıç Trombosit değerleri  $179.23 \pm 49.93$  kontrol grubunun  $208.46 \pm 90.28$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç Trombosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.555$ ) (Tablo 15).

PLATET x 1000	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	179,23 $\pm$ 49,93	208,46 $\pm$ 90,28	0,555
1. Dönem	167,92 $\pm$ 45,58	201,15 $\pm$ 98,20	0,488
2. Dönem	182,62 $\pm$ 40,16	188,62 $\pm$ 69,64	0,897
3. Dönem	167,92 $\pm$ 71,99	187,08 $\pm$ 49,53	0,520
4. Dönem	164,23 $\pm$ 49,93	184,23 $\pm$ 65,91	0,538
Başlangıç - 4. Dönem	0,233	0,425	

**Tablo 15:** Grupların Trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda 1. dönem Trombosit değerleri  $167.92 \pm 45.58$  kontrol grubunun  $201.15 \pm 98.20$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0.488$ ) (Tablo 15).

Çalışma grubunda 2. dönem Trombosit değerleri  $182.62 \pm 40.16$  kontrol grubunda  $188.62 \pm 94.64$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.897$ ) (Tablo 15).

Çalışma grubunda 3. dönem Trombosit değerleri  $167.92 \pm 71.99$  kontrol grubunun  $187.08 \pm 49.53$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0.520$ ) (Tablo 15).

Çalışma grubunda 4. dönem Trombosit değerleri  $164.23 \pm 49.23$  kontrol grubunda  $184.23 \pm 65.91$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.538$ ) (Tablo 15).

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. dönem Trombosit değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, hem çalışma grubunda, hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.233$ ), kontrol grubu için ( $p = 0.425$ ) bulundu (Tablo 15).

Çalışma grubunda başlangıç Eritrosit değerleri  $4638.46 \pm 594.78$  kontrol grubu için  $4746.15 \pm 812.34$  bulundu. Gruplar arasında başlangıç Eritrosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.590$ ) (Tablo 16).

Çalışma grubunda 1. dönem Eritrosit değerleri

$4556.15 \pm 540.75$  kontrol grubu için  $4499.23 \pm 425.04$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.719$ ) (Tablo 16).

Çalışma grubunda 2. dönem Eritrosit değerleri  $4335.46 \pm 564.30$  kontrol grubunda  $4551.54 \pm 496.37$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.662$ ) (Tablo 16).

Çalışma grubunda 3. dönem Eritrosit değerleri  $4554.62 \pm 666.83$  kontrol grubunda  $4596.92 \pm 440.10$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.397$ ) (Tablo 16).

Çalışma grubunda 4. dönem Eritrosit değerleri  $4500.54 \pm 483.62$  kontrol grubunda  $4695.38 \pm 549.45$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.877$ ) (Tablo 16).

Gruplar kendi içinde başlangıç - 4. dönem Eritrosit değerleri karşılaştırıldığında; hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda başlangıç - 4. dönem Eritrosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu değerler çalışma grubu için ( $p = 0.244$ ), kontrol için ( $p = 0.812$ ) bulundu (Tablo 16).

ERİTROSİT x 1000	Çalışma Grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	p Değeri
Başlangıç	4638,46 $\pm$ 594,78	4746,15 $\pm$ 812,34	0,590
1. Dönem	4556,15 $\pm$ 540,75	4499,23 $\pm$ 425,04	0,719
2. Dönem	4335,46 $\pm$ 564,30	4551,54 $\pm$ 496,37	0,662
3. Dönem	4554,62 $\pm$ 666,83	4596,92 $\pm$ 440,10	0,397
4. Dönem	4500,54 $\pm$ 483,62	4695,38 $\pm$ 549,45	0,877
Başlangıç - 4. Dönem	0,050	0,812	

**Tablo 16:** Grupların Eritrosit değerlerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Günümüz için Kronik Viral Hepatitlerin tedavisinde standartlaşmış ve tüm dünyada kabul görmüş tedavi şekli İnterferondur. İnterferon hem antiproliferatif, immunmodülatör hem de antiviral etkiye sahip olmaları nedeniyle kronik viral hepatitlerin tedavisinde en ümit verici ilaçlardır (4, 5, 6, 7).

Ancak interferon kullanımının uygun olmadığı vakalar, tedaviye cevap alınamayan vakalarda alternatif tedavi şekilleri denenmiş ve günümüzde hala denenmekte olup bu alternatif tedavi şekillerinden birisi olan UDCA kullanımının karaciğer

transaminaz değerleri üzerinde düşündürücü etkisi olduğu anlaşılmıştır (1, 3).

Bu ilacın interferon ile kombine kullanımında etkisinin daha da arttığı yolunda çalışmalar bildirilmiştir (8, 9, 10). Bizim çalışmamızda serum AST değerlerindeki düşüş hem IFN  $\alpha$  monoterapi grubunda hem de IFN  $\alpha$  + UDCA (kombine) tedavi grubunda da anlamlı bulundu. Ancak bugüne kadar yapılan bizim çalışmamızda benzer çalışmalarda (IFN  $\alpha$  tek başına, IFN  $\alpha$  + UDCA kombine tedavi gruplarında) tedavinin AST üzerine olan etkileri bildirilmemiştir (8, 9, 10, 11). Ancak kr. viral hepatitli hastalara UDCA tek başına verildiğinde AST değerlerini düşürücü etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (12, 13).

Çalışmamızda serum ALT değerlerindeki düşüşün monoterapi grubunda (IFN  $\alpha$  + UDCA) grupta ise anlamlı bulamadık. Bugüne kadar yayınlanan literatürlerde IFN  $\alpha$  + UDCA (kombine) grupta, IFN  $\alpha$  (monoterapi) grubunda tedavi bitimini izleyen erken dönemde serum ALT değerleri arasında fark olmadığı ve iki grupta da serum ALT değerlerindeki düşüşün benzer olduğu gösterilmiş. Bu bulgumuz literatür bilgileri ile uyumlu bulunmamıştır (8, 10, 11).

Çalışmamızda serum GGT değerleri üzerine olan etkileri hem monoterapi (IFN  $\alpha$ ), hem de kombine (IFN  $\alpha$  + UDCA) tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamsız bulduk. Bugüne kadar yayınlanan literatürlerde bizim çalışmamıza benzer çalışmalarda tedavinin serum GGT değerleri üzerine olan etkileri araştırılmamış (8, 9, 10, 11). Ancak UDCA tek başına verilerek yapılan çalışmalarda ise UDCA serum GGT değerlerini düşürdüğü gösterilmiş (12, 13, 14).

Serum ALP değerleri üzerine olan etki vermiş olduğumuz tedavi yöntemlerinden kombine (IFN  $\alpha$  + UDCA) grupta ALP değerlerindeki düşüşü anlamlı bulduk. Monoterapi (IFN  $\alpha$ ) grubunda ise serum ALP değerlerindeki düşüşün anlamlı olmadığını saptadık burada IFN  $\alpha$  etkisi dışında UDCA serum ALP değerlerini düşürdüğü anlaşılıyor fakat yapmış olduğumuz çalışmaya benzer yapılan çalışmalarda UDCA + IFN  $\alpha$  (kombine), IFN  $\alpha$  (monoterapi) grubunda tedavinin ALP değerleri üzerine olan etkileri araştırılmamış (8, 9, 10, 11). Kr. viral hepatitlerde tek başına UDCA tedavi sonuçlarında serum ALP değerlerinin düştüğü gösterilmiş (12).

Serum LDH değerlerindeki düşüş kombine tedavi (IFN + UDCA) grubunda anlamlı olmadı, monoterapi (IFN ) grubunda ise anlamlı bulduk ancak literatür bilgilerinde kr. viral hepatitlerde her iki tedavisinde LDH üzerine olan etkilerinin

araştırılmamış olduğu görüldü (8, 9, 10, 11, 12, 13).

Çalışmamızda serum total bilirubini direkt bilirubin indirekt bilirubin değerleri üzerine hem monoterapi (IFN  $\alpha$ ) tedavisinin, hem de kombine (IFN  $\alpha$  + UDCA) tedavisinin etkisinin olmadığını gördük. Literatürlerde bizimkine benzer çalışmalarda serum total bilirubin, direkt bilirubin indirekt bilirubin değerleri üzerine hem kombine tedavinin hem de monoterapi tedavisinin etkilerinde bahsedilmemiş. Ancak UDCA tek başına verildiği kr. viral hepatitlerde ise UDCA bu değerler üzerine bir çalışmada hafif düşürücü etkisi gözlenmiş (12), diğer bir çalışmada ise bu değerler üzerine düşürücü etki saptanmamıştır (13).

Çalışmamızda IFN  $\alpha$  + UDCA kombine kullanımında, hem de IFN  $\alpha$  tek başına kullanımında serum total protein, albumin, globulin değerleri üzerinde anlamlı etkilerinin olmadığını bulduk. Bu bulgumuz UDCA tek başına verildiği çalışmalarda uyumlu bulundu (12, 13). Ancak bizim çalışmamızda benzer yapılan çalışmalarda serum total protein, Albumin, Globulin değerleri üzerine olan etkiler ise araştırılmamış (8, 9, 10, 11)

Çalışmamızda IFN  $\alpha$  + UDCA, hem de IFN  $\alpha$  tedavi grubunda da hemogram değerleri üzerine (Lökosit, Eritrosit, Trombosit) herhangi bir etkisinin olmadığını saptadık. Bugüne kadar yapılan hiç bir çalışmada bu değerler üzerine olan etkiler araştırılmamış (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) sadece IFN  $\alpha$ 'nın yan etkileri açısından (kemik iliği supresyonuna bağlı) anemi, trombositopeni lökopeni bildirilmişse de (7, 16, 17) yapmış olduğumuz çalışmada böyle bir yan etkiye rastlamadık.

## SONUÇ

1- UDCA + IFN  $\alpha$  kombine kullanımı ile IFN  $\alpha$  ile tek başına kullanımın serum AST değerleri üzerine farklı etkilerinin olmadığını her iki tedavi grubunda da serum AST değerlerindeki düşürücü etkinin benzer oranda olduğu bulunmuştur.

2- UDCA + IFN  $\alpha$  kombine kullanımı ile IFN  $\alpha$  tek başına kullanılmasının serum ALT değerlerindeki düşüşün benzer olduğu hatta kombine tedavi grubunda serum ALT değerlerindeki düşüşün daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmış ancak bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda serum ALT değerlerindeki düşüşün kombine grupta (IFN  $\alpha$  + UDCA) anlamsız olduğunu, monoterapi (IFN  $\alpha$ ) grubunda ise anlamlı olduğunu bulduk. UDCA'ın ise bu etkiyi arttırmadığını hatta azalttığı düşünülebilir.

3- Serum GGT değerleri üzerine etkileri açısından her iki tedavi grubu arasında fark yoktur.

4- Kombine (IFN  $\alpha$  + UDCA) tedavi grubunda ALP değerlerinin anlamlı olarak düşmesinin nedeni belki de UDCA kolestaz enzimleri üzerine etkisinin transaminazlara nazaran daha fazla olduğunu gösteriyor olabilir.

5- Hem kombine (IFN  $\alpha$  + UDCA), hem de monoterapi (IFN  $\alpha$ ) grubunda total protein, Albumin, Globulin, total bilirubin, Direkt bilirubin, indirekt bilirubin, Hemogram değerleri üzerine anlamlı bir etkinin olmadığını gördük. Belki daha önceki yapılan çalışmalarda bu etki görüldüğü için de bu değerler üzerine olumlu ya da olumsuz etkisinden bahsedilmemiş olabilir.

6- Bu çalışmamızda UDCA + IFN  $\alpha$  transaminazlar üzerine IFN  $\alpha$  dan daha üstün iyileştirici etkileri olduğu gösterilememiştir.

Chronic Hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am J Gastroenterology* 1995; 90(2): 263-269.

- 9- **Bahçecioğlu İH, Karaoğlu A, Demir A, Demirdağ K.** Kronik Aktif Hepatit Tedavisinde İlk Değerlendirme Sonuçlarımız. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi İstanbul 5-7 Haz. 1997; p: 3
- 10- **O'Brien CB, Henzel B, Shields D et al.** Usodiol and IFN- For the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 106: 953.
- 11- **Baucher E, Jovanelles H, Andre P, Ruffoult A, Guyader D et al.** Effect of UDCA on Serum Liver Damage Indicans in Patients With Chronic Active Hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 473-76.
- 12- **Ronaldi E, Franceschini R, Cotaldu A, Cicchetti V et al.** Effect of UDCA on Serum Liver Damage Indicans in Patients With Chronic Active Hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 473-76.
- 13- **Buzelli G, Moscerolla S, Focardi G, Datollo P, Giustu A et al.** Long-term treatment with Ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis. *Current Therap Research* 1991; 5: 635-41.
- 14- **Kisoschini K, Kawoto S, Yosurahu I et al.** Efficacy of Ursodeoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum GGT levels. *Gastroenterol* 1996; 31: 75-80.
- 15- **Loy CL, Chon CY, Hwang SJ, Lu RH, Lee SD.** Efficacy of Ursodeoxycholic acid in the treatment of patient with chronic hepatitis C. *J Gastroenterohepatol* 1995; 10(4): 432-437.
- 16- **Mauren MJ.** Interferon alpha for viral hepatitis. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1996; 2: 93-106.
- 17- **Goffrey D.** Side effects of Interferone alpha in viral hepatitis. NIH Concensus Development Conference on Management of Hepatitis C. maryland March 24-26 1997; p: 82-88.

---

#### KAYNAKLAR

- 1- **Mutchnich MG, Ehrinpreis MN, Pelemen RR.** Prospectives on the treatment of chronic hepatitis B and C with thymic peptides and peptides ant antiviral agents. *Antiviral-RES* 1994; 24(2): 245-257.
- 2- **Sherlock S, Dooley J.** Virüs Hepatit. In: *Disease of the Liver and Biliary Systems.* Sherlock S, Dooley J (editors). Blackwell. 1993; p: 260-293.
- 3- **Mayer KH, Buschenfelde Z, Paumgartner G, Scholmerich J.** Perspectives in Gastroenterology Current Facts and Future Trends. Urban Schwarzenberg 1995; p: 213-45.
- 4- **Yenen OS.** Viral Hepatitler. In: *İnfeksiyon Hastalıkları.* Topçu AV, Söletir G, Doğanay M (editors). Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 1996; p: 641-700.
- 5- **Thomas HC.** Physopathology and Treatment of Hepatitis B. *Basel Research Forum International* 4-5 September 1995.
- 6- **Şentürk H.** Kronik Hepatit B Tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 3: 132-142.
- 7- **Karayalçın S.** Kronik Hepatit B ve C'de Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji* 1997; 1: 68-81.
- 8- **Angellica M, Gandin C, Pescarmono E, Ropicetto M et al.** Recombinant Interferone alpha and Ursodeoxycholic acid Ver sus Interferone alpha Alone in the Treatment of