

Kronik Aktif B ve C Hepatitlerinde Serum β_2 Mikroglobulin (β_2 mG) C-reaktifprotein (CRP) ve Solubl İnterleukin-2 Reseptör (SIL-2r) Düzeylerine α -interferonun Etkileri

Dr. Ülkü SARITAŞ, Dr. Klara DALVA, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Tülin ŞAHİN, Dr. Emin ALTIPARMAK, Dr. Perihan OĞUZ, Dr. Fikret DEMİRCİ, Dr. Senem KÜÇÜKBAŞ

Özet: Alfa interferon ile tedavi edilen 30 kronik aktif B ve C hepatitli hasta (B=17, C=13), tedavisiz izlenen 16 persistant hepatit (KPH) veya asemptomatik taşıyıcı (AT) ve 20 sağlıklı bireyde (SB) serum İ2MG, CRP ve SIL-2R düzeyleri ölçülerek bu parametrelerin karaciğer patolojisi ile ilişkisi, interferon tedavisine yanıtta prediktif faktör olup olmadıkları ve interferonun etki mekanizması araştırılmaya çalışıldı. Tedavi grubunda tedavi öncesi, tedavi süresince her ay ve tedavi sonrasında her üç parametre ölçülerek bunların ALT düzeyleri ve tedaviye yanıtta ilişkileri araştırıldı.

Tedavi grubundan 14 hasta tam veya kısmi yanıt verirken 16 hasta yanıtsızdı. İ2MG, CRP ve SIL-2R düzeyleri KAH ve KAH+AT gruplarında SB'den anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). Kronik aktif B ve C'li hastalarda ve tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde her üç parametre arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak tedavi süresince KAH'li hastaların tedaviye yanıt verenlerinde tedavinin 2. ayında ALT yüksekliğine paralel olarak İ2MG ve SIL-2R düzeyleri pik yaparak 6. ayda normale döndü. KACH'de ise tedavi süresince önemli bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç olarak İ2MG, CRP ve SIL-2R düzeylerinin karaciğerdeki hasarla ilişkilerinin olduğu, ancak interferona yanıtı belirlemede prediktif değerlerinin olmadığı, ve KAH'de interferonun immuno modulator etkisinin ön planda olduğu gözlenirken KACH'de antiviral etkinin daha önemli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: İ2 Mikroglobulin, Soluble İnterleukin 2 Reseptör, C-Reaktif Protein, İ- Interferon

1976 yılında Greenberg KAH'de (1) 1986 yılında Hoofnagle KACH'de interferon (INF) ile klini Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Summary: EFFECTS OF α -INTERFERON ON SERUM, β_2 MG CRP AND SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR IN CHRONIC ACTIVE B AND C HEPATITIS

Serum β_2 microglobulin (β_2 MG), C-reactive protein (CRP) and soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) levels were measured in 30 patients diagnosed of chronic active B and C hepatitis (CAH), in 16 chronic persistent hepatitis (CPH) patients or asymptomatic carriers (AC) who were followed-up without any therapy and in 20 healthy people (HP). The relationship between liver pathology and these parameters whether they were predictive factors in respect to interferon therapy and the mechanism of interferon effect were researched. These three parameters were measured before and after therapy and during the time of therapy every month with respect to ALT levels and response to interferon therapy. In therapy group 14 patients were complete or in complete responsive to interferon therapy while 16 patients were unresponsive.

β_2 MG, CRP and SIL-2R levels were significantly higher in CAH, CPH and AC group than HP group ($p<0.01$).

With respect to three parameters there was no significant difference between responsive and unresponsive patients. However in responsive B hepatitis group the level of İ2MG and SIL-2R reached to peak levels in the second month of therapy showing parallelism to high ALT levels and returned to normal value in 6 months. No significant difference was observed in chronic active C hepatitis group.

As a result β_2 MG, CRP and SIL-2R levels were closely related with liver damage but they were not predictive factors for interferon therapy. in chronic active B hepatitis group the effect of interferon was basically immunomodulatory whereas in chronic active C hepatitis mostly antiviral.

Key words: İ2 Mikroglobulin, Soluble interleukin 2 Receptör, C-Reaktif Protein, İ- interferon

nik düzelme olduğunu bildirmelerinden (2) günümüze kadar KAB ve C hepatitlerinde INF tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve

Tablo I: İncelenen 3 gruptaki β_2 MG, CRP ve SIL-2R ortalama değerleri

	β 2MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)	
SB (n=20)	1.70±0.42	6.76±2.68	278.1±890	
KPH+ AT (n=16)	2.05±1.00	22.1±13.0	463.1±243	
KAH (n=30)	2.67±0.78	15.2±13.6	629.8±260	
Tedaviye cevap verenler	Tedaviye cevap vermeyenler			
	T. Öncesi	T. sonrası	T. Öncesi	T. sonrası
β_2 MG	2.5543	2.1250	2.7500	2.2912
CRP	17.928	5.142	12.312	5.875
I2-R	613.57	631.64	649.68	586.62

INF'nin etkileri klinik, histolojik ve immunolojik açıdan incelenmiştir (3,4)

Hepatit B virusu (HBV) hepatosit hasarını immun sistem aracılığı ile yapar ve direkt sitopatik etkisi yoktur (5,6). KABH'de INF'un asıl etki mekanizması immunomodulator olup, bunu da hepatosit yüzeyinde HLA class I molekülü ve bunun hafif zinciri olan β_2 MG ekspresyonunu artırarak ve T lenfositleri aktive ederek yapar (7-11).

Hepatit C virusunun (HCV) hepatosit hasarını ne şekilde yaptığı kesin olarak belli değildir. Direkt sitopatik etki ön planda olmakla birlikte immun sistem aracılığıyla ve otoimmun mekanizma ile yaptığı varsayılmaktadır (1). Patogenezdaki bu belirsizlik KACH'de INF'un etki mekanizmasında da gözlenmektedir (13,14). Antiviral etkinin ön planda olduğu tedavinin ilk aylarında görülen hızlı ALT düşüklüğü ve HCVRNA'nın kaybolması ile desteklenmektedir (15,16).

β_2 MG hemen tüm hücrelerin membranlarında bulunan 12.000 D molekül ağırlığında bir glikoprotein olup immun sistem aracılığıyla oluşan karaciğer hastalıklarında aktivasyonu gösteren iyi bir işaretleyicidir (8,13). CRP akut faz reaktanı olmakla beraber kronik iltihabi hastalıklarda da yükselir ve hastalığın aktivasyonunu gösterir. SIL-2R aktif T lenfositler tarafından salgılanan interleukin - 2'nin soluble komponentidir ve T lenfosit aktivitesinin indeksi olarak kabul edilmektedir. Hem aktif, hem de kronik viral hepatitlerde serumda artar ve ALT düzeyi ile korelasyon gösterir (8,9,11).

Bu çalışmada KABH ve KACH'lerin INF ile te-

Tablo II: KAB ve C Hepatitli olgularda β_2 MG, CRP ve SIL-2R ortalama değerleri

	β_2 MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)
KABH	2.50±0.73	17.94±16.85	597±263
KACH	2.87±0.83	11.63±6.94	671±261

davisinde serum β_2 MG ve SIL-2R düzeylerindeki değişiklikler, tedaviye yanıtla ilişkileri; KABH ve KACH'de INF'un etki mekanizması ve β_2 MG ve SIL-2R'nün karaciğer hasarındaki rolleri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

1991 Ocak - 1994 Ağustos ayları arasında α -INF ile tedavi edilen 13 KACH, 17 KABH, toplam 30 hasta (I. Grup); tedavisiz izlenen 16 KPH ve AT (II. Grup) ve 20 sağlıklı birey (III. Grup) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan gruplarda böbrek fonksiyonları normaldi. Malignite, hematolojik hastalık, karaciğer patolojisi dışında kronik veya inflamatuvar bir olay yoktu.

I: Grupta tedavi öncesi, tedavi süresince her ay ve tedavi sonrasında serum β_2 MG, CRP ve SIL-2R düzeyleri ölçülerek serum ALT düzeyleri ve tedaviye yanıtla ilişkileri araştırıldı. II. ve III. gruplarda bir kez ölçüm yapıldı ve sonuçlar I. grup ile karşılaştırıldı.

Tedavi, KABH'de haftada 3 kez 5 milyon ünite I- INF ile subcutan olarak; KACH'de haftada 3 kez günde 3 milyon ünite INF subkutan olarak 6 ay süre ile yapıldı.

Tedaviye yanıt kriteri olarak ALT normal düzeye inen hastalar tam yanıt; başlangıca göre %50'den daha fazla düşme olanlarda kısmi yanıt; %50'den daha az düşme olanlarda yanıtsız olarak kabul edildi.

Sonuçlar değerlendirilirken tam ve kısmi yanıt verenler birlikte "tedaviye yanıt verenler" olarak değerlendirildi.

Tablo III: α -interferon tedavisine cevap veren KABH'li hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden sonra I2MG, CRP ve SIL-

	ALT	I2MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)
Tedavi öncesi	126.7±27	2.52±0.65	22.33±21	278.1±890
Tedavi sırasında	187±81	2.05±1.00	10.70±9.8	980±490
Tedavi sonrası	36±7	1.90±0.45	5.70±5.54	629.8±260

Tablo IV: KABH'li tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden sonra β 2MG, CRP ve SIL-2R değerleri

	ALT	I2MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)
Tedavi öncesi	126±80	2.46±0.87	1.3±9.5	650.1±199
Tedavi sırasında	138±18	2.10±0.20	8±8.5	657.5±210
Tedavi sonrası	108±10	1.98±0.32	5.70±5.54	557.5±581

β 2mG mikropartikül enzimimmunoassay yöntemi ile ABOTT ticari test kiti kullanılarak, SIL-2R Sandwich Enzyme immunoassay yöntemine dayalı Cell Free α L-2R test kiti kullanılarak; CRP Liquid Phase immunoprecipitation yöntemi ile ORION DIAGNOSTICA TURBOX ticari test kiti kullanılarak ölçüldü.

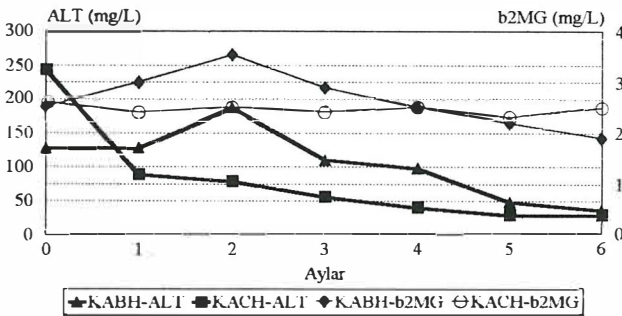
İstatistiksel değerlendirmeler Student's t testi ile yapıldı, $p < 0.05$ veya daha düşük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

İncelenen 3 gruptaki β 2mG, CRP ve SIL-2R düzeyleri Tablo I'de gösterilmiştir. I. grup değerleri II. ve III. gruplardan istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.001$). CRP II. ve III. gruplar arasında farklılık göstermezken β 2mG ve SIL-2R II. grupta III. gruptan daha yüksekti ($p < 0.01$).

Tedavi grubunda KABH'li 17 hastanın 9'u (%53) tedaviye yanıt verdi ve bunların 5'inde (%30) kalıcı remisyon elde edildi. KACH'li 13 hastanın 5'i (%38) tedaviye cevap verdi ve 3'ünde (%23) kalıcı remisyon sağlandı.

KABH ve KACH'li hastalarda tedaviye başlama- dan önceki β 2mG, CRP ve SIL-2R düzeyleri Tablo II'de görüldüğü gibi istatistiksel farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$).

**Şekil 1:** İnterferon tedavisine yanıt veren KABH ve KACH'li hastalarda serum ALT ve I2MG düzeyleri**Tablo V:** KACH'li tedaviye cevap veren hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden sonra I2MG, CRP ve SIL-2R değerleri

	ALT	I2MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)
Tedavi öncesi	243.8±236	2.61±0.65	10±6.04	566±199
Tedavi sırasında	88.2±89.5	2.40±2.50	6±2.04	600±210
Tedavi sonrası	29.4±28	2.51±0.90	4±1.73	580±360

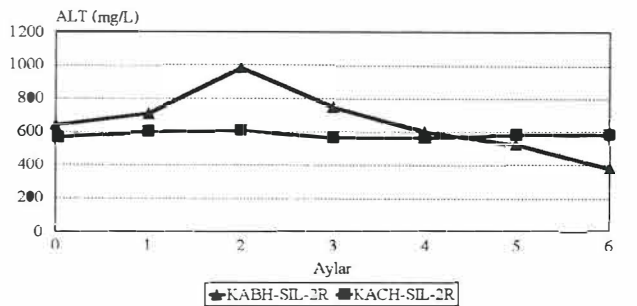
Tablo VI: KACH'li tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedaviden sonra β 2MG, CRP ve SIL-2R değerleri

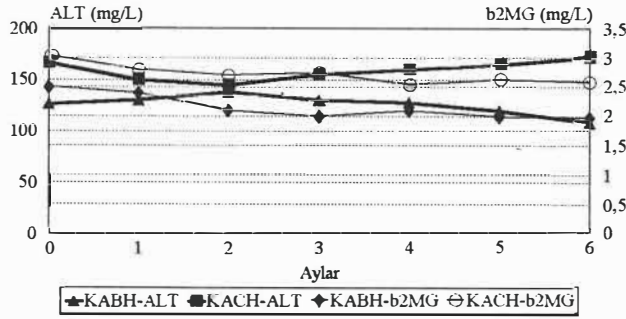
	ALT	I2MG(mg/L)	CRP(mg/L)	I2-R(IU/L)
Tedavi öncesi	166.5±174	3.03±0.93	11.6±8.10	748±199
Tedavi sırasında	143.7±144	2.97±0.93	7.6±5.30	803±273
Tedavi sonrası	162.5±219	2.80±0.18	6.3±4.01	671±257

Tedaviye cevap veren KABH'li hastalarda tedavinin 2. ayında ALT, β 2mG ve SIL-2R pik yaparak yükseldi ve tedavinin bitimine doğru kademeli olarak düşerek tedavi sonunda başlangıç değerlerinin altına indi (Tablo III, Şekil 1,2). Tedaviye cevap vermeyen KABH'li hastalarda ise tedavi sırasında ve sonrasında CRP hariç diğer iki parametrede önemli bir değişiklik saptanmadı (Tablo IV, Şekil 3,4).

KACH'li hastalarda tedaviye yanıt verenlerde tedavinin 1. ayında ALT ve CRP düzeylerinde anlamlı düşüş saptanırken β 2mG ve SIL-2R düzeylerinde tedavi süresince ve tedavi sonunda istatistiksel bir farklılık yoktu (Tablo V, Şekil 1,2).

KACH'li tedaviye yanıtsız hastalarda CRP düzeyinde düşme saptanırken ALT, β 2mG ve SIL-2R düzeyleri değişmedi (Tablo VI, Şekil 3,4).

**Şekil 2:** İnterferon tedavisine yanıt veren KABH ve KACH'li hastalarda SIL-2R düzeyleri.



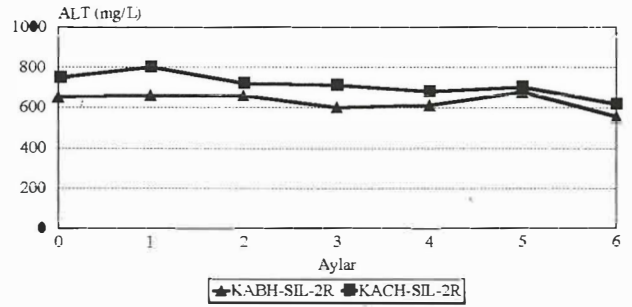
Şekil 3: Tedaviye yanıtı olmayan olgularda serum ALT ve İ2MG düzeyleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik aktif hepatitli hastalarda serum β_2 mG, CRP ve SIL-2R düzeylerinin sağlıklı bireyler ve asemptomatik taşıyıcılarda yüksek bulunması ve özellikle β_2 mG ve SIL-2R düzeylerinin de KAH'lı hastalarda KPH'li hastalardan yüksek olması, bu iki parametrenin karaciğerdeki hasarın derecesini göstermede iyi birer serolojik gösterge olabileceğini göstermektedir. CRP ise hasta grubunda sağlıklı bireylerden yüksek, ancak KAH ve KPH'li hastalarda farklılık göstermemekte, bu nedenle de inflamasyonun varlığını gösterse de karaciğerdeki hasarın derecesini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

İnterferon tedavisi ile yapılan çalışmalarda yaş, cins, başlangıç ALT ve HBVDNA düzeyleri, ferritin gibi birçok prediktif faktörün varlığından bahsedilmektedir (17-20). Serum β_2 mG, CRP ve SIL-2R düzeylerinin rolü konusunda çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda bu üç parametrenin tedavi öncesi değerlerinin interferon tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastalarda farklılık göstermediği, dolayısıyla da tedaviye yanıtı belirlemede prediktif değerlerinin olmadığı saptandı.

Hepatitis B virusunun hepatosit hasarını immun sistem aracılığıyla yaptığını biliyoruz. İmmun sistemi yetersiz olan hastalarda hepatosit nekrozu olmaz ve virus sürekli çoğalarak hastanın taşıyıcı durumuna geçmesine neden olur. Bu hastalarda ya hepatosit membranında HLA Class I molekül ekspresyonunda defekt vardır, ya supresör T lenfosit fonksiyonunda artış sitotoksik T lenfosit fonksiyonunda azalma vardır, ya da hücre membranında blokan antikorlar vardır. İmmun sistemi kısmen bozuk hastalarda ise



Şekil 4: İnterferon tedavisine yanıtı olmayan olgularda serum SIL-2R düzeylerinin aylara göre seyri

kısmi hepatosit nekrozu olur ve hastada kronik aktif hepatit meydana gelir. İnterferon tedavisi ile bir yandan antiviral etki ile virus temizlenirken diğer yandan defektif olan immun yanıtın düzeltilmesi amaçlanır. İnterferonun hepatosit yüzeyinde HLA Class I molekül ekspresyonunu artırarak ve T lenfositleri aktive ederek etki gösterir. Çalışmamızda KABH'li tedaviye yanıt veren hastalarda interferon tedavisi sırasında serum β_2 mG ve SIL-2R düzeylerinin anlamlı bir şekilde yükselmesi ve bunun ALT düzeyleri ile paralellik göstermesi interferonun etkisinin KABH'de immunomodulator olduğu ve tedavi sırasında β_2 mG ve SIL-2R düzeylerinin önemli ölçüde yükselmesinin tedaviye yanıtı belirlemede prediktif rollerinin olabileceğini göstermektedir.

HCV'nun hepatosit hasarı yapan etkisinin, immun sistem ve otoimmun mekanizmalar suçlanmakla birlikte, büyük oranda direkt sitopatik etkisi ile olduğu ultramikroskopik çalışmalarda endoplazmik retikulum ve mitokondri hasarı, inklüzyon cisimcikleri ve sitoplazmik incelmelerin varlığı ile gösterilmiştir (21). Yine HCV viremi ile lobular inflamasyon arasında paralellik olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (22). Ancak Tip 2 otoimmun hepatit ile HCV'nin %80'e varan oranlardaki birlikteliği ve CD8+ ve CD5b+ lenfositlerin hepatik ekspresyonunun artmış olması kronik C hepatit patogeneğinde otoimmun mekanizmalar ve immun sistemin yabana atılmaması gerektiğini bildiren çok sayıda çalışma da mevcuttur (23-25). Bütün bunlar HCV'nin ve karaciğerdeki etkisinin net olarak bilinmediğini ve yeni araştırmalara konu olacağını göstermektedir. KACH'nin interferon ile tedavisinde tedaviye yanıt veren hastalarda iyi gözlemlenmiş bir bulgu tedavinin ilk aylarında

görülen hızlı ALT düşüşü ve HCVRNA'nın kaybolması, bunun yanında immün sistem ile ilgili parametrelerde önemli bir değişiklik olmamasıdır. Bu bulgu çalışmamızda da gözlenmiştir. Tedavinin ilk ayında ALT hızla düşerken β_2 mG ve SIL-2R düzeylerinde bir değişiklik olmamıştır. HCV'nin bazı subtiplerinin tedaviye daha iyi yanıt verdiği, bu nedenle de tedaviye başlamadan önce subtip tayini yapmak gerektiği bildirilmektedir (26-29).

İnterferon tedavisi ile KACH'nde en fazla %25 oranında saptanan kalıcı remisyon, bu konuda

tedaviden önce HCV ve karaciğer patolojisi ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmesi, kuşkulu noktaların aydınlatılması ve patogenezi iyi belirlendikten sonra tedavi ile ilgili çalışmaların belkide interferon dışında başka ilaçlarla yapılması gerektiğini düşündürmektedir. İnterferon gibi oldukça pahalı bir tedavinin prediktif faktörler belirlendikten sonra tedaviye cevap vermesi beklenen hasta gruplarında kullanılması ülkemizin ekonomik koşulları gözönüne alındığında en sağlıklı yol gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, et al.; Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Eng J Med* 1976, 295: 517-22.
- Hoofmagle JH, Mucken KD, Jones DB, et al.; Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Eng J Med* 1986, 315: 1575-8.
- Desmet VJ.; immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterol* 1991, 38: 14-21.
- Kakumu S, Ishikawa T, Mizokami M, et al.; Treatment with human gamma interferon of chronic hepatitis B. Comparative study with alpha interferon. *J Med Virology* 1991, 35: 32-37.
- Nakono Y, Kiyosawa K, Sodeyama T, et al.; Comparative of clinical, histological and immunological response to interferon therapy in non-A, non-B, and type C chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1990, 85: 24-9.
- Chu CM, Shyu WC, Huo RW, et al.; HLA class I antigen expression on hepatocyte membrane in chronic hepatitis B infection: it's role in the pathogenesis of type B hepatitis. *Hepatology* 1987, 7:1311-16.
- Leung NWY, Leung JCK, Tam JS, et al.; Effects of α -interferon and prednisone on serum soluble interleukin receptor (SIL-2R) in chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 1992, 87: 113-17.
- Barnaba V, Tamburini E, Laghi V, et al.; Peripheral blood mononuclear cells and regulatory T cells in acute viral hepatitis. *Gut* 1985, 26: 739-44.
- Echevarria S, Casafort F, Miera F, et al.; Interleukin 2 and natural killer activity in acute type B hepatitis. *Hepatogastroenterol* 1991, 38: 307-10.
- Foster GR, Goldin RD, Hay A, et al.; Expression of the terminal portion of hepatitis B virus is associated with failure to respond to interferon therapy. *Hepatology* 1993, 17: 757-62.
- Hayata T, Nakono Y, Yoshiziwa K, et al.; Effects of interferon on intrahepatic human leucocyte antigens and lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B and C. *Hepatology* 1991, 13: 1022-28.
- Gonzales RP, Davis GL, Lau JYN. Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 1994, 23: 255-59.
- Weistal R, Norkrans G, Weiland O, et al.; Lymphocyte subsets and β_2 microglobulin expression in chronic hepatitis C/non-A, non-B. Effects of interferon-alpha treatment. *Clin Exp Immunol* 1992, 87: 340-45.
- Garcia BL, Lopez BM, Garcia SA.; Variability in the expression of a β_2 microglobulin epitope on hepatocytes in chronic type C hepatitis on treatment with interferon. *Hepatology* 1993, 17: 372-82.
- Varagona G, Brown D, Kibbler H, et al.; Responce, relapse and re-treatment rates and viremies in chronic hepatitis C treated with α_2 -b interferon: a phase III study. *Eur J Gastroenterol-Hepatol* 1992, 4: 707-12.
- Magrin S, Craxi A, Fabano C, et al.; Hepatitis C viremia in chronic liver disease: relationship to interferon- α or corticosteroid treatment. *Hepatology* 1994, 19: 273-79.
- Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al.; Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994, 19: 1088-94.
- Camps J, Crisostomo S, Garcia M, et al.; Prediction of the response of chronic hepatitis C to interferon alpha: a statistical analysis of pre-treatment variables. *Gut* 1994, 34:1714-17.
- Camps J, Garcia M, Riezu BJI.; Prediction of sustained remission of chronic hepatitis C after a 12-month course of alpha interferon. *J Hepatol* 1994, 21: 4-11.
- Davis GL.; Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994, 21: 1-3.
- Ginsberg HS.; Pathogenesis of viral infection in: Dulbecco R, Ginsberg HS.; *Virology*, Philadelphia, JB Lippincott Comp., 1988: 131-45.
- Jeffers LJ, Dailey PJ, Coelho E, et al.; Correlation of HCVRNA quantitation in sera and liver tissue of patients with chronic C hepatitis. *Gastroenterology* 1993, 104: A923.
- Autsbach F, Mauer SC, Mochius U, et al.; Hepatocellular expression of lymphocyte function associated antigen 3 in chronic hepatitis. *Hepatology* 1991, 14: 223-30.
- Garcia C, Moreno R, Pajares JM, et al.; Expression of anovel activation antigen on intrahepatic CD8+ T lymphocytes in viral chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1990, 98: 1029-35.
- Gerotto M, Pontisso P, Giostra F, et al.; Analysis of hepatitis C virus genome in patients with anti LKM-1 autoantibodies. *J Hepatol* 1994, 21: 273-6.
- Orito E, Mizokami M, Mizoyuchi N, et al.; Hepatitis C virus phenotype 11 responds more favorably to interferon alpha therapy. *J Hepatol* 1994, 21: 130-32.
- Qu D, Li JS, Vitvitski L, et al.; Hepatitis C virus genome in France: comparison of clinical features of patients infected with HCV type I and type II. *J Hepatol* 1994, 24: 70-75.
- Muratori L, Lenzi M, Catalete M, et al.; Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type I positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994, 21: 199-203.
- Dushieko G, Schmilowitz H, Brown D, et al.; Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994, 19: 13-18.