

KRONİK C HEPATİT OLGULARINDA İNTERFERON TEDAVİ YANITINDA DEMİR DAĞILIMI VE FİBROZİS SKORUNUN ROLÜ

Dr. Çiğdem Ataizi ÇELİKEL*, Dr. Osman ÖZDOĞAN**, Dr. Funda EREN*, Dr. Erol AVŞAR**

ÖZET: Çalışmamızda, kronik C hepatit olgularında interferon- α yanıtının belirlenmesinde yaş, cins, serum alanin aminotransferaz seviyesi, nekroinflamatuvar skor, fibrozis skoru, yağlanma ve karaciğerde demir dağılımının rolü, 40 olguda tedavi öncesi karaciğer iğne biyopsileri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Her olgu 6 ay interferon- α tedavisi sonrası en az 1 yıl izlenmiştir. İzlem süresinde serum alanin aminotransferaz değerine göre olgular tam yanıt, kısmi yanıt, ve yanıt yok şeklinde gruplanmıştır. Yalnız düşük fibrozis skoru ve düşük demir skoru, olgulardaki tam yanıtı belirlemede katkı sağlamıştır. Bulgularımız C hepatit olgularında, interferon- α uygulanacak hastaların seçiminde, karaciğer biyopsisinin önemli katkı sağladığını göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Kronik C hepatiti, interferon, demir, fibrozis.

SUMMARY: HEPATIC IRON AND FIBROSIS SCORE AS PREDICTORS OF RESPONSE TO INTERFERON IN CHRONIC HEPATITIS C. The aim of this study was to assess the following variables as potential predictive factors of complete response to interferon- α in chronic hepatitis C patients: age, sex, serum aminotransferase level, necroinflammatory score, fibrosis score, steatosis and hepatic iron distribution. The influence of all these variables about complete response was studied in 40 patients. Each patient was treated for 6 months with interferon- α , and then followed up for at least 1 year. According to the improvement status of serum aminotransferase levels during this period, the patients were classified into complete responders, non responders and partial responders. Pretreatment biopsies from all patients were analyzed with no prior knowledge of the efficacy of the treatment. A complete response was predicted only by a low hepatic iron score and by a low fibrosis score. These data indicate that liver biopsy provides useful information for selection of patients with hepatitis C for interferon- α therapy.

KEY WORDS: Chronic hepatitis C, interferon, iron, fibrosis.

Hepatit C infeksiyonu, %70 oranında kronik karaciğer hastalığı ile sonlanmaktadır (1). Genellikle asemptomatik olmasına karşın, olguların %50'sinin progresyon gösterdiği ve %20 oranında siroza dönüştüğü bilinmektedir (2). Yapılan klinik çalışmalarda interferon- α (IFN- α)'nın kronik C hepatiti (KCH) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (3). IFN- α tedavisi ile olguların % 70-80'inde serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde önemli düzelme görülmesine karşın, kalıcı yanıt olguların ancak %20-25'inde sağlanmaktadır (3). Yaş, ırk, infeksiyon süresi, karaciğer histopatolojisi, HCV RNA seviyesi ve HCV genotipi gibi faktörlerin tedaviye yanıt açısından belirleyici olduğu belirtilmektedir (4,5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, tedavi yanıtında karaciğer demir skorunun (DS) önemini vurgulamaktadır (6-9).

Çalışmamızda, 40 KCH olgusuna ait tedavi öncesi biyopsilerde izlenen histopatolojik parametreler ve karaciğer demir dağılımı ile IFN- α tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve histopatolojik parametrelerle, demir dağılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Altı aydan uzun süren ALT yüksekliği, serolojik anti-HCV (2. jenerasyon ELISA) pozitifliği, HCV RNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisinde KCH morfolojisi nedeniyle, 1993-1996 yılları arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda IFN- α tedavi endikasyonu konan 40 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Hiçbir olguda hemolitik anemi, sık kan transfüzyonu ve alkolizm öyküsü yoktur. Rutin test ve/veya karaciğer biyopsi sonuçları otoimmün hepatit, B hepatiti, Wilson hastalığı, hemokromatozis, α -1-antitripsin eksikliği düşündüren olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm olgulara 6 ay süresince, haftada 3 kez cilt altı 3 milyon ünite IFN- α tedavisi uygulanmıştır. IFN- α etkinliği, tedavi süresince ve tedavi sonrası en az 1 yıl hastalarda serum ALT seviyeleri izlenerek belirlenmiştir. Olgular serum ALT seviyeleri gözönüne alınarak tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY)

ve yanıt yok (YY) olarak gruplanmıştır. TY: Tedavi sonrası ALT seviyeleri normale dönen ve izlem süresince ALT seviyelerinde artış saptanmayan olgular; KY: Tedavi sonrası ALT seviyelerinde %50'den fazla azalma sağlanan ancak normal değerler elde edilemeyen olgular veya tedavi sonrası ALT seviyeleri normale dönen ancak tedavi sonrası izlem sırasında ALT yükselmesi belirlenen olgular; YY: Tedavi süresince ve sonrasında ALT seviyesinde % 50'den az düşme saptanan olgular olarak belirlenmiştir.

Kırk olgunun tedavi öncesi biyopsilerine, rutin takip işlemi sonrası, hematoksilen-eosin, retikülin, PAS/dPAS, Masson trikrom ve Prusya mavisi boyaları uygulanmıştır. Biyopsilerde modifiye hepatik aktivite indeksine (10) göre, nekroinflamatuvar skor (NİS) ve fibrozis skoru (FS) değerlendirilmiştir. Bu skorlama yönteminde; güve yeniği nekrozu (GN), odaksal nekroz (ON) ve portal inflamasyon (PI) 0-4; köprüleşme nekrozu (KN) ise 0-6 olmak üzere semikantitatif olarak yapılmıştır. Fibrozis; fibrozis negatif=0, portal fibrozis=1, kısa fibröz septa formasyonu=3, portoportall fibrozis=4, portosantral fibrozis=5 ve siroz=6 olarak skorlanmıştır. Safra duktus hasarı (SDH), lenfoid agregat (LA), yağlanma (Y), hepatosellüler displazi (HD) ve Mallory cisimciği benzeri yapı (MCY) var/ yok şeklinde değerlendirilmiştir. DS'u, demirin hücre ve lobüler dağılımının heterojen olması nedeniyle, Rappaport asinus konsepti gözönüne alınarak, Deugnier'in (11) önerdiği sistemin modifikasyonuna (7) göre yapılmıştır (Tablo 1).

Gruplar arasında histopatolojik parametreler ve demir skorları açısından farklılık Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA kullanılarak Dunn çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Histopatolojik parametreler ile demir dağılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyonu, siroz olan/olmayan olguların karşılaştırmasında eşleştirilmemiş t-testi kullanılmıştır.

BULGULAR

IFN- α tedavi yanıtına göre, 10 (%25) olgu TY, 14 (%35) olgu KY, 16 (%40) olgu YY olarak gruplanmıştır. IFN- α tedavisine yanıt ile yaş, cinsiyet ve tedavi öncesi ALT seviyesi

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

TABLO 1: KARACİĞERDE DEMİR DAĞILIMI-HİSTOLOJİK SKORLAMA SİSTEMİ (7,11)

Demir dağılımı	Lokalizasyon		
Hepatoselüler demir skoru=HDS (0-12)			
Hepatositlerde demir birikimi	Zon-1	Zon-2	Zon-3
Yok	0	0	0
<1/3 zonda	1	1	1
1/3-2/3 zonda	2	2	2
>2/3 zonda	3	3	3
Tüm zonlarda	4	4	4
Sinuzoidal demir skoru=SDS (0-12)			
Kupffer hüç.de demir birikimi	Zon-1	Zon-2	Zon-3
Yok	0	0	0
<1/3	1	1	1
1/3-2/3 zonda	2	2	2
>2/3 zonda	3	3	3
Tüm zonlarda	4	4	4
Zonal demir skoru	Zon-1DS (0-8)	Zon-2 DS (0-8)	Zon-3 DS (0-8)
Portal demir skoru=PDS (0-12)			
Portal triadda demir birikimi	konnektif doku	safr duktusu	damar duvarı
Yok	0	0	0
<1/3 portal triadda	1	1	1
1/3-2/3 portal triadda	2	2	2
>2/3 portal triadda	3	3	3
Tüm portal triadlarda	4	4	4
Total demir skoru=TDS (0-36)			

TABLO 2: İNTERFERON- α TEDAVİ YANITINA GÖRE GRUPLANDIRILAN HASTALARIN KLİNİK-LABORATUAR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

IFN- α yanıtı	n	izlem (ay) ortalama	Yaş dağılımı (ortalama)	Cinsiyet (E/K)	ALT seviyesi ortalama $\pm$ SH
Tam yanıt	10	23.4	41-56 (50)	3/7	67.2 $\pm$ 10.57
Kısmi yanıt	14	19.5	38-58 (46.7)	6/8	146.9 $\pm$ 84.3
Yanıt yok	16	25.3	54-71 (60.5)	8/8	172.5 $\pm$ 132.6

IFN, interferon; N, sayı; SH, standart hata.

arasında ilişki izlenmemiştir (Tablo 2). FS, TY alınan olgularda YY olgulardan anlamlı olarak düşüktür (Tablo 3). Köprüleşme nekrozu YY olgularda daha yüksek olmasına karşın diğer NİS komponentleri açısından gruplar arası farklılık yoktur (Tablo 3). SDH, LA, Y, HD ve MCY açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

Prusya mavisi boyasında 4 (%40) TY, 8 (%56.1) KY ve

TABLO 3: İNTERFERON- α TEDAVİ YANITINA GÖRE GRUPLANDIRILAN HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI

Histopatolojik parametreler	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıt yok
Etkilenen % portal alan	89.0 $\pm$ 15.2	92.1 $\pm$ 18.7	89.4 $\pm$ 13.2
Nekroinflamatuvar skor	9.8 $\pm$ 4.2	10 $\pm$ 4.7	11 $\pm$ 4.3
Güve yeniği nekrozu	2.4 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 1.4	2.6 $\pm$ 1.4
Köprüleşme nekrozu	2.0 $\pm$ 1.9	2.4 $\pm$ 2.0	3.4 $\pm$ 1.6
Odaksal nekroz	2.8 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.0	2.9 $\pm$ 1.0
Portal inflamasyon	2.8 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 1.0
Fibrosiz skoru	2.0 $\pm$ 1.0*	3.7 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.7*

(Değerler=ortalama $\pm$ standart hata).* <0.05 (Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi).

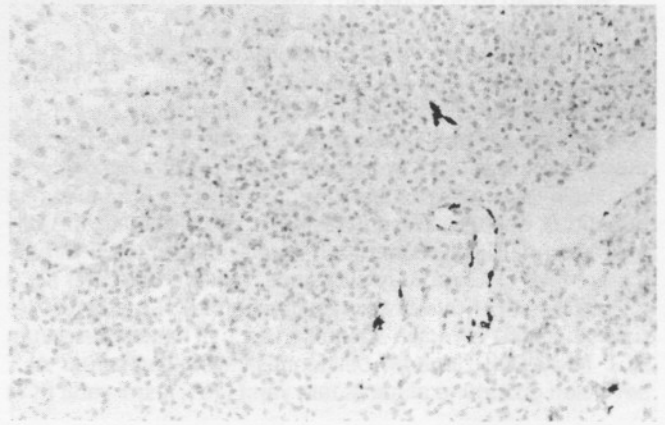
12 (% 75) YY olguda demir birikimi izlenmiştir. Boyanma izlenen 24 olgu (% 60)'nun %25'inde hepatositlerde, %66.7'inde Kupffer hücrelerinde, %91.7'sinde portal alanda demir birikimi vardır. Portal alanda, portal ven dalcıkları endotel hücrelerinde 21 olguda (%52.5) pozitiflik izlenmesine karşın, safra duktus epitel hücrelerinde demir birikimi gözlenmemiştir (Resim 1, 2). TDS, YY olgularda TY ve KY gruplara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 1). Ancak benzer farklılık TY ve KY arasında saptanmamıştır. PDS'u, YY olgularda, TY olgulara göre anlamlı olarak yüksektir (Şekil 1). Özellikle portal endotelial demir skoru (PEDS) açısından YY ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık göze çarpmıştır (Şekil 2). Zonal dağılım açısından, YY grupta her 3 zonda da demir dağılımının diğer gruplara oranla yüksek bulunmasına karşın yalnız zon-1'de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmıştır (Şekil 2).

Siroz, KY 2 (%14.3), YY 6 (%37.5) olguda izlenmiş, TY grupta saptanmamıştır. YY grupta, siroz ve siroz dışı olgular karşılaştırıldığı zaman TDS ile zon 1 DS'u siroz olgularında anlamlı olarak yüksektir (Şekil 3). GN ile PEDS arasında anlamlı ilişki olmasına karşın NİS ve NİS'i oluşturan komponentler ile HDS, PDS ve SDS arasında ilişki yoktur. Yağlanma ile demir dağılımı ve yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır.

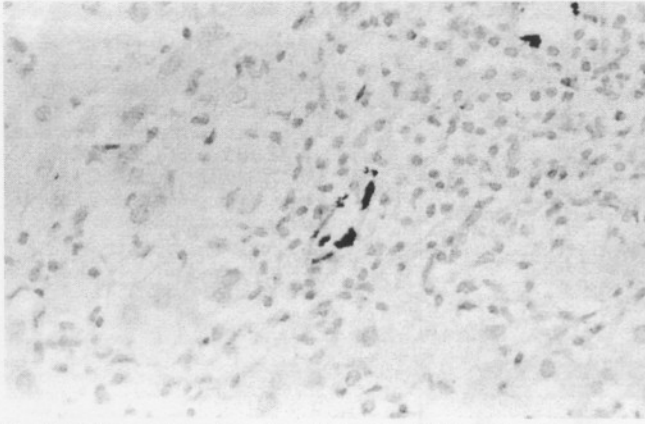
TARTIŞMA

IFN- α , direkt antiviral etkisini enfekte hücre içindeki 2-5 oligoadenilat sentetaz, protein kinaz P1 ve ribonukleaz L aktivitelerini artırarak gösterir (12). İndirekt etkisini, viral proteini içeren hücrelerin yüzeyindeki MHC-klas I antijen ekspresyonunu artırarak yapar ve bu hücrelerin immün sistemce tanınmasına ve ortadan kaldırılmasına yol açar (12). IFN- α 'nın bu etkileri, enfekte kişi ve virüse ait çeşitli faktörlerin etkisi ile engellenebilir (4-9).

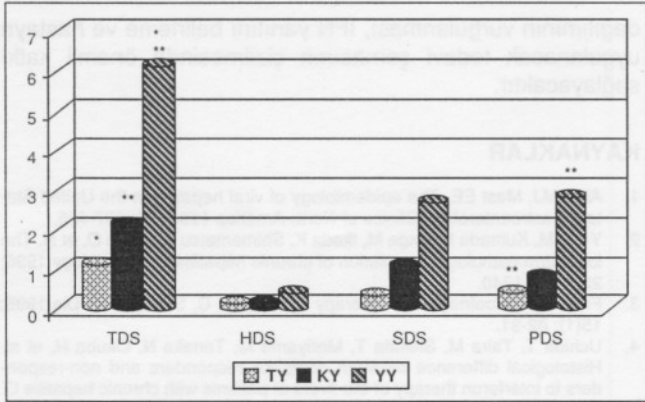
Yalnız kişiye özgü faktörleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda; yaş, cins, tedavi öncesi ALT seviyesi ve total NİS ile



Resim 1: Yüksek nekroinflamatuvar skoru olan kronik C hepatit olgusunda portal alanda venül endotel hücre sitoplazmalarında yoğun, konnektif dokuda ince granüler tarzda hemosiderin birikimi (Prusya mavisi; x100).



Resim 2: Güve yeniği nekroz skoru 2 olan kronik C hepatit olgusunda portal alanda venül endotel hücre sitoplazmalarında yoğun hemosiderin birikimi (Prusya mavisi x200).

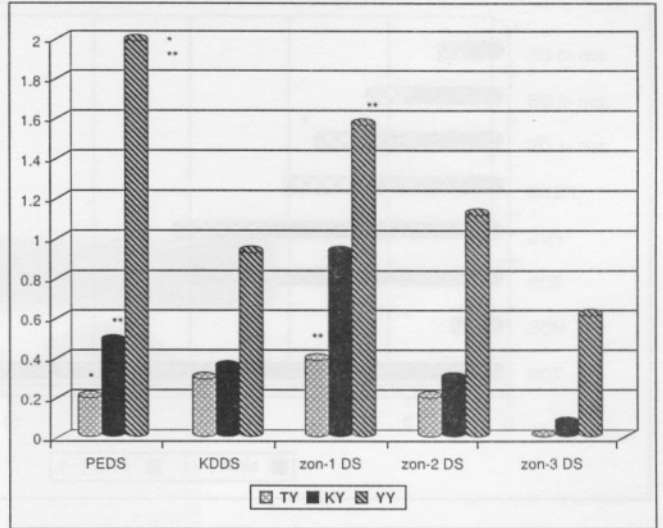


Şekil 1: İnterferon-α tedavi yanıtına göre gruplandırılan hastalarda karaciğerde demir dağılımının karşılaştırmalı sonuçları. * p<0.001, ** p<0.05 (Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi). TDS, total demir skoru; HDS, hepatik demir skoru; SDS, sinüzoidal demir skoru; PDS, portal demir skoru; TY, tam yanıt; KY, kısmi yanıt; YY, yanıt yok.

IFN yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. Köprüleşme nekrozu YY grupta yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. De Alava ve ark.'ı, Knodell skorunu baz aldıkları çalışmada, IFN-α yanıtında periportal ve lobüler hasarın belirleyici olduğunu ileri sürmektedir (13). Uchida ve ark.'nın çalışmasında, NİS ile yanıt arasında ilişki saptanmamasına karşın, güve yeniği nekrozu yanıtı olmayan olgularda daha yüksek bulunmuştur (4). NİS açısından farklı metodoloji kullanılmasına karşın, elde ettiğimiz bulgular bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Fibrozis skoru ile IFN yanıtı arasında saptadığımız ilişki, literatürle uyumluluk içindedir (4,13). Jouet ve ark.'nın prospektif çalışmasında, IFN-α tedavisine kalıcı yanıt siroz olgularında %5, siroz olmayan olgularda % 40 olarak bildirilmiştir (14). Çalışmamızda, siroz saptadığımız 8 olgunun 2'si KY, 6'sı ise YY grubundadır. Yapılan deneysel çalışmalarda IFN' un diploid fibroblast hücre kültürlerinde kollajen sentezini azalttığı ancak oluşmuş kollajen depolanmasını etkilemediği bildirilmiştir (15). Siroz olgularında IFN'a yanıt alınmamasına neden olarak virüs ile enfekte olma süresinin uzun olması ve IFN'a rezistan patojen virüslerin siroza progresyon gösteren karaciğer hasarına yol açmaları gösterilmektedir (14). Siroza bağlı vasküler organizasyon bozukluğunun IFN yararlanımını azaltabileceği ileri sürülmektedir (9).

KCH olgularında karaciğerde demir birikimi %33-73 ora-



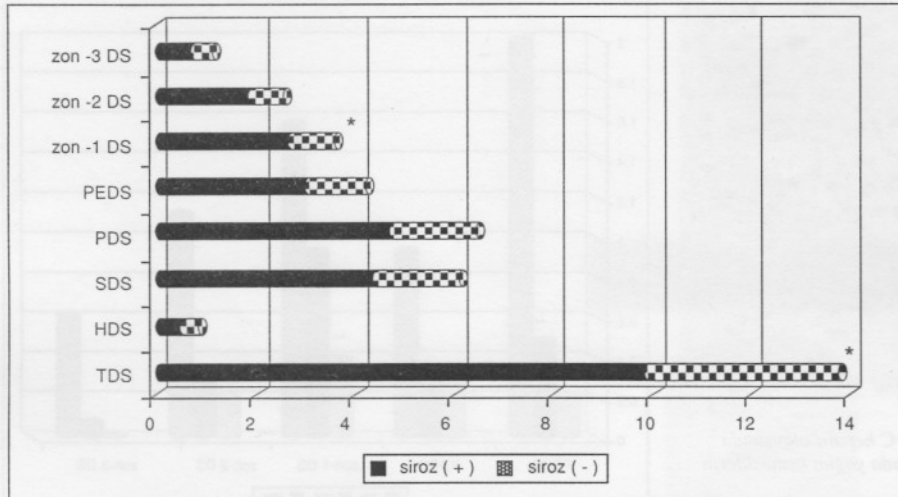
Şekil 2: İnterferon-α tedavi yanıtına göre gruplandırılan hastalarda karaciğerde demirin zonal ve portal alanda dağılımının karşılaştırmalı sonuçları.

* p<0.001, ** p<0.05 (Kruskal-Wallis nonparametrik ANOVA testi). PEDS, portal endotelial demir skoru; KDDS, konektif doku demir skoru; DS, demir skoru; TY, tam yanıt; KY, kısmi yanıt; YY, yanıt yok.

nında bildirilmiştir (6,7,16). Olguların % 60'ında demir birikimi gösterdiğimiz çalışmamızda; hepatositlerde %15, Kupffer hücrelerinde %40 ve portal alanda % 55 olguda demir birikimi saptanmıştır. Ikura ve ark.'nın 63 HCV olgusunda %73 oranında karaciğerde demir saptadıkları çalışmalarında, hepatositlerde %44, sinüzoidlerde %37 ve portal alanda % 51 oranında dağılım bildirmişlerdir (9). Borton (7) ve Beucher (16)'ın çalışmalarında ise, bizim saptadığımız gibi demir birikimi ağırlıklı olarak Kupffer hücrelerinde ve portal alanda izlenmiştir. Çalışmamızda portal alanda izlenen demir birikimi özellikle endotel hücrelerinde saptanmıştır. Kaji ve ark.'nın çalışmasında, bu oran %42 olarak bildirilmiş ve PEDS ile güve yeniği nekrozunun ilişkili olduğu vurgulanmıştır (17). Çalışmamızda da, NİS'u oluşturan komponentler ile TDS, PDS, HDS ve SDS'u arasında ilişki izlenmemesine karşın, güve yeniği nekrozu ile PEDS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Boucher (16)'ın çalışmasında PDS, Ikura (9)'nın çalışmasında mezenkimal DS'u ile NİS arasında korelasyon belirlenmiştir. Ancak bu çalışmaların her ikisinde de PEDS ayrı olarak değerlendirilmemiştir. PEDS'a, güve yeniği nekrozunun neden olduğu periportal hepatoliz sonucu açığa çıkan demir ve demir bağlayan proteinlerin portal alandaki endotel hücreleri tarafından alınmasının neden olduğu ileri sürülmektedir (17). Bu kavram GN'nun belirgin olduğu kronik hepatitlerde (viral, otoimmün) PEDS'unun, kronik kolestatik hastalık ve alkolik hepatitlerde izlenenden daha yüksek olması ile desteklenmektedir (17).

Literatürde (9,16) ve çalışmamızda, NİS ile demir birikimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmaması, KCH'de karaciğerde demir birikiminin yalnız hepatosellüler hasar sonucu açığa çıkan sitoplazmik demire bağlı olmadığını ortaya koymaktadır. Kronik karaciğer hastalığı sonucu gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması ve efektif olmayan eritropoez sonucu demirin kullanım yerine değil, bir demir deposu olan karaciğere kaymasının KCH'de karaciğerde demir birikimine yol açtığı kabul edilmektedir (8).

Çalışmamızda FS ile, TDS ve zon1-DS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Borton ve ark.'ı, HCV' ye bağlı siroz olgularında PDS, SDS ve TDS değerlerinin siroz olmayan olgu-



Şekil 3: İnterferon- α tedavisine yanıt alınmayan olgularda siroz saptanan ve siroz saptanmayan gruplarda zonal ve portal demir dağılımının karşılaştırmalı sonuçları.

* $p < 0.05$ (eşleştirilmemiş t-testi). TDS, total demir skoru; HDS, hepatik demir skoru; SDS, sinüzoidal demir skoru; PEDS, portal demir skoru; PDS, portal endotelial demir skoru; DS, demir skoru.

lara oranla yüksek olduğu bildirilmişlerdir (7). Ikura ve ark.'nın çalışmasında ise, yalnız PDS'u ile FS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (9). Bu çalışmalarda, tüm olgular gözönüne alındığı halde, bizim çalışmamızda kendi içinde homojen bir grup olması amaçlanarak yalnız IFN- α yanıt alınmayan olgular değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmalar arası farklılık bu nedenden kaynaklanıyor olabilir. Kaji ve ark.'nın çalışmasında PEDS'u ile FS arasında korelasyon saptanmıştır (17). Ancak bu çalışmada HCV olguları dışında çalışma kapsamına farklı kronik karaciğer hastalıkları alınmıştır. Karaciğerde demir birikimi ile fibrozis riskinin artışı, demirin lipid peroksidasyonuna neden olmasına bağlanmaktadır (18). Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehid ve 4-hidroksinonenalin, Ito hücrelerini aktive ettiği ve aktive Ito hücrelerinde kollajen yapımını artırdığı bildirilmiştir (19).

Literatürde, KCH olgularında, IFN yanıtı ile karaciğer demir miktarının negatif ilişkide olduğu belirtilmektedir (6,7,9, 20-22). Hatta, demir kelasyon tedavisi ile IFN yanıtının arttığı ileri sürülmektedir (23-25). Çalışmamızda; TDS, PDS, zon1-DS ve PEDS ile IFN yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Barton ve ark.'nın çalışmasında, PDS'nun yanı sıra SDS ve zon2-DS'u ile yanıt arasında ilişki saptanmış, PEDS'u ayrı olarak değerlendirilmiştir (7). Ancak, bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, olgular tam yanıt ve tam olmayan yanıt olarak iki grupta incelenmiştir. Çalışmamızdaki kısmi yanıt olgularında elde edilen değerlerin tam yanıt alınan gruptaki değerlere daha yakın olması, Barton ve ark.'nın çalışmasında (7) elde edilen sonucun tartışmaya açık olduğunu düşündürmektedir. Ikura ve ark.'nın çalışmasında olgular bizim çalışmamızdaki gibi gruplandırılmış, ancak demir dağılımı derecelendirme yönteminde TDS komponentleri içinde HDS'na daha anlamlılık kazandırabilecek bir yöntem kullanılmıştır (9). Bu nedenle Ikura ve ark.'nın çalışmasında, TDS'nun anlamlı olmaması ve yalnız PDS'nun yanıt ile ilişkili bulunması açıklanabilir.

Bulgularımız, KCH olgularında IFN- α yanıtını belirleme açısından FS ve karaciğer demir dağılımının önemli olduğunu göstermektedir. IFN yanıtını belirlemede, serum demir ve ferritin seviyesinin yetersiz olduğu ve karaciğer demir kapasitesinin önemli olduğu bilinmektedir (7,21). IFN- α 'nın, karaciğer demir içeriğinde düşme oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır (8,16). Ancak karaciğer demir birikimi olan olgularda, IFN öncesi kelasyon tedavisi uygulanmasının yanıtta büyük katkı sağladığı belirtilmektedir (23-25). Bu doğrultuda, tedavi öncesi karaciğer biyopsi değerlendirmesinde demir

dağılımının vurgulanması, IFN yanıtını belirleme ve hastaya uygulanacak tedavi şemasının çizilmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology Clinics of North America* 1994; 23: 437-455.
- Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-1340.
- Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995; 15(1): 82-91.
- Uchida T, Taira M, Shikata T, Moriyama M, Tanaka N, Okuba H, et al. Histological difference between complete responders and non-responders to interferon therapy of the livers of patients with chronic hepatitis C. *Acta Pathol J* 1993; 43: 230-236.
- Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki T, Ogata H, Kiyosawa K. Viral and host factors that contribute to efficacy of $\alpha 2a$ -interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1273-1280.
- Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 1995; 108: 1104-1109.
- Barton AL, Banner BF, Cable EE, Bonkovsky HL. Distribution of iron in the liver predicts the response of chronic hepatitis C infection to interferon therapy. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 419-424.
- Bacon BR. Iron and hepatitis C. *Gut* 1997; 41: 127-128.
- Ikura Y, Morimoto H, Johmura H, Fukui M, Sakurai M. Relationship between hepatic iron deposits and response to interferon in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(7): 1367-1373.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, de Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
- Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: A review of 135 homozygous cases and their biochemical correlations. *Gastroenterology* 1992; 102: 2050-2059.
- Sen GC, Lengyel P. The interferon system: A bird's eye view of its biochemistry. *J Biol Chem* 1992; 267: 5017-5020.
- De Alava E, Camps J, Mindan JP, Granero MG, Munoz M, Sola J, et al. Histological outcome of chronic hepatitis C treated with a 12-month course of lymphoblastoid alpha interferon. *Liver* 1993; 13: 73-79.
- Jouet P, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, Metreau JM. Comparative efficacy of interferon alfa in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 686-690.
- Muriel P. Alpha-interferon prevents liver collagen deposition and damage induced by prolonged bile duct obstruction in the rat. *J Hepatol* 1996; 24: 614-621.
- Boucher E, Bourienne A, Adams P, Turlin B, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C virus before and after interferon treatment. *Gut* 1997; 41: 115-120.
- Kaji K, Nakanuma Y, Sasaki M, Unoura M, Kobayashi KI, Nonomura A. Hemosiderin deposition in portal endothelial cells: a novel hepatic hemosiderosis frequent in chronic viral hepatitis B and C. *Hum Pathol* 1995; 26: 1080-1085.
- George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohe-

