

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HBE ANTİJEN NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA İZLEM

Uzmanlık Tezi
Dr. Ahmet Murat DÖNMEZ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hakan ŞENTÜRK

İstanbul – 2008

TEŐEKKÜR:

Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof.Dr. Hakan Şentürk'e

Tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Birol Baysal'a

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan saygıdeğer hocalarıma,

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve Dr. Derya Őaęban'a

Teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
ÇALIŞMANIN AMACI VE GEREKÇESİ.....	8
HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM	9
ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER.....	10
BULGULAR.....	11
TARTIŞMA.....	17
ÖZET.....	25
İNGİLİZCE ÖZET.....	26
KAYNAKLAR.....	28

KISALTMALAR:

HBV: Hepatit B virüsü

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBeAg: Hepatit B e antijeni

HBcAg: Hepatit B çekirdek antijeni

Anti-HBs: HBsAg'ye karşı antikor

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı antikor

Anti-HBc: HBcAg'ye karşı antikor

DNA: Deoksiribonükleik asit

ALT: Alanin aminotransferaz

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

İÜ: İnternasyonal ünite

GENEL BİLGİLER

Tüm dünyada kronik hepatit B enfeksiyonu ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve bunlardan 350 milyonunun kronik hepatit B enfeksiyonu ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Her yıl 470.000'in üzerinde hasta kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar, siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle ölmektedir.(1) Hepatosellüler kanser, tüm kanser tipleri içinde altıncı sırada yer almaktadır ve %50 den fazlasının sebebi kronik HBV enfeksiyonudur (2).

HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepatit B virüsü Hepadnaviridae (hepatotropik DNA virüs) ailesinin bir üyesidir. HBV genomu kısmen çift zincirli bir DNA molekülüdür. Hepadnavirüsler yüksek derecede karaciğer hücrelerine afinite gösterir.(8)(9)

Tablo 1. Viral hepatit B'nin nomenklatürü

Terminoloji	Kısaltma	Tanımlama
Hepatit B virusu	HBV	42nm çapta, çift kılıflı (en dışta 7nm kılıf ve 27nm'lik iç bölüm). Çekirdek küçük, çember şeklinde kısmen çift iplikçikli DNA molekülüne, DNA polimeraz aktivitesine sahip. Dane partikülü olarak da bilinir.
Hepatit B yüzey antijeni	HBsAg	HBV'nun yüzeyinde ve 20nm'lik partikül ve tübüler şekillerde bulunan kompleks bir antijen. Eskiden Au ve HAA olarak isimlendirilen antijen.
Hepatit B çekirdek antijeni	HBcAg	HBV'nun 27nm'lik çekirdek kısmı ile ilişkili antijen.
Hepatit B e antijeni	HBeAg	HBV'nun nükleokapsidi ile yakından ilişkili antijen. Serumda solubul protein olarak bulunur.
HBsAg'ye karşı antikor HBcAg'ye karşı antikor HBeAg'ye karşı antikor	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Antijenlere karşı özgül yanıt sonucu oluşan antikorlar

Altınay Bilgiç. Hepatit B virüsü ve serolojik tanı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral hepatit slayt seti'nden alınmıştır. (10)

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığına göre dünya üç ayrı bölgeye ayrılmıştır. HBsAg prevalansı % 2'nin altındaki bölgeler düşük endemisiteli, % 2-8 arasında olanlar orta

endemisiteli ve % 8'in üstünde olan bölgeler yüksek endemisiteli kabul edilmektedir (12)(41). Türkiye ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre % 5-8 ile orta endemisiteli bölgeler arasındadır.

HBV'nin dört ana bulaşma paterni vardır. Enfekte kan veya vücut sıvılarıyla parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (11)(13)(40).

PATOGENEZ VE DOĞAL SEYİR

Hepatit B virüsünün hepatositlere direkt toksik etkisi saptanmamıştır. Karaciğer hasarından HBV'ye karşı oluşan, konak immün cevabı sorumlu tutulmaktadır. Özellikle CD8+ sitotoksik T lenfositlerin viral klirenste merkezi rol oynadığı düşünülmektedir.(8)

Virüsün hepatosite girmesinden sonra HBV enfeksiyonu konağın yanıtına göre dört evrede gelişir.

1- İmmüntoleran dönem. HBV DNA ve HBsAg'nin yüksek titrelerde olmasına rağmen transaminazlar normal veya hafif yüksektir. HBeAg/Anti HBe serokonversiyonu nadirdir. Karaciğer biopsisi normaldir veya minimal hepatit bulguları gösterir.

2- İmmunklirens dönem. Virüs hücreden temizlenmeye çalışılmaktadır. HBV DNA ve HBsAg daha düşük titrede de olsa pozitifdir. Transaminazlar yüksektir. Karaciğer biopsisinde belirgin nekro-inflamatuar aktivite vardır.

3- İnaktif taşıyıcılık dönemi. Konak immün yanıtının gelişmesiyle karakterizedir. Bu evrede HBsAg pozitif olmakla birlikte HBeAg ve HBV DNA negatifleşmiştir. Transaminazlar normal düzeydedir. Karaciğer biopsisinde nekro-inflamatuar aktivite düşmüştür.

4- Virüsün klirensi ve immunitenin tam oluşmasıyla karakterizedir. HBsAg negatif, Anti HBs pozitif, HBV DNA negatif, Anti HBc pozitif, HBeAg negatif, Anti HBe pozitifdir. Transaminazlar normal seviyededir.(4)(6)(13)

KLİNİK SEYİR

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna ve yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan ve infant dönemde enfeksiyon kazanıldığında %95 gibi yüksek oranda kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30'a düşmektedir. Erişkin yaşlarda ise akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme % 5 civarındadır (8)(16).

HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyirinde, yıllık % 8-10 HBeAg serokonversiyonu gerçekleşir (4). HBeAg serokonversiyonu gelişen hastaların bir grubunda viral replikasyon baskılanmış ve ALT normal sınırlardadır. Bu grup inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak adlandırılır. Diğer grupta ise viral replikasyon yüksek oranda devam eder ve ALT normal sınırların üstündedir. Bu grupta HBeAg negatif kronik hepatit B olarak isimlendirilir (4)(5). HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalar arasında klinik, biyokimyasal ve virolojik farklılıklar vardır. HBeAg negatif hastalar HBeAg pozitif hastalara göre daha ileri yaşadılar. ALT ve HBV DNA düzeyleri daha düşük seviyelerde ve dalgalanan bir seyir gösterme eğilimindedir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşük ve sonuçta siroza gidiş oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir (1)(3)(15)(23)(24)(34)(77). Ancak son yıllardaki araştırmalar, yaşın hepatit B enfeksiyonunun prognozunda e antijeninden bağımsız olarak, bir prognostik gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır. Kırk yaş üzerinde bulunup gerçek inaktif taşıyıcı konumunda olmayan bir hepatit B taşıyıcısında, e pozitif de negatif de olsa siroza gidiş ve hepatoselüler karsinom gelişme riski artmaktadır. Hatta bu yaşın üzerinde e pozitif olanların e negatif olanlara göre daha ciddi risk altında oldukları anlaşılmıştır (3)(84).

Kronik hepatit B, genelde dinamik bir doğal gidişle karakterizedir. Virüsün enfekte hepatositlerden eradikasyonu için konağın immun sistemi periyodik olarak aktive olur. Ancak bu aktivasyonlar hastalık da alevlenmelere sebep olarak fibroziste ilerlemeye ve sonuçta siroz gelişimine neden olabilir.(14) HBeAg pozitif hastalarda yıllık siroz insidansı % 2–5.5 ve 5

yıllık kümülatif siroz insidansı % 8-20 olarak bildirilmektedir. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda ise siroza gidiş daha yüksek oranda ve daha kısa sürede olmaktadır. Bunlarda yıllık siroz insidansı % 8-10 arasında ve 5 yıllık kümülatif siroz insidansı ise %13-38 arasında bildirilmektedir (1)(3)(25)(30).

Hepatosellüler karsinom karaciğerin en sık primer tümörüdür. Dünyada, özellikle de endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu en sık nedenidir (17). Türkiye'de de yine en sık neden HBV enfeksiyonudur (18). Sirozu olmayan kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda hepatosellüler karsinom insidansı yıllık %0.6 iken kompanse sirozu olanlarda bu oran %3.7'dir. 5 yıllık kümülatif insidans ise sırasıyla %3 ve %17'dir (3). HBeAg pozitif hastalarda hepatosellüler karsinom sıklığının HBeAg negatif hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (26)(27)(38).

TEDAVİ

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı HBsAg kaybı ve anti HBs oluşmasını sağlamak, siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. Günümüzde bu amaca yönelik olarak iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmun modulatorler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) 2. Viral polimeraz inhibitörleri (nukleosid ve nukleotid analogları) (28).

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde farklı yanıtlar tanımlanmıştır. Virolojik yanıt HBV DNA'nın PCR yöntemiyle saptanamayacak düzeyde olmasıdır (4). Ancak bazı çalışmalarda 2000 İÜ/ml, hatta 20.000 İÜ/ml altındaki HBV-DNA düzeyleri de yanıt olarak kabul edilmektedir (19)(85). Biyokimyasal yanıt ise ALT düzeyinin normal seviyeye gelmesi olarak kabul edilmektedir. Tedavi öncesi karaciğer biyopsisine göre iltihabi aktivitede en az 2 puanlık düşüş ve/veya fibrosiste 1 puanlık gerileme de histolojik yanıt olarak isimlendirilir (4). Tedavi bitiminde hem biyokimyasal hem de virolojik yanıt alınanlar

tedavi sonu yanıtı kabul edilir. Tedavi bitiminden sonraki en az altı aylık izlemde virolojik ve biyokimyasal yanıtı koruyanlar ise kalıcı yanıtı kabul edilir.

İmmun modulatorlerden olan alfa interferon ile tedavi süresinde konsensus olmamakla birlikte çeşitli çalışmalar da 6 ile 24 ay arası farklı tedavi süreleri önerilmektedir (4)(7). Yapılan çalışmalarda, HBeAg pozitif hastaların interferon alfa ile tedavi sonu e serokonversiyonu % 18-30, kalıcı yanıt oranı ise % 74-80 arasında bulunmuştur (4)(87). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt % 38-70, kalıcı yanıt oranı ise % 10-20 arasında bulunmuştur (4)(15)(29).

İnterferon molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun olan pegylated interferonlar elde edilmiştir. Kronik hepatit B için önerilen kullanım süresi 48 haftadır (4)(19). HBeAg pozitif hastalarda pegylated interferon ile tedavi sonu e serokonversiyonu % 22, kalıcı e serokonversiyonu % 29 olarak bildirilmiştir (31). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt oranı % 38-44 ve en az 6 aylık takip sonrası kalıcı yanıt oranı % 20-30 olarak bildirilmektedir (4)(14)(19).

Nükleozid analoglarından olan lamivudinin halen belirlenmiş bir tedavi süresi yoktur. Yapılan çalışmalarda, HBeAg pozitif hastalarda lamivudine ile tedavi sonu e serokonversiyonu % 16-21, kalıcı yanıt oranı ise % 50-80 arasında bulunmuştur (4). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu HBV DNA baskılanma oranı % 60-70, ALT normalleşmesi % 60-79 düzeyinde iken kalıcı yanıt oranı % 10-15 arasındadır. Ayrıca lamivudine karşı direnç gelişimi tedavideki en önemli sorunlardan biri olup tedavi süresinin uzamasıyla direnç gelişim riski de artmaktadır. 1 yıllık tedavi sonrası direnç oranı % 14-32 arasındayken 5 yıllık tedavi sonrası direnç oranının % 60-70'lere çıktığı bildirilmektedir (4)(8)(20)(21)(45)(76).

Bir diğer nükleozid analogu olan adefovir dipivoxilde de kesin bir tedavi süresi yoktur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tedavi süresi uzadıkça yanıt oranının da arttığı saptanmıştır (62)(86). HBeAg pozitif hastalarda 48 haftalık tedavi sonrası e serokonversiyonu

% 12-24 iken 144 haftalık tedavi sonunda e serokonversiyonunun % 43 ve kalıcı e serokonversiyonunun % 91 oranında sağlandığı bildirilmektedir (1)(4)(14)(86). HBeAg negatif hastalarda ise 48 haftalık tedavi ile HBV DNA baskılanma oranı % 51, ALT normalleşmesi % 72, histolojik yanıt oranı % 64 ve kalıcı yanıt oranı % 5-8 düzeyindedir (4)(61). 240 haftalık tedavi sonrasında ise virolojik yanıt % 67, biyokimyasal yanıt % 69, histolojik yanıt % 71 olarak bildirilmektedir (32). Adefovir dipivoxile karşı gelişen direnç oranları 3 yıllık tedavi ile % 5.9, 5 yıllık tedavi sonunda % 29 olarak bulunmuştur (32)(62).

Entecavir yeni kullanılmaya başlanan nükleosid analogu ilaçlardandır. Yapılan çalışmalarda özellikle tedavi naiv hastalarda direnç gelişim oranları çok düşük düzeylerde bulunmaktadır (57)(59). Entecavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonu e serokonversiyonu % 21, kalıcı yanıt oranı % 69-82 arasında bildirilmektedir (4)(88). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt % 75-85, kalıcı yanıt % 48, entecavire karşı gelişen direnç oranı ise % 1-6 arasında bildirilmektedir (42)(58)(59) (60).

ÇALIŞMANIN AMACI VE GEREKÇESİ

Çalışmamızdaki amacımız, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hepatoloji Polikliniğine başvuran HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının uzun dönem takibinde, hastalardaki HBsAg kaybı ve antiHBs gelişim oranları, ölüm oranları, siroz gelişim oranları ve süresi, siroz gelişimine yaş, cinsiyet, başlangıç ALT, başlangıç HBV DNA, başlangıç biyopsilerindeki histolojik aktivitenin ve fibrozisin etkisi, hepatosellüler karsinom gelişim oranı ve süresini saptamaktır. Ayrıca hastaların aldığı tedavi sayısı, interferon alfa ve pegylated interferon tedavisi alanlarda tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt oranları, yanıt yaş, cinsiyet, tedavi başlangıcındaki ALT, tedavi başlangıcındaki HBV DNA, tedavi öncesi biyopsilerindeki histolojik aktivitenin etkisi, interferon alfa ve pegile interferon alfa tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması, lamivudin, adefovir dipivoksil ve entecavir tedavilerindeki tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt oranları, lamuvudine direnç gelişme oranlarını göstermeyi amaçladık.

HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B hastaları değerlendirildi. Hastalarının % 56.7'si HBeAg pozitif, % 43.3'ü HBeAg negatif kronik hepatit B hastasıydı. Ocak 1993 ve Nisan 2008 arasında Hepatoloji polikliniğine başvuran HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

HBeAg negatif kronik hepatit B tanısı AASLD Practice Guideline ve EASL International Consensus Conference on Hepatitis B kriterleri esas alınarak konuldu. Bu kriterler:

- 1) Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- 2) HBV DNA düzeyinin >2000 İÜ/ml olması
- 3) ALT düzeyinin aralıklı veya sürekli olarak normal düzeyinin üstünde olması

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ:

- 1) Dosya kayıtları ve takipleri belirgin eksik olan veya dosya verileri yetersiz olan hastalar
- 2) İnaktif HBsAg taşıyıcıları
- 3) Hepatit B ile beraber hepatit C ve hepatit D tanısı da olanlar çalışmaya alınmadı.

ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER

- 1) HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe
- 2) HBV DNA düzeyi
- 3) Karaciğer biopsisi: Histolojik aktivite ve fibrozis değerlendirildi.
- 4) ALT, AST düzeyleri
- 5) Cinsiyet
- 6) Yaş
- 7) Siroz: Karaciğer biyopsisinde fibrozisi 4 olan hastalar siroz kabul edildi.
- 8) Hepatosellüler karsinom: Biyopsi ile hepatosellüler karsinom tanısı konulanlar kabul edildi.
- 9) Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde ALT düzeyinin normal sınırlarda olması, HBV DNA düzeyinin 2000 İÜ/ml altında olması olarak kabul edildi.
- 10) Kalıcı yanıt: Tedavi sonrasındaki takiplerde en az 6 ay süreyle ALT düzeyinin normal sınırlarda olması, HBV DNA düzeyinin 2000 İÜ/ml altında olması olarak kabul edildi.
- 11) Lamivudin direnci: Direnç testi bakılarak tanı konulan hastalar kabul edildi.
- 12) Takip süresi: Tanı sonrasında, Hepatoloji polikliniğinde takibe başlama tarihinden en son vizit tarihine kadar geçen süre kabul edildi.

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arasında nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gerekli olan yerlerde ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 1993 ve Nisan 2008 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AB Hepatoloji polikliniğine başvuran HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının dosyaları geriye dönük olarak incelendi. 122 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 86'sı (% 70.5) erkek, 36'sı (% 29.5) kadındı. Tanı konulduğu sıradaki yaş ortalamaları 41.3'dü (SD \pm 11.6). Hastaların ortalama takip süresi 84,6 (SD \pm 47,7) aydı.

HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının ve HBeAg pozitif hastaların oranı sırasıyla % 43.3'e % 56.7'di.

HBsAg 3 hastada (% 2.4) negatifleşti. AntiHBs gelişen ise 1 hastaydı (% 0.8). Dört hasta kaybedildi (% 3.3). Ölümlerden ikisi siroz komplikasyonlarından, birisi siroz sonrası gelişen hepatosellüler kanserden, birisi ise siroz nedeniyle yapılan karaciğer transplantasyonu sonrasında gelişen akut rejeksiyon sonucundaydı.

İlk başvurusunda siroz tanısı alan hastaların sayısı 13'dü (% 10.7). Poliklinik takipleri sırasında siroz gelişen hasta sayısı ise 10'du. Bu hastalarda siroz grubuna dahil edildi ve toplamda sirozlu hasta sayısı 23 (% 18.9) oldu. Siroz gelişimine etkisi olabilecek faktörleri belirleyebilmek için iki grup arasında yapılan multivariate analizde; sirozu olanların tanı sırasındaki yaş ortalaması 48.3, sirozu olmayanların yaş ortalaması 39.7 idi (p: 0.007). Sirozluların başlangıç ALT ortalaması 104, sirozu olmayanların 134'dü (p: 0.19). Sirozluların başlangıç HBV DNA ortalaması 2.700.107 İÜ/ml, sirozu olmayanların 41.778.669 İÜ/ml idi (p: 0.055). Sirozu olanların başlangıç biyopsilerindeki histolojik aktivite ortalaması 11, sirozu olmayanların 7 idi (p:<0,001). Sirozluların % 87'si erkek % 13'ü kadındı, siroz olmayanların ise %66.7'si erkek % 33.3'ü kadındı (p: 0.055). Siroz olanlarla siroz olmayanların özellikleri tablo 3 de özetlenmiştir.

Tablo 3. Siroz olanlarla siroz olmayanların özellikleri

	SİROZ (n = 23)	SİROZ OLMAYANLAR (n = 99)	p
CİNSİYET ERKEK	% 87	% 66.7	0.055
KADIN	% 13	% 33.3	
BAŞLANGIÇ YAŞ ORTALAMASI	48.3	39.7	0.007
BAŞLANGIÇ ALT ORTALAMASI	104	134	0.19
BAŞLANGIÇ HBV DNA ORTALAMASI	2.700.107 İÜ/ml	41.778.669 İÜ/ml	0.055
BAŞLANGIÇ HA ORTALAMASI	11	7	<0.001

Poliklinik izlemlerinde siroz gelişen hastaları değerlendirebilmek için başvuru sırasında sirozu olan hastalar gruptan çıkartıldı. Toplam hasta sayısı 109 oldu. Siroz gelişmeyen hasta sayısı 99 (% 90.8), siroz gelişen hasta sayısı 10'du (% 9.2) ve ortalama siroza gidiş süresi 42.8 (SD \pm 25.8) aydı. Siroza gidişi etkileyebilecek faktörleri karşılaştırmak için bu iki grup arasında yapılan multivariate analizde; tanı sırasında yaş ortalaması sirozu olanlarda 48.2, sirozu olmayanlarda 39.7 idi (p:0.06). Sirozluların başlangıç ALT ortalaması 132, sirozu olmayanların 134'dü (p:0.68). Sirozluların başlangıç HBV DNA ortalaması 7.172.500 İÜ/ml, sirozu olmayanların 41.778.669 İÜ/ml idi (p:0.1). Sirozu olanların başlangıç biyopsilerindeki histolojik aktivite ortalaması 9, sirozu olmayanların 7 idi (p: 0.008). Sirozluların % 90'ı erkek % 10'u kadındı, siroz olmayanların %66.7'si erkek % 33.3'ü kadındı (p:0.12). Takipte siroz gelişen hastalarla gelişmeyenlerin özellikleri tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. Takiplerde siroz gelişen hastalarla siroz olmayanların özellikleri

	SİROZ (n = 10)	SİROZ OLMAYANLAR (n = 99)	p
CİNSİYET ERKEK	% 90	% 66.7	0.12
KADIN	% 10	% 33.3	
BAŞLANGIÇ YAŞ ORTALAMASI	48.2	39.7	0.06
BAŞLANGIÇ ALT ORTALAMASI	132	134	0.68
BAŞLANGIÇ HBV DNA ORTALAMASI	7.172.500 İÜ/ml	41.778.669 İÜ/ml	0.1
BAŞLANGIÇ HA ORTALAMASI	9	7	0.008

Hepatosellüler karsinom 5 hastada saptandı (% 4.1) ve ortalama gelişme süresi 66.4 (SD: \pm 48.2) aydı. Bu hastaların hepsi daha öncesinde siroz tanısı almıştı ve hepatosellüler karsinom gelişen sirozluların toplam sirozlulara oranı % 21.7' di.

Hastalar lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, interferon alfa ve pegylated interferon tedavileri açısından değerlendirildiğinde:

Toplam lamivudine tedavi sayısı 112'di. Bunlardan 31'inin (% 27.7) tedavisi halen devam etmekteydi. 81'inin (% 72.3) ise tedavisi bitmişti ve bu grubun ortalama tedavi süresi 19.8 aydı.

Tedavilerin % 1.8'inde biyokimyasal alevlenme, % 6.3'ünde hem biyokimyasal hem de virolojik alevlenme oldu. Tedavi sonu yanıt oranı % 71.6'dı. Kalıcı yanıt oranı ise % 9.8'di ve bu grubun tedavi sonrası ortalama izlem süresi 33 aydı (minimum 8 ay - maksimum 87 ay). 19.8 ay ortalama tedavi süresi sonrasında saptanan lamivudin direnci ise % 9.9'du.

Adefovir dipivoxil tedavisi alanların sayısı 19'du. 6 hastanın (% 31,6) tedavisi bitmişti ve ortalama tedavi süresi 7.6 aydı. 13 hastanın (% 68,4) ise tedavisi halen devam ediyordu.

Tedavilerin % 5.3'ünde biyokimyasal alevlenme ve yine % 5.3'ünde hem biyokimyasal hem virolojik alevlenme oldu. Tedavi sonu yanıt oranı % 16,7 idi. Kalıcı yanıt alınan hasta olmadı.

Entecavir tedavisi alan hasta sayısı 16'dı. Hastaların hepsinin tedavisi halen devam ediyordu. Ortalama tedavi süresi 8.1 aydı. Biyokimyasal ve virolojik yanıt alınanların oranı % 93.8'di. Tedavisi tamamlanan hasta olmadığından entecavir tedavisi kalıcı yanıt açısından değerlendirilemedi.

İnterferon alfa tedavisi alan hasta sayısı 38'di. Tedavilerin hepsi bitmişti ve ortalama tedavi süresi 28.7 haftaydı. Tedavilerin % 7.9'unda biyokimyasal alevlenme, % 2.6'sında hem biyokimyasal hem de virolojik alevlenme oldu. Tedavi sonu yanıt oranı % 55.3'dü. Kalıcı yanıt oranı ise % 10.5'di ve bu grubun tedavi sonrası ortalama izlem süresi 61.7 aydı (minimum 7 ay – maksimum 140 ay).

İnterferon alfa tedavisinde kalıcı yanıtı etkileyebilecek faktörler açısından yapılan multivariate analizde; kalıcı yanıtlıların tamamı erkek, yanıtızların % 67.6'sı erkek, % 32.4'ü kadındı (p:0.009). Tedavi başındaki yaş ortalaması kalıcı yanıtlılarda 38.5, yanıtızlarda 41.3'dü (p:0.52). Tedavi başındaki HBV DNA ortalaması kalıcı yanıtlılarda 10.946.000 İÜ/ml, yanıtızlarda 27.657.000 İÜ/ml idi (p:0.86). Tedavi başındaki ALT ortalaması kalıcı yanıtlılarda 198, yanıtızlarda 154'dü (p:0.6). Tedavi öncesi biyopsilerindeki histolojik aktivite ortalaması kalıcı yanıtlılarda 6 yanıtızlarda 7'di (p:0.37).

İnterferon alfa tedavisine kalıcı yanıt verenlerle vermeyenlerin karşılaştırılması tablo 5 de özetlenmiştir.

Tablo 5. İnterferon alfa tedavisine kalıcı yanıt verenlerle yanıt vermeyenlerin karşılaştırılması

	YANITLI (n = 4)	YANITSIZ (n = 34)	p
CİNSİYET ERKEK	% 100	% 67.6	p: 0.009
KADIN		% 32.4	
TEDAVİ BAŞINDA YAŞ ORTALAMASI	38.5	41.3	p:0.52
TEDAVİ BAŞLANGIÇ ALT ORTALAMASI	198	154	p: 0.6
TEDAVİ BAŞLANGIÇ HBV DNA ORTALAMASI	10.946.000 İÜ/ml	27.657.000 İÜ/ml	p:0.86
BAŞLANGIÇ HA ORTALAMASI	6	7	p:0.37

Pegylated interferon tedavisi alan hasta sayısı 27'di. Tedavilerin hepsi bitmişti ve ortalama tedavi süresi 39.4 haftaydı. Tedavilerin % 14.8'inde biyokimyasal alevlenme, % 18.5'inde hem biyokimyasal hem de virolojik alevlenme oldu. Tedavi sonu yanıt oranı % 44.4'dü. Hastaların % 14.8'inde ise tedavi yan etkiler nedeniyle kesildi. Kalıcı yanıt oranı % 11.1'di ve bu grubun tedavi sonrası ortalama izlem süresi 11.3 aydı (minimum 10 ay – maksimum 13 ay).

Pegylated interferon tedavisinde kalıcı yanıtı etkileyebilecek faktörler açısından yapılan multivariate analizde; kalıcı yanıtlıların % 33.3'ü erkek, % 66.7 kadındı, yanıtızların % 70.8'i erkek, % 29.2'si kadındı (p:0.08). Tedavi başındaki yaş ortalaması kalıcı yanıtlılarda 45.3, yanıtızlarda 42.1'di (p:0.67). Tedavi başındaki HBV DNA ortalaması kalıcı yanıtlılarda 38.014.000 İÜ/ml, yanıtızlarda 17.862.603 İÜ/ml idi (p:0.55). Tedavi başındaki ALT ortalaması kalıcı yanıtlılarda 189, yanıtızlarda 110'du (p:0.054). Tedavi öncesi biyopsilerindeki histolojik aktivite ortalaması kalıcı yanıtlılarda 8, yanıtızlarda 6'dı (p:0.63).

Pegylated interferon tedavisine kalıcı yanıt verenlerle vermeyenlerin karşılaştırılması tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6. Pegylated interferon tedavisine kalıcı yanıt verenlerle yanıt vermeyenlerin karşılaştırılması

	YANITLI (n = 3)	YANITSIZ (n = 24)	P
CİNSİYET ERKEK	% 33.3	% 70.8	p:0.08
KADIN	% 66.7	% 29.2	
TEDAVİ BAŞI YAŞ ORTALAMASI	45.3	42.1	p:0.67
TEDAVİ BAŞI ALT ORTALAMASI	189	110	p:0.054
TEDAVİ BAŞI HBV DNA ORTALAMASI	38.014.000 İÜ/ml	17.862.603 İÜ/ml	p:0.55
BAŞLANGIÇ HA ORTALAMASI	8	6	p:0.63

Pegylated interferon ile interferon alfa tedavisinin kalıcı yanıt açısından karşılaştırılması yapıldı. Pegylated interferonda kalıcı yanıt oranı % 11.1 iken interferon alfada kalıcı yanıt oranı % 10.5'di (p:0.17). Her iki tedavinin kalıcı yanıtları açısından aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının uzun dönem prognozunu, prognoza etki eden faktörleri ve uygulanan antiviral tedavilerin etkinliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Siroz, bir çok etyolojik nedene bağlı gelişen diffüz parankim hasarı ve fibrozisle karakterize, son dönem karaciğer hastalığıdır. Tüm dünyada viral hepatitler, özellikle de kronik hepatit B, siroz etyolojisinde ilk sıralarda yer almaktadır (47). Geri dönüşümsüz bir hastalık olan sirozun karaciğer nakli dışında etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Bu nedenle hastaların çoğu siroza bağlı komplikasyonlardan kaybedilmektedir. G.V. Papatheodoridis ve ark. kronik hepatit B ile ilgili yaptığı derlemede bildirdikleri 5 yıllık ölüm oranları kompanse sirozlularda % 15 iken dekompanse sirozlularda bu oran % 60'ın üzerindedir (14). Sonuçta asit, özefagus varisi, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olmasından ötürü, hepatit B enfeksiyonunda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni sirozdur (30)(47)(48).

Fattovich ve ark. kronik hepatit B ve doğal seyri hakkında yaptıkları derlemede HBeAg negatif hastalarda yıllık siroz insidansını % 2.8–9.7, beş yıllık kümülatif siroz insidansını ise % 13-38 arasında bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda da hastaların % 18.9'unda siroz gelişimi saptanmıştı. Bu oran Fattovich ve ark. verdiği oranlarla benzerdi. Ancak unutulmamalıdır ki kompanse sirozlu hastaların büyük kısmı, hastalık dekompanse olana kadar klinikte belirgin semptom vermemektedir. Bu hastalarda siroz tanısı ancak karaciğer biyopsileriyle konulmaktadır (4)(33). Bizim gurubumuzda ise tedavi sonrası izlem döneminde kontrol karaciğer biyopsisi her hastaya yapılamamıştır. Bu nedenle hastalarımızda ki siroz sıklığı bizim verilerimizden daha yüksek olabilir.

Siroz tanısı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan multivariate analizde; cinsiyet, ilk başvuru sırasındaki HBV DNA ve ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tanı sırasındaki yaş ve karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivitelerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

HBV DNA seviyesi viral replikasyonun ve hastalık aktivitesinin önemli bir göstergesidir. Bu nedenle viral yükün artması, siroz ve hepatosellüler karsinoma gidişte HBeAg durumu ve ALT seviyelerinden bağımsız olarak, ciddi bir risk faktörüdür (22)(35)(36)(37). Bizim çalışmamızda ise sirozu olanların ilk başvuru sırasındaki HBV DNA'ları, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p: 0.055$), sirozu olmayan hastalara göre daha düşüktü. Bu sonuç önceki çalışmalarda verilen sonuçlardan farklıydı. Viral yükün siroz olanlarda daha düşük olmasının nedeni ölçüm tekniklerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bazı hastalarımızın başlangıç HBV DNA'ları kalitatif olarak bakılmıştı ve sonuçlar pozitif veya negatif olarak verilmişti. Kalitatif olarak bakılan HBV DNA'nın İÜ/ml olarak karşılığını bilmediğimizden bu grubun değerlerini istatistik hesaplarından çıkardık.

Fattovich ve ark. yaptıkları derlemede siroz gelişimine etkisi olan konak ile ilgili risk faktörlerini; ileri yaş, erkek cinsiyet ve fibrozis şiddeti olarak bildirmiştir (3). Ayrıca C.J. Chen ve ark yapmış oldukları çalışmada ileri yaşın siroz gelişiminde en kuvvetli göstergelerden biri olduğu bildirilmiştir (79). Çalışmamızda siroz gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p:0.12$) erkeklerin oranı daha yüksekti. Sirozlu hastalarda yaşın ileri olması da önceki çalışmalardaki verilere uymaktaydı (39).

Hepatosellüler karsinom karaciğerin primer tümörlerinin % 90'ından fazlasını oluşturur ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerindedir. Özellikle endemik bölgelerde kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen siroz en önemli risk faktörü olarak görülmektedir (70)(81). Bizim çalışmamızda da hepatosellüler karsinom gelişen hastaların tümü daha öncesinde siroz tanısı almıştı ve sirozlu hasta grubu içinde hepatosellüler karsinom gelişme oranı % 21.7 idi. Ayrıca ölümlerin % 25'i hepatosellüler karsinoma bağlıydı. Bizim sonuçlarımızda göstermektedir ki hepatosellüler karsinom hepatit B enfeksiyonuna bağlı

ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir ve gelişiminde siroz en ciddi risk faktörüdür. Bu nedenle kronik hepatit B hastalarının takiplerinde alfa fetoprotein ve karaciğer ultrasonografisiyle hepatosellüler karsinom taramasının düzenli olarak yapılması gerekmektedir.

Lamivudine kronik hepatit B enfeksiyonunda kullanılan, HBV DNA replikasyonunun baskılanmasında ve hastalık aktivitesinin azaltılmasında etkili ve iyi tolere edilebilen bir nükleosid analogudur. Ayrıca pegyated ve klasik interferonların aksine kompanse ve dekompanse sirozlularda da güvenle kullanılabilceği bildirilmektedir (80). D. Kapoor ve ark lamivudinin hepatit B enfeksiyonuna bağlı dekompanse sirozlulardaki etkisi hakkında yaptıkları çalışmada, dekompanse sirozlulara ortalama 17.9 ay lamivudine tedavisi verilmiş ve hastalarda ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Tedavi ile beraber Child C hastalarının yarısı Child B'ye, Child B hastalarının da yarısı Child A'ya gerilemiştir. Ayrıca hastaneye yatış, parasentez, spontan bakteriyel peritonit atağı ve ensefalopatiye giriş sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlandığı bildirilmiştir (82). Etkili bir tedavi seçeneği olan lamivudinin dezavantajlarından biri ise tedavi süresince sağlanan yüksek yanıt oranının tedavi sonrası izlemde devam ettirilememesidir. Anna S.F. Lok ve ark yaptığı derlemede, HBeAg negatif hastalardaki tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranı % 60–79, virolojik yanıt oranı % 60–73 arasındayken, kalıcı yanıt oranı % 10 olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda, lamivudine ile tedavi sonu yanıt oranı % 71.6 idi. Bu değer, tedavi sonu yanıt oranının % 60-80 arasında olduğu çeşitli çalışmalardaki değerlerle benzerdi (42)(43)(44). Tedavi sonrası takiplerle saptanan kalıcı yanıt oranı bizim grubumuzda % 9.8'di. Bu oran önceki yayınlarda ve derlemelerde verilen % 10-15 arası kalıcı yanıt oranlarına yakın değerlerde çıkmıştır (4)(45)(46). Sonuçta tedavi sonu yanıtındaki başarı oranının kalıcı yanıtta sağlanamadığı bizim çalışmamızda da görüldü.

Lamivudine kullanımı ile ilgili en önemli problemlerden biri olan direnç gelişimi tedavi başarısını da engellemektedir. Çünkü tedavi süresince sağlanan yüksek yanıt oranı direnç gelişmesi nedeniyle düşmekte ve sonuçta ilacın kesilmesini gerektirmektedir (50)(55). Tedavi altındaki bir hastada virolojik veya biyokimyasal alevlenme olması durumunda öncelikle ilaca karşı direnç gelişimi düşünülerek direnç testi yapılmalıdır (54). Bu durum erken dönemde saptanamaz ve tedavi değişikliğine gidilmezse hastalık hızla progrese olarak siroza ilerleyebilir (4).

Direnç gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biride tedavi süresidir. Lamivudine kullanım süresinin artmasıyla direnç gelişim oranı da artmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilen 1 yıllık ve 5 yıllık direnç gelişim oranları sırasıyla % 14–32 ve % 60-70'dir (4)(49)(51)(52)(53). Bizim çalışmamızda saptanan direnç oranı ise % 9.9'du ve bu daha önceki çalışmaların verilerinden daha düşüktü. Bunun nedeni lamivudine karşı direnç geliştiği düşünülen bazı hastalara direnç testinin yapılmaması olabilir. Çünkü biyokimyasal ve virolojik yanıtı olarak lamivudine tedavisine devam eden hastaların bazılarında tekrar ALT ve/veya HBV DNA düzeylerinde yükselme olmuş ve muhtemel dirençli kabul edilerek tedavi değişikliğine gidilmiştir. Direnç testi yapılarak kesin tanı konulmadığından bu hastalardaki virolojik ve/veya biyokimyasal alevlenmenin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar direnç grubuna dahil edilmedi. Muhtemel direnç geliştiğini düşündüğümüz bu hastaları da gruba eklersek oran % 28.4'e çıkmaktaydı.

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki lamivudine tedavisi viral replikasyonu ve sonuçta hastalığın aktivitesini etkili biçimde baskılamaktadır. Ancak tedavinin kesilmesiyle beraber çok yüksek oranda hastalık nüks etmekte ve sonuçta kalıcı yanıt oranı oldukça düşük düzeylerde kalmaktadır. Çalışmamızın bittiği Nisan 2008 tarihinde lamivudine grubundaki hastaların % 27.7'sinin tedavisi halen devam etmekteydi. Bunların ortalama tedavi süresi 29.5 aydı ve hastaların % 89.7'si biyokimyasal ve virolojik yanıtı olarak tedavisine devam

ediyordu. % 10.3'ünde ise yakın zamanda alevlenme tespit edilmesi nedeniyle hastalardan direnç testi istenmişti. Sonuçta lamivudine direnci gelişene kadar tedaviye devam edilmesinin en azından hastalığın aktivitesini durdurmak açısından faydalı olduğu görülmektedir.

Entecavir kronik hepatit B tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bir antiviraldir. Tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt oranlarının lamivudine göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Yan etki profili lamivudine benzerdir ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Özellikle tedavi naiv hastalardaki direnç oranının düşüklüğü diğer nükleosid analoglarına en önemli üstünlüğüdür (56)(57). Ancak lamivudine direnci saptanan hastalarda etkinliğinin azaldığı ve daha yüksek doz kullanılması gerektiği bildirilmektedir (59)(83). Yapılan çalışmalarda tedavi sonu yanıtları % 75-85 arasında, kalıcı yanıt % 48, gelişen direnç oranı ise % 1-6 arasında bildirilmektedir (42)(58)(59)(60). Bizim çalışmamızda ise entecavir alan hastaların hepsinin tedavisi halen devam ediyordu. Ortalama tedavi süresi 8.1 aydı. Tedavi altında hem biyokimyasal hem de virolojik yanıt alınan hasta sayısı 15 (% 93.8) idi. 1 hastada ise (% 6.2) yanıt alınamamıştı. Ancak bu hasta da tedavisinin henüz dördüncü ayındaydı. Hastaların hiçbirinde biyokimyasal ve/veya virolojik alevlenme olmadığından direnç testi yapılmamıştı. Hastaların tedavi sonu yanıtları ve kalıcı yanıt oranları bilinmediğinden dolayı entecavir için etkinlik değerlendirmesi yapmak mümkün olmadı. Bu nedenle entecavir tedavisinin etkinlik değerlendirmesi için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Adefovir dipivoxil kronik hepatit B hastalarında kullanılan nükleosid analogu ilaçlardan biridir. Hastalık aktivitesini baskılamadaki etkinliği lamivudine oranla daha az olmasına karşın direnç gelişme hızı daha yavaştır. Bu nedenle özellikle lamivudine dirençli suşlarda önerilmektedir (28)(63)(64). Yapılan çalışmalarda 48 haftalık adefovir dipivoxil tedavisiyle tedavi sonu yanıt oranları % 50-70 arasında, kalıcı yanıt oranı % 5-8 arasında, direnç gelişimi ise 1 yıllık % 0, 3 yıllık % 5.9 ve 5 yıllık % 29 oranında bildirilmektedir (4)(32)(61)(62)(65). Bizim çalışmamızda adefovir dipivoxil alan hastalarda tedavi sonu yanıt oranı % 16.7 idi.

Tedavi sonrası izlemde ise kalıcı yanıt alınan hasta olmadı. Çalışmamızdaki oranlar önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüktü. Bunun nedeni ortalama tedavi süresinin 7.5 ay olması ve yanıt vermeyen hastaların tedavisinin kısa dönemde kesilmesi olabilir. Çünkü adefovir dipivoxilin ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde tedavi süresi hakkında görüş birliği yoktu. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise tedavi süresi uzadıkça tedaviye yanıt verme oranlarının da arttığı saptanmıştır (62). S. Hadziyannis ve ark. 2006 yılında yayınlanan ve HBeAg negatif hastalarda 5 yıllık adefovir dipivoxil tedavisini değerlendirdikleri çalışmada virolojik yanıt % 67, biyokimyasal yanıt % 69 oranında saptanmıştır. Ayrıca 240 hafta sonunda fibrozis ve nekroinflamasyonda düzelme sırasıyla % 73 ve % 83 olarak bildirilmiştir (32). Bizim grubumuzda da adefovir dipivoxil tedavisi halen devam eden hastaların oranı % 68.4'dü. Bunların ortalama tedavi süresi 19.3 aydı ve hastaların % 46.2'si tedavilerine hem biyokimyasal hem de virolojik yanıtla devam ediyordu. Yine bu hastaların tedaviye yanıt verme süresi ortalama 7.6 aydı. Bizim sonuçlarımız da göstermektedir ki adefovir dipivoxil tedavisinin etkinliği diğer nükleosid analoglarına göre daha düşüktür. Ancak tedavi süresi uzadıkça etkinliği de artmaktadır. Adefovir dipivoxili, HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında başlangıç tedavisi olarak verilmesi yerine lamivudine tedavisine direnç gelişen hastalarda ikincil tedavi olarak düşünülmesi daha uygun olacaktır.

İnterferon alfanın antiviral, antiproliferatif ve immunmodulator etkileri vardır. Kronik hepatit B'de viral replikasyonu suprese ederek ve konağın virüse karşı immun cevabını arttırarak hastalığın remisyonunu sağlar (4)(66). Yapılan çalışmalarda interferon alfanın tedavi sonu yanıt oranı % 38-70 arasında, kalıcı yanıt oranı ise % 10-20 arasında saptanmıştır (4)(7)(9)(15)(67)(68)(69). Bizim çalışmamızda interferon alfa ile tedavi sonu yanıt oranı % 55.3 olarak saptandı. Tedavi sonrasında ortalama 80 ay takip edilen hastaların kalıcı yanıt oranı ise % 10.5'di. Bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi. Tedavi sonrası

izlemde kalıcı yanıt alınan hastalarla yanıtız olanların karşılaştırıldığı multivariate analizde; tedavi sırasındaki yaş, tedavi başlangıcındaki ALT ve HBV DNA düzeyleri ve tedavi öncesi biyopsilerindeki histolojik aktivite düzeyleri arasında istatıksel olarak anlamlı fark yoktu. Cinsiyet açısından ise istatıksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.009) ve kalıcı yanıt verenlerin hepsi erkekti. Bu sonuç önceki çalışmalarla uyumsuzdu. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması olabilir. Bulgularımıza göre interferon alfa kısa dönemde, tedavi sonu ALT normalleşmesi ve viral supresyon açısından etkiliydi. Ancak uzun dönem takipte, kalıcı yanıt açısından etkisi yetersizdi. Zaten ciddi yan etki profili de olan interferon alfayı kronik hepatit B tedavisi için ülkemizde kullanan merkez kalmamıştır.

Pegylated interferon, özellikle kronik hepatit C enfeksiyonunda ribavirin ile birlikte kullanıldığında yüksek yanıt oranı sağlayan bir tedavidir (71). Kronik hepatit C tedavisinde standart interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması üzerine yapılan çalışmalarda kronik hepatit B enfeksiyonunda da daha iyi farmakokinetik etki ve daha yüksek cevap oranlarının sağlandığı bildirilmiştir (72). Uzun plazma yarı ömrü nedeniyle haftada bir kez kullanılması interferon alfaya önemli bir üstünlüğüdür. Bu sayede ilacın etkinliği artmakla birlikte yan etki görülme sıklığı da azalmaktadır.

Pegylated interferon ile tedavi sonu yanıt oranları % 38-44 arasında, kalıcı yanıt oranları ise % 20-30 arasında bildirilmektedir (4)(14)(19)(73). Bizim çalışmamızda tedavi sonu yanıt oranı % 44.4'dü. Kalıcı yanıt oranı ise % 11.1'di. Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında kalıcı yanıt oranı daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni HBV genotip farklılığı olabilir. Ülkemizde HBV genotip D baskın olarak bulunmaktadır ve genotip D'nin özellikle interferon tedavisine yanıtının kötü olduğu bildirilmektedir (78)(89)(90). Bununla birlikte ülkemizdeki HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında pegylated interferon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için ileri araştırmalara gerek vardır.

Pegylated interferon tedavisinde ateş, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, depresyon vb. yan etkiler görülebilir (74)(75). Marcellin P ve ark pegylated interferon tedavisiyle ilgili yaptığı bir çalışmada toplam yan etki oranı % 87 iken ciddi yan etki oranı % 7 olarak saptanmıştır. Hastaların % 4'ünde ise yan etki nedeniyle tedavi kesilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise yan etki nedeniyle tedavisi kesilenlerin oranı % 18.2'di. Hastalarımızda tedavi kesilmesine neden olan yan etkiler anjionörotik ödem, trombositopeni, daha öncesinde astım tanısı olan hastada gelişen ciddi solunum sıkıntısı ve psikozdu. Yapılan önceki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda görüldüğü üzere, pegylated interferon ciddi yan etkilere yol açabilecek bir ilaçtır ve bu nedenle kullanıldığı dönemde hastaların yakın takibi gerekmektedir.

Pegylated interferon tedavisinde kalıcı yanıtı etkileyebilecek faktörleri belirlemek amacıyla kalıcı yanıt ve yanıtız hastalar arasında yapılan multivariate analizde; cinsiyet, tedavi başlangıcındaki yaş, tedavi başlangıcındaki HBV DNA, ALT ve karaciğer biyopsilerindeki histolojik aktivite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Pegylated interferon ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalarda tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt oranlarının standart interferon tedavisine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14)(19). Ancak çalışmamızda pegylated interferonla kalıcı yanıt oranı % 11.1 iken standart interferon alfa ile kalıcı yanıt oranı % 10.5'di. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.17).

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının uzun dönem prognozunu, prognoza etki eden faktörleri ve uygulanan antiviral tedavilerin etkinliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Hasta seçimi ve yöntem: Ocak 1993 ve Nisan 2008 arasında CTF İç Hastalıkları AB Hepatoloji polikliniğine başvuran HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Dosya kayıtları veya takipleri belirgin eksik olanlar ve Hepatit B ile beraber hepatit C veya hepatit D tanısı da olan hastalar çalışmaya alınmadı.

SONUÇ: 122 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 86'sı (%70.5) erkek, 36'sı (%29.5) kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 84,6 (SD±47,7) aydı. HBsAg 3 hastada (%2.4) negatifleşti. AntiHBs 1 hastada gelişti (%0.8). Dört hasta öldü (%3.3). Siroz gelişen hasta sayısı 23'dü (%18.9). Siroz tanısı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan multivariate analizde; cinsiyet, ilk başvuru sırasındaki HBV DNA ve ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Tanı sırasındaki yaş ve karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivitelerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Siroz olanların yaşı ve biyopsilerindeki histolojik aktiviteleri daha ileri idi. Hepatosellüler karsinom 5 hastada saptandı (%4.1) ve ortalama gelişme süresi 66.4 (SD±48.2) aydı. Bu hastaların hepsi daha öncesinde siroz tanısı almıştı. Pegylated interferon ile tedavi sonu yanıt oranı %44.4 ve kalıcı yanıt oranı %11.1'di. İnterferon alfa ile tedavi sonu yanıt oranı %55.3 ve kalıcı yanıt oranı %10.5'di. Lamivudine ile tedavi sonu yanıt oranı %71.6, kalıcı yanıt oranı %9.8, direnç oranı ise %9.9'du. Entecavir tedavilerinin hepsi devam ediyordu. Ortalama tedavi süresi 8.1 aydı ve biyokimyasal ve virolojik yanıt alınanların oranı %93.8'di.

SUMMARY

Aim: The aim of our study is to object long term prognosis, the factors that effects prognosis and the efficiency of the antiviral treatments in HBeAb negative patients with chronic hepatitis B.

Patient selection and method: HBeAg negative patients with chronic hepatitis B who applied to Hepatology outpatient clinic of Cerrahpaşa Medical Faculty between January 1993-April 2008 were evaluated in the study. The patients files were scanned retrospectively. The patients file records which were incomplected or the patients who discontinued during the follow up period and diagnosed Hepatitis C or D with Hepatitis B were excluded from the study.

Conclusion: 122 patients were included in the study. 86 (70.5%) of the patients were male, 36 (29.5%) were women. The patients mean follow up period was 84.6 (SD±47.7) months. In 3 patients, HBsAg (2.4%) was became negative. AntiHBs was developed (0.8%) in 1 patient. 4 patients were died (3.3%). The patients who had cirrhosis were 23 (18.9%). In multivariate analyses; sex , HBV DNA and ALT levels at the first application time between the patients with cirrhosis or without cirrhosis, no significantly statistical difference was found. Age and histological activity in liver biopsy at the diagnosis time between the two groups, statistically significant differences was found. Age was older and the histological activity in the liver biopsy was more advanced in the patients who had cirrhosis. Hepatocellular carsinoma was found in 5 patients (4.1%) and mean development time was 66.4 (SD±48.2) months. All of these patients were diagnosed cirrhosis. End of treatment respond with pegylated interferon was 44.4% and sustained respond was 11.1%. End of treatment respond with alpha interferon was 55.3% and sustained respond was 10.5 %. End of treatment respond with lamivudine was 71.6% and sustained respond was 9.8%, resistance ratio was 9.9%. Treatment

with entecavir were continued. Mean treatment time was 8.1 months and biochemical and virological respond ratio was 93.8%.

KAYNAKLAR:

- (1) EASL international consensus conference on hepatitis B. The EASL Jury. Journal of Hepatology, Volume 38, Issue 4, April 2003, Pages 533-540
- (2) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer. 2001;94:153–156.
- (3) Giovanna Fattovich, Flavia Bortolotti, Francesco Donato. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of Hepatology, Volume 48, Issue 2, February 2008, Pages 335-352
- (4) Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. Hepatology 2007 Jun;45(6):1347.
- (5) Lai, C.-L., Yuen, M.-F. (2007). The Natural History and Treatment of Chronic Hepatitis B: A Critical Evaluation of Standard Treatment Criteria and End Points. Ann Intern Med 147: 58-61
- (6) W. M. Lee. Medical Progress: Hepatitis B Virus Infection. N. Engl. J. Med. 337 (1997), Volume 337:1733-1745
- (7) Maurizia Rossana Brunetto, Filippo Oliveri, Piero Colombatto et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. Journal of Hepatology, Volume 39, Supplement 1, 2003, Pages 164-167
- (8) Ganem and A.M. Prince, Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences, N. Engl. J. Med. 350 (2004), pp. 1118–1129.
- (9) Anna Suk-Fong Lok. Hepatitis B infection: Pathogenesis and management Journal of Hepatology, Volume 32, Supplement 1, 2000, Pages 89-97
- (10) Altınay Bilgiç. Hepatit B virüsü ve serolojik tanı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral hepatit slayt seti

- (11) Miriam J. Alter Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide
Journal of Hepatology, Volume 39, Supplement 1, 2003, Pages 64-69
- (12) Eric E. Mast, Miriam J. Alter, Harold S. Margolis. Strategies to prevent and control
hepatitis B and C virus infections: a global perspective. Vaccine, Volume 17, Issues
13-14, January 1999, Pages 1730-1733.
- (13) F.Z. Akcam. Hepatit B virüs enfeksiyonu.STED.2003.cilt 12.sayı 6.syf 211-214
- (14) George V Papatheodoridis, Spilios Manolakopoulos et al. Therapeutic strategies in
the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. The Lancet
Infectious Diseases, Volume 8, Number 3, pages 167-178
- (15) M.R. Brunetto, F. Oliveri, B. Coco, G. Leandro, P. Colombatto, J.M. Gorin and F.
Bonino, Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated
and untreated patients: a long-term cohort study, J. Hepatol. 36 (2002), pp. 263–270
- (16) M.A. Taşyaran Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Viral Hepatitler kitabı(2007).
- (17) Massimo Colombo, Angelo Sangiovanni Etiology, natural history and treatment of
hepatocellular carcinoma. Antiviral Research, Volume 60, Issue 2, October 2003,
Pages 145-150
- (18) Uzunalimoglu O, Yurdaydın C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular
carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci 2001;46:1022-1028.
- (19) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone,
and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N
Engl J Med 2004;351(12):1206–17.
- (20) Mario Rizzetto, Alfredo Marzano, Marco Lagget. Treatment of hepatitis B e antigen-
negative chronic hepatitis B with lamivudine Journal of Hepatology, Volume 39,
Supplement 1, 2003, Pages 168-171

- (21) F. van Bommel, T. Wunsche, T. Kaul et al. Dynamics of lamivudine-resistant mutants (YMDD mutations) development during long-term therapy for chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, Volume 38, Supplement 2, April 2003, Page 178
- (22) Chien-Jen Chen, ScD; Hwai-I. Yang et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
- (23) Mario Rizzetto, Alessia Ciancio. Chronic HBV-related liver disease. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 29, Issues 1-2, February-April 2008, Pages 72-84
- (24) L. Benvegna, M. Gios, S. Boccatto and A. Alberti, Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications, *Gut* 53 (2004), pp. 744–749.
- (25) G. Fattovich, Natural history and prognosis of hepatitis B, *Semin. Liver Dis.* 23 (2003), pp. 47–58.
- (26) H.I. Yang, S.N. Lu, Y.F. Liaw, S.L. You, C.A. Sun and L.Y. Wang et al., Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med* 347 (2002) (3), pp. 168–174.
- (27) H. L. Y. Chan, J. Y. L. Ching, M. L. Wong, A. Y. Hui, L. C. T. Hung, J. J. Y. Sung. Persistently positive hepatitis B E antigen is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, Volume 38, Supplement 2, April 2003, Pages 90-91.
- (28) F.Besısık. Kronik B Hepatiti Tedavisinde Nukleozid Analogları. *Viral Hepatit Kitabı* (2007)
- (29) George V. Papatheodoridis, Emanuel Manesis, Stephanos J. Hadziyannis. The long-term outcome of interferon- α treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2001;34:306-313.

- (30) Scott K. Fung, Anna S.F. Lok. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology*, Volume 42, Issue 1, Supplement 1, April 2005, Pages S54-S64.
- (31) Harry LA Janssen, Monika van Zonneveld, Hakan Senturk, Stefan Zeuzem, Ulus S Akarca et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *The Lancet*, Volume 365, Issue 9454, 8 January 2005-14 January 2005, Pages 123-129.
- (32) Stephanos J. Hadziyannis, Nicolaos C. Tassopoulos, E. Jenny Heathcote, Ting-Tsung Chang et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology*, Volume 131, Issue 6, December 2006, Pages 1743-1751.
- (33) Jean-Pierre Zarski, Patrick Marcellin, Vincent Leroy, Christian Trepo, Didier Samuel et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases. *Journal of Hepatology*, Volume 45, Issue 3, September 2006, Pages 355-360.
- (34) Yao-Shih Hsu, Rong-Nan Chien, Chau-Ting Yeh et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, Volume 35, Issue 6, June 2002, Pages 1522-1527.
- (35) Uchenna H. Iloeje, Hwai-I. Yang, Chin-Lan Jen, Jun Su et al. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 5, Issue 8, August 2007, Pages 921-931.
- (36) Uchenna H. Iloeje, Hwai-I. Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*, Volume 130, Issue 3, March 2006, Pages 678-686.

- (37) Kenji Ikeda, Masahiro Kobayashi, Yasuji Arase, Takashi Someya, Satoshi Saitoh et al. Consistently low hepatitis B virus-DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*, Volume 36, Supplement 1, April 2002, Page 169.
- (38) Jean-Pierre Villeneuve. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Virology*, Volume 34, Supplement 1, December 2005, Pages S139-S142.
- (39) Chien-Hung Chen, Chao-Hung Hung, Chuan-Mo Lee et al. Pre-S Deletion and Complex Mutations of Hepatitis B Virus Related to Advanced Liver Disease in HBeAg-Negative Patients. *Gastroenterology*, Volume 133, Issue 5, November 2007, Pages 1466-1474.
- (40) Jean-Pierre Allain. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *Journal of Clinical Virology*, Volume 36, Supplement 1, May 2006, Pages S12-S17.
- (41) Margarita Dehesa-Violante, Rafael Nuñez-Nateras. Epidemiology of Hepatitis Virus B and C. *Archives of Medical Research*, Volume 38, Issue 6, August 2007, Pages 606-611.
- (42) Ching-Lung Lai, M.D., Daniel Shouval, M.D., Anna S. Lok et al. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; Volume 354:1011-1020.
- (43) Pietro Lampertico. Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, Volume 45, Issue 3, September 2006, Pages 457-460.
- (44) E. Dimou, G. V. Papatheodoridis, A. Laras, S. J. Hadziyannis. Efficacy of long term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, Volume 32, Supplement 2, 2000, Page 98.

- (45) Teresa Santantonio, Michele Mazzola, Tiziana Iacovazzi, Antonio Miglietta et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *Journal of Hepatology*, Volume 32, Issue 2, February 2000, Pages 300-306.
- (46) Stephanos J. Hadziyannis, George V. Papatheodoridis, Evangelini Dimou et al. Efficacy of Long-Term Lamivudine Monotherapy in Patients With Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, Volume 32, Issue 4, October 2000, Pages 847-851.
- (47) J.F. Perz, G.L. Armstrong, L.A. Farrington et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*, Volume 45, Issue 4, October 2006, Pages 529-538.
- (48) Robert P. Perrillo. Management of the patient with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*, Volume 39, Supplement 1, 2003, Pages 177-180.
- (49) M. Rizzetto, N.C. Tassopoulos, R.D. Goldin et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, Volume 42, Issue 2, February 2005, Pages 173-179.
- (50) Karl P. Fischer, Klaus S. Gutfreund, D. Lorne Tyrrell et al. Lamivudine resistance in hepatitis B: mechanisms and clinical implications. *Drug Resistance Updates*, Volume 4, Issue 2, April 2001, Pages 118-128.
- (51) P. Andreone. Clinical impact of lamivudine resistance in patients with HB. *Journal of Hepatology*, Volume 34, Supplement 1, April 2001, Page 138.
- (52) P. Lampertico, M. Viganò, M. Iavarone, et al. The long-term outcome of HBeAg-Negative patients with cirrhosis treated with lamivudine monotherapy: A 5-year prospective cohort study. *Journal of Hepatology*, Volume 40, Supplement 1, 2004, Pages 16-17.

- (53) Yun-Fan Liaw. The current management of HBV drug resistance. *Journal of Clinical Virology*, Volume 34, Supplement 1, December 2005, Pages S143-S146.
- (54) M.Ozsan. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. *Viral Hepatit Kitabı* (2007)
- (55) Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Akihito Tsubota et al. Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *Journal of Hepatology*, Volume 37, Issue 6, December 2002, Pages 824-830.
- (56) Fabien Zoulim. Entecavir: A new treatment option for chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology*, Volume 36, Issue 1, May 2006, Pages 8-12.
- (57) S. Mochida, K. Takaguchi, O. Yokosuka, S. Fujioka et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir (ETV) treatment in Japanese nucleoside-naive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of Hepatology*, Volume 48, Supplement 2, 2008, Page S262.
- (58) D. Shouval, U.S. Akarca, G. Hatzis, G. Kitis, C.L. Lai et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *Journal of Hepatology*, Volume 44, Supplement 2, April 2006, Pages S21-S22.
- (59) S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics*, Volume 28, Issue 2, February 2006, Pages 184-203.
- (60) Richard J. Colonno, Ronald Rose, Carl J. Baldick, Steven Levine et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* Volume 44, Issue 6, Date: December 2006, Pages: 1656-1665.a
- (61) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 348:800, February 27, 2003.

- (62) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT et al. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 352:2673, June 30, 2005.
- (63) Adriano M. Pellicelli, Giuseppe Barbaro, Ruggiero Francavilla et al. Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: A retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study. *Clinical Therapeutics*, Volume 30, Issue 2, February 2008, Pages 317-323.
- (64) Marion G. Peters, H. W. Hann, Paul Martin, E. Jenny Heathcote et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, Volume 126, Issue 1, January 2004, Pages 91-101.
- (65) Geoffrey Férir, Suzanne Kaptein, Johan Neyts, Erik De Clercq. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections: the past, the present and the future. *Reviews in Medical Virology* Volume 18, Issue 1, Date: January/February 2008, Pages:19-34.
- (66) George K.K. Lau. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection?. *Journal of Hepatology*, Volume 46, Issue 1, January 2007, Pages 6-8.
- (67) P Lampertico, E Del Ninno, A Manzin, M F Donato, M G Rumi et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*, Volume 26, Issue 6, December 1997, Pages 1621-1625.

- (68) S. Hadziyannis, T. Bramou, A. Makris, G. Moussoulis et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *Journal of Hepatology*, Volume 11, Supplement 1, 1990, Pages S133-S136.
- (69) G. Pastore, T. Santantonio, M. Milella, L. Mommo et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *Journal of Hepatology*, Volume 14, Issues 2-3, March 1992, Pages 221-225.
- (70) J.L. Rodríguez-Díaz, V. Rosas-Camargo, O. Vega-Vega et al. Clinical and Pathological Factors Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis Virus-related Cirrhosis: A Long-term Follow-up Study. *Clinical Oncology* Volume 19, Issue 3, April 2007, Pages 197-203.
- (71) Peter Ferenci. Treatment of chronic viral hepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Volume 18, Supplement 1, 2004, Pages 113-120.
- (72) Antonio Craxi, W. Graham Cooksley. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. *Antiviral Research*, Volume 60, Issue 2, October 2003, Pages 87-89.
- (73) P Marcellin, F Bonino and GK Lau et al., Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with peginterferon alfa-2a (40KD) ± lamivudine: 3-year follow-up results, *J Hepatol* 46 (suppl 1) (2007), pp. S25–S26.
- (74) K. Rajender Reddy, Teresa L. Wright, Paul J. Pockros et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Volume 33, Issue 2, February 2001, Pages 433-438.
- (75) S. James Matthews, Christopher McCoy. Peginterferon alfa-2a: A review of approved and investigational uses. *Clinical Therapeutics*, Volume 26, Issue 7, July 2004, Pages 991-1025.

- (76) Tarik Asselah, Marie-Pierre Ripault et al. The current status of antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology*, Volume 34, Supplement 1, December 2005, Pages S115-S124.
- (77) Rosamar E. F. Rezende, Leandra N. Z. Ramalho et al. Relationship between viral replication and fibrosis/necroinflammatory activity index in the liver is observed in chronic hepatitis B HBeAg negative but not in HBeAg positive. *Journal of Hepatology*, Volume 36, Supplement 1, April 2002, Page 118.
- (78) S. Chevaliez, G. Germanidis, F. Roudot-Thoraval et al. Virological and clinical correlates of hepatitis B virus (HBV) DNA levels in patients with HBe-negative, genotype D chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology*, Volume 36, Supplement 2, 2006, Page S78.
- (79) C.-J. Chen, H.A. Yane, U.H. Iloeje et al. Predicting liver disease complications (HCC and cirrhosis) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: The R.E.V.E.A.L.-HBV study. *Journal of Hepatology*, Volume 44, Supplement 2, April 2006, Page S182.
- (80) M. Choi, S. Paik, S. Park, J. Lee, K. Koh et al. Lamivudine can improve the child-pugh score in the patients with decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, Volume 34, Supplement 1, April 2001, Page 57.
- (81) Katherine A. McGlynn, W. Thomas London. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Volume 19, Issue 1, February 2005, Pages 3-23.
- (82) Dharmesh Kapoor, Rajkumar C. Guptan et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, Volume 33, Issue 2, August 2000, Pages 308-312.

- (83) Ting-Tsung Chang, Robert G. Gish et al. A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Entecavir in Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B Patients. *Gastroenterology*, Volume 129, Issue 4, October 2005, Pages 1198-1209.
- (84) Yun-Fan Liaw, Jose D. Sollano. Factors influencing liver disease progression in chronic hepatitis B. *Liver International*, Volume 26, Issue S2 (p 23-29).
- (85) Emmet B. Keeffe, Douglas T. Dieterich. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 4, Issue 8, August 2006, Pages 936-962.
- (86) P. Marcellin, T. Chang et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *Journal of Hepatology*, Volume 42, Supplement 2, April 2005, Pages 31-32.
- (87) Shi-Ming Lin, Ming-Lung Yu, Chuan-Mo Lee et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, Volume 46, Issue 1, January 2007, Pages 45-52.
- (88) Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A et al. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1001, March 9, 2006.
- (89) Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D ve ark. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2005, Volume 16, No 4, Page(s) 183-187.
- (90) Hari S. Conjeevaram, Anna Suk-Fong Lok. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, Volume 38, Supplement 1, 2003, Pages 90-103.

