

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK AKTİF HEPATİT B TANILI HASTALARIN TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim BAŞARIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2011

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK AKTİF HEPATİT B TANILI HASTALARIN TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim BAŞARIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2011

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik Aktif Hepatit B Tanılı Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İbrahim BAŞARIR

Tez Savunma Tarihi: 28/11/2011

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Selim AYDEMİR
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Üye

Doç. Dr. Hüseyin ENGİN
Üye

Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ayla GÖKMEN
Üye

UYGUNDUR
28/11/2011

Prof. Dr. Mustafa AYDIN

Dekan



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen öncelikle Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim AYDEMİR olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' nın tüm öğretim üyelerine;

Çalışma sürecinde ve tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ' a,

Tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Cemil BİLİR'e,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. İbrahim BAŞARIR

Zonguldak, 2011

ÖZET

Başarır İbrahim, Kronik Aktif Hepatit B Tanılı Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2011. Bu çalışmada, hastanemizde tedavi edilen KHB hastalarını retrospektif olarak değerlendirerek, uygulanan ajanların tedaviye yanıtlarını; biyokimyasal, virolojik, serolojik yanıt olarak ve HBV DNA'da ne kadar düşüşe neden olduğunu, yan etkilerini ve kompliansını saptamayı amaçladık. Bir yıl ve üzerinde tedavi alan düzenli olarak poliklinik takibinde olan 241 KHB tanılı hasta retrospektif olarak tarandı. Entekavir kullanan naiv hasta sayısı 35 ve tenofovir kullanan naiv hasta sayısı 20 idi. Ortalama tedavi süresi; entekavir için 24 ay ve tenofovir için 21 aydı. Yaş, cinsiyet, ortalama tedavi süreleri, tedavi uyumu, vücut kitle indeksi, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skorları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Daha önceden antiviral tedaviye naiv olan hastalarda entekavir ve tenofovirin bir yıllık tedavi sonunda antiviral etkinlikleri aynı saptanmıştır. Yalnızca entekavir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir (%2.8). Yetmişbeş lamivudin kullanan naiv hastada primer yanıtı % 7 ile literatürden yüksek oranda görüldü ve bu olgularda tenofovir monoterapi veya lamivudin ve tenofovir ikili tedavi uygulandı. Kendi serimizde oral antiviral direnç oranları lamivudin alan hastalarda 24 ay sonunda oldukça düşük olarak saptandı [%6 (11/183)]. Aynı şekilde, 2 yılın sonunda adefovir alan hastalarda %7 (2/28) ve entekavir kullananlarda %3 (2/66) direnç geliştiği görüldü. Bizim serimizde tenofovir kullanan 64 kişide bu ilaca karşı direnç olduğuna ait bir bulgu gözlenmedi. Entekavir direnci gelişen hastalar daha önce lamivudin kullanmıştı ve bir tanesinde gösterilmiş YMDD mutasyonu vardı. Lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada daha sonra başlanan tenofovir monoterapisi ile ikisinde de HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. Yani, bizim olgularımızda lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilemedi. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastada 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi oranı sırasıyla % 81 ve % 85'ti. Lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçilen 4 hastanın birinde lamivudin direnci saptandı ve 1 yıllık entekavir monoterapisi sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmedi. Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen 7 hastadan birinde lamivudin direnci vardı ve adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA bu olguda saptanabilir düzeyin altına inmişti. Sonuç olarak entekavir ve tenofovir antiviral tedaviye naiv KHB'li hastalarda tedavi yanıtları, antiviral etkinliği, yan etki ve komplians bakımından benzer özellik gösteren, güvenilir, yan etki profili düşük, kolay tolere edilebilen ve etkin nükleotid analoglarıdır. Bu nedenle monoterapide seçkin ilaçlardır. Tenofovir,

lamivudin dirençli hastalarda yüksek etkinliğe sahip olup ilk seçenek ilaçtır. Lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilememektedir. Tenofovir monoterapisi, adefovire yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı olan hastalarda dahi yüksek etkinliktedir.

Anahtar Kelimeler; Kronik hepatit B, tedavi yanıtı, entekavir, tenofovir,

SUMMARY

Basarir Ibrahim, Assesement of treatment responses in patients with chronic active hepatitis B, Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2011. In this study we aimed; patients with CHB who were treated in our hospital, retrospectively evaluatet by treatment response, biochemical, virologic, serologic and HBV DNA response. 241 patients who diagnosed with CHB, treated and followed-up in outpatient clinic during at least one year, were retrospectively investigated. Thirty five naive patients treated with entecavir and twenty naive patients treated with tenofovir. Mean treatment duration was 24 months for entecavir and 21 months for tenofovir. There were no statistical differences between the two groups regarding the age, gender, mean duration of treatment, treatment adherence, body mass index, histological activity index and fibrosis scores. Entecavir and tenofovir were same antiviral activitiy in nucleos(t)ide-naive patients at the end of one year's treatment. Only one patient who treated with entecavir provided HBsAg seroconversion (2.8 %). Primary nonresponse was 7% in seventy five lamivudine-treated naive patients and this rate was higher than literature. Tenofovir monotherapy or tenofovir and lamivudin dual therapy has been applied in these patients. Oral antiviral resistance rate in lamivudin group was achieved too low at following two years in our study [%6 (11/183)], adefovir group was %7 (2/28) and entecavir group was %3 (2/66). There was no resistance to the tenofovir-treated 64 patients. Naturally patients who develop resistance to entecavir, treated with lamivudine before and YMDD mutation was shown in one of these patients. Two patients who had lamivudine resistance (YMDD mutation), swiched to the tenofovir monoterapy after lamivudin and undetectable serum HBV DNA was achieved both of them with tenofovir monoterapy Lamivudine resistance didn't affect the tenofovir treatment response in our study. Tenofovir treatment which followed the treatment of interferon with lamivudine combination, 14 patients on 1-2 years of treatment decreasing the HBV DNA to undetectable level were determined 81% and 85% respectively, this result as highs as tenofovir monotherapy following the lamivudine therapy group. Lamivudine resistance determided in one of the 4 patient in entecavir followed lamivudine therapy, and HBV DNA didn't become negative in this patient. Lamivudine resistance determided in one of the 7 patient in adefovir treatment after the lamivudine treatment and HBV DNA decreased to undetectable level in this patient. In conclusion; Entecavir and tenofovir are effective, reliable, tolerable and low side effect profile nucleos(t)ide analogues which is similarly treatment responses, antiviral activity, side effect and compliance in naive chronic hepatitis B patients. Therefore, drugs that are featured in the monotherapy. Tenofovir is highly effective drug in lamivudine-

resistant patients and should be first choice of drug in these patients. Lamivudine resistance don't affect the tenofovir treatment response. Tenofovir monotherapy is high activity in the adefovir refractory and suboptimal response patients.

Keywords: Chronic hepatitis B, Treatment response, Entecavir, Tenofovir,

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
TABLO DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Viroloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları.....	5
2.3. HBV enfeksiyonunda klinik ve doğal seyir	8
2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	8
2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları.....	10
2.4. HBV enfeksiyonunda tanı.....	14
2.4.1. serolojik tanı	14
2.4.2. Patolojik tanı.....	15
2.5. Laboratuvar	16
2.6. Kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonları ve hasta prognozu.....	16
2.7. HBV enfeksiyonunda tedavi	19
2.7.1. Akut HBV enfeksiyonunda tedavi	19
2.7.2. KHB enfeksiyonunda tedavi.....	19
2.7.2.1. KHB enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir?.....	20
2.7.2.2. KHB enfeksiyonunda interferon tedavisi.....	21
2.7.2.3. KHB tedavisinde kullanılan oral antiviral ajanlar	22
2.7.2.4. KHB’ de tedavi önerileri.....	28
2.7.2.5. KHB enfeksiyonunda tedavi takibi.....	29
2.7.2.6. Antiviral direnç.....	29
2.7.2.7. KHB enfeksiyonunda tedaviyi sonlandırma zamanı	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	35
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	35
3.3. HBV DNA'nın kantitatif tespiti	36
3.4. Seroloji ve karaciğer fonksiyon testleri	36
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler	36
4. BULGULAR	38
4.1. Lamivudin kullanan naiv hastalar	40
4.2. Entekavir ve tenofovir kullanan naiv hastalar.....	42
4.3. Adefovir kullanan naiv hastalar	47
4.4. İnterferon tedavisi alan hastalar	48
4.5. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi alan hastalar.....	49
4.6. İnterferon sonrası entekavir veya tenofovir monoterapisine geçilen hastalar	50
4.7. Lamivudin sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisine geçilen hastalar	51
4.8. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisine geçilen hastalar	53
4.9. Lamivudin sonrası, adefovir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hastalar	55
4.10. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra adefovir ve entekavir ikili tedaviye geçilen hasta	55
4.11. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir tedavisine ve sonra entekavir ve tenofovir ikili tedaviye geçilen hasta.....	56
4.12. İnterferon sonrası entekavir tedavisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hasta.....	56
4.13. Entekavir sonrası tenofovir monoterapisi alan hasta.....	56
4.14. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hasta.....	57
4.15. Lamivudin sonrası adefovir ve lamivudin ikili tedaviye sonrasında entekavir monoterapiye ve sonra tenofovir ve lamivudin ikili tedaviye geçilen hasta	57
4.16. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hastalar	58

4.17. Lamivudin tedavisi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra entekavir monoterapisine geçilen hastalar	58
4.18. Adefovir sonrası tenofovir monoterapisine geçilen hastalar	59
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	72
8. EKLER	89
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	89

KISALTMALAR

ADV	: Adefovir dipivoksil
ALT	: Alanin Transaminaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat Transaminaz
Anti-HBe	: Hepatit B virüs e antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B virüs yüzey antikoru
Anti-HBc	: Hepatit B virüs kor antikoru
Clcr	: Kreatin Klirensi
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GFR	: Glomerülasyon Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HBV DNA	: Hepatit B virüs DNA
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN	: Interferon
IU	: İnternasyonel Ünite
KHB	: Kronik Hepatit B
Lam	: Lamivudin
MELD	: Model for End-stage Liver Disease
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu.
PEG	: Pegile
PTH	: Paratiroid Hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. HBV'nin temel yapısı.....	4
Şekil 2. KHB hastalarında doğal seyir.	13
Şekil 3. Lamivudin tedavisi alan naiv hastalarda ALT düzeyleri.	40
Şekil 4. Lamivudin tedavisi alan naiv hastalarda HBV DNA düzeyleri.....	41
Şekil 5. Entekavir ve tenofovir grubundaki ALT (U/L) düzeyleri.	44
Şekil 6. Entekavir ve tenofovir grubundaki ortalama HBV DNA düzeyleri.	45

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı.....	5
Tablo 2. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları	6
Tablo 3. Dünyada HBV Endemisite Bölgeleri.....	7
Tablo 4. KHB enfeksiyonunun dönemleri	13
Tablo 5. HBV enfeksiyonunda ALT ve seroloji durumu	15
Tablo 6. Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan klinik terimlerin tanımları.....	18
Tablo 7. Tedavi yanıtı tanımlamaları.....	21
Tablo 8. Peg-INF ve oral nükleoz(t)idlerin avantaj ve dezavantajları	28
Tablo 9. Nükleoz(t)id analogları için antiviral direnç tanımları	31
Tablo 10. KHB'de tedavi seçenekleri.....	32
Tablo 11. Oral antivirallere direnç gelişen hastalarda tedavi yaklaşımı.....	33
Tablo 12. Kronik hepatit B' nin önerilen tedavisi.....	34
Tablo 13. KHB'li sirotik hastalarda önerilen tedavi	34
Tablo 14. Hastaların karakteristik özellikleri.....	38
Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi grupları.	39
Tablo 16. Lamivudin kullanan hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den fazla ve az olan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 17. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.	43
Tablo 18. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 19. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların başlangıç ve 12. ay kreatin klirenslerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 20. Entekavir ve tenofovir kullanan hastalarda yan etkiler.....	46
Tablo 21. Entekavir ve tenofovir kullanan sirozlu hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 22. Naiv hastaların genel özellikleri ve tedavi sırasında HBV DNA <300 kopya/ml olan hastaların yüzdesi.....	48

Tablo 23. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.....	49
Tablo 24. İnterferon sonrası entekavir veya tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.....	50
Tablo 25. Lamivudin sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.....	52
Tablo 26. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun (HCC) en önemli etkenlerinden birisidir. HBV ile enfeksiyon global bir sağlık sorunu olup, dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi bu virüsle karşılaştığı ve bunlardan 400 milyonunun kronik hepatit B (KHB) ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir (1,3). HBV'li kişilerde hepatik yetmezlik, siroz ve HCC gelişme riski artmıştır. Her yıl 500 bin-1.2 milyon kişi KHB enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar, siroz ve HCC nedeniyle ölmektedir. HBV'nin tüm siroz vakalarının %30'undan, tüm HCC vakalarının %53'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Tüm dünyada HCC insidansı artmıştır, tüm kanser tipleri içinde yaklaşık %5 oranında olup beşinci sırada yer almaktadır (2-7,31).

Hepatit B virüs enfeksiyonu akut ve kronik süreçlerde değişen spektrumda hastalıklara yol açmaktadır. Akut süreç; subklinik hepatit, anikterik hepatit, ikterik hepatit ya da fulminan hepatit formlarında olabilir. Kronik süreçte ise, inaktif/asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve HCC yer alır (88).

Hastalığın doğal seyrine bakıldığında, perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmektedir. Erişkinlerde ise durum daha farklı olup, %95'inde doğal bağışıklık görülürken, yaklaşık %5'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. KHB'lerin bir kısmında inaktif taşıyıcılık durumu gelişebilir. Kronik hepatit B hastalarında yıllık siroz gelişme insidansı %2-10 arasındadır. Siroz gelişen hastaların her yıl %4'ünde dekompanzasyon, %2-8'nde HCC gelişmektedir ve %3'ü kaybedilmektedir (4-7).

KHB enfeksiyonunda tedavinin amacı; kalıcı viral süpresyon ile birlikte biyokimyasal düzelme ve karaciğer histolojisinde iyileşmenin sağlanması ve siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve AntiHBs serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla antiviral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modölatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları).
2. Viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (9,31).

KHB hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (8).

Kronik HBV enfeksiyonu için ülkemizde onaylı antiviral ajanlar olarak interferon (IFN), lamivudin, adefovir dipivoxil, entekavir ve tenofovir disoproksil bulunmaktadır. IFN bir immünmodölatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisi için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır (1-3).

Bu çalışma, hastanemizde tedavi edilen KHB hastalarını retrospektif olarak değerlendirilerek uygulanan ajanların; antiviral etkinliklerini, yan etkilerini ve kompliansını saptamak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viroloji

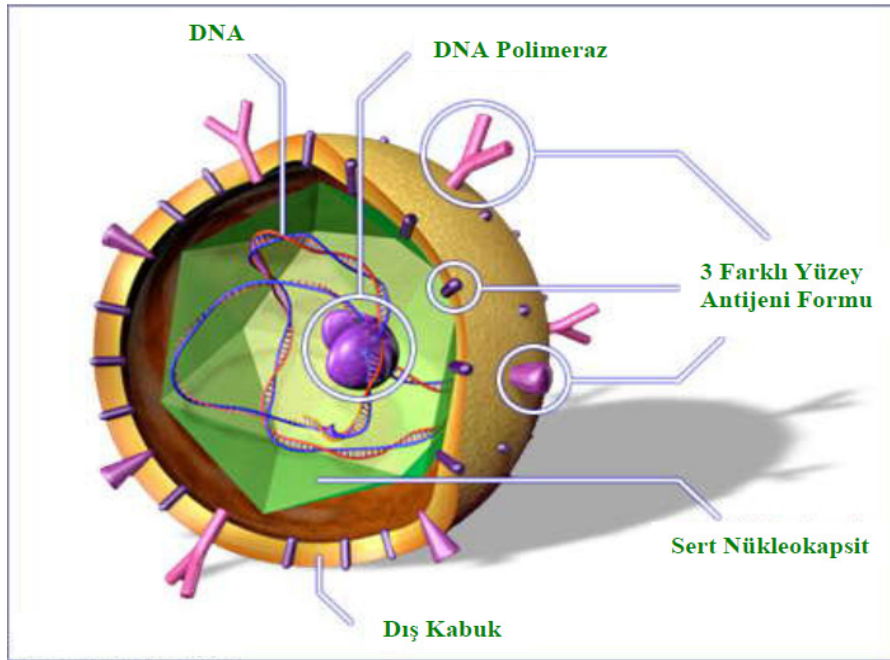
HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan infeksiif olmayan küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (10-12). HBV' nin bilinen tek konağı insandır. HBV antijenik yapı bakımından en zengin virüstür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve aşağı yukarı %70 çift, %30 tek iplikli çembersel DNA' dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (13,17).

Hepatosit içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder, genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyon başlar. HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır (89,90). Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA' sından pregenomik RNA meydana gelir ve revers transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinlerine bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve revers transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA' sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (17).

HBV genomunun dört major geni mevcuttur. S geni; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan gendir. C

geni; kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatitis B core antigen (HBcAg)' ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg' i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. HBeAg' nin kandaki varlığı yüksek düzeyde viral replikasyona işaret eder. Bu viral antijenik yapılara karşı insanın immün sistemi çeşitli antikorlar oluşturarak yanıt verir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir. P (polimeraz) geni; viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. X geni; Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir. Laboratuvar teknikleri ile bunların saptanması yoluyla enfeksiyonun hangi aşamada (geçirilmiş, akut ya da kronik) olduğuna dair bilgi edinilebilir (91,92).

Şekil 1. HBV'nin temel yapısı.



HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A' dan H' ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi bulunmaktadır (14-16). Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha

uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (90).

Prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar Asya ve Avrupa toplumlarındaki HBeAg negatif KHB' lilerde %50-80 arasında bildirilmektedir. Bunlar sıklıkla D genotipinde gözlenirken A genotipinde oldukça seyrek olarak bulunmaktadır, çünkü D genotipindeki nükleotid dizileri mutasyonlara uygunluk göstermektedir (18). Tüm dünyada kronik hepatit B enfeksiyonunun büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görüldüğü için en sık görülen genotipler genotip B ve genotip C' dir (11).

Tablo 1. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı (11,31).

Genotip	Coğrafi dağılım
A	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika
B	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
C	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
D	Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan
E	Afrika
F	Amerikan Yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	Fransa, A.B.D.
H	Orta Amerika

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonu, önemli bir küresel sağlık problemi olup, tüm dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bunlardan 400 milyonu kronik olarak enfekte olup tahminen yıllık 1 milyon kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir (19). HBV, akut ve kronik hepatitin önemli nedenidir. HBV' nin endemik olduğu Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Bu enfeksiyon açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir (93).

HBV enfeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Tüm dünyada yaklaşık 600 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir. Tüm HBsAg pozitif kişiler bulaştırıcıdır. HBeAg pozitifliği durumunda ise bulaştırıcılık çok daha

yüksektir; çünkü HBeAg yüksek titrede HBV varlığının göstergesidir (94). HBV bulaşmasından enfekte kan ve vücut sıvıları (semen, vajinal sıvılar, tükürük gibi) sorumludur. Fekal oral yolla bulaşma da enfekte bireyin kan veya salgısı hasarlı mukoza ile temas ederse bulaşma söz konusu olabilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (95-99).

Virüsün dört ana bulaşma paterni vardır: Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (31-35).

HBV enfeksiyonu prevalansı coğrafi bölgeye ve popülasyonların alt gruplarına göre büyük ölçüde değişim göstermektedir. DSÖ' ne göre dünya popülasyonunun yaklaşık % 45' i HBV prevalansının yüksek (HBsAg pozitif olan olguların popülasyonun % 8' i ve üzerinde) olduğu bölgelerde, % 43' ü orta endemisitenin (HBsAg pozitifliği % 2-7) olduğu bölgelerde ve sadece % 12' sinin düşük endemisine (HBsAg pozitifliği % 2' nin altında) sahip bölgelerde yaşadığı belirtilmektedir (100).

Tablo 2. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları (31-35).

Bulaşma yolu	Risk grupları
Perkütan (parantral) bulaşma	Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları ve dövme (tatuaj) yaptıranlar, sağlık personeli
Cinsel temasla bulaşma	Erkek eşcinseller ve çok partnerli heteroseksüeller, HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
Vertikal (perinatal) bulaşma	HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri
Horizontal bulaşma	Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum, mental özürllüler, kalabalık yaşam şartları (yatılı okul, kışla, hapishane, yurt)

HBsAg taşıyıcılığı açısından Dünya üç endemik bölgeye ayrılmaktadır:

1- Düşük endemisite bölgeleri: Taşıyıcılık oranının %2' nin altında olduğu bölgelerdir. A.B.D, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkeler olup HBsAg taşıyıcılığı %0.25-%2 arasında değişmektedir. Sıklıkla cinsel temas daha az oranda da parenteral temasla bulaş olmaktadır.

2- Orta endemisite bölgeleri: Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz’ e kıyısı olan ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında olan yerlerdir. Perkütan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

3- Yüksek endemisite bölgeleri: Taşıyıcılığın %8 ve üzerinde olduğu bölgelerdir. Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu Asya’ da diğer bazı ülkeler yüksek endemisiteye sahiptirler. HBsAg taşıyıcılık oranı %7’ nin üzerinde olan ülkelerdir. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli yeri tutarken taşıyıcılığın en önemli sebebinin HBeAg (+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaş olduğu kabul edilmektedir (90,93,31).

Türkiye’ de HBV epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucuna göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği vardır; AntiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde HBV seropozitifliğinin %50’ lere yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum Türkiye’ de halkın yarısının HBV ile temas ettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde HBV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (11). Türkiye’ de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B’ nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (21).

Tablo 3. Dünyada HBV Endemisite Bölgeleri (20).

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan
Baskın fenotip	B,C	F,H,D	A

2.3. HBV enfeksiyonunda klinik ve doğal seyir

HBV ile karşılaşan kişide ya enfeksiyon tamamen iyileşir ya da kronikleşir. Virüsün alınmasından sonra 1 ila 4 ay süren inkubasyon periyodunu takiben enfeksiyon tablosu ortaya çıkar. Yetişkinlerin %70' inde ve 5 yaş altı çocukların %90' ında subklinik bir tablo söz konusudur. Bulantı, iştahsızlık, yorgunluk, hafif ateş ve sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Karaciğer dışı organlara ait yakınmalar nadir değildir ve sıklıkla kas eklem ağrıları ve ürtiker olmaktadır. Akut enfeksiyon semptomları 1–3 ayda geriler sadece yorgunluk hali uzayabilir. Bu akut dönemin tedavisi daha çok destek tedavisinden oluşur ve hospitalizasyon nadiren gerekir. Hepatik transaminaz düzeylerinin [Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST)] artışı, hepatoselüler hasarı yansıtır ve akut evrede birkaç yüz ile 20000 IU/L arasında değişir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle 20 mg/dl' nin altındadır. Hafif düzeyde anemi ve lenfositoz sıktır. Daha ağır hastalık durumunda protrombin zamanında uzama ve serum albümin düzeyinde azalma olabilir (90).

Pek çok inaktif HBV taşıyıcısı, devamlı intrahepatik virüs replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarı ile birlikte asemptomatiktir. Bu durum HBV' nin direk olarak hepatositlere sitotoksik olmadığını gösterir (12,22). Hepatoselüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile ayarlanır (23-25). Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir (26-28). Ancak neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV' ye maruziyet durumunda minimal akut karaciğer hasarı oluşur, fakat kronik enfeksiyon oranı oldukça yüksektir (% 90). Enfekte hepatositlerin hepatit B virüs peptitlerini sunan HLA 1 yardımı ile virüs spesifik CD8 sitotoksik T hücreleri tarafından tanınması, karaciğer hasarı ve virüs kontrolüne neden olan temel mekanizmadır. HBV' nin kronik taşıyıcılarında böylesi virüs spesifik T hücre yanıtları büyük oranda etkisini kaybetmiştir (12,29,30).

2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir (31, 41-

45). Akut HBV enfeksiyonunun inkubasyon dönemi 60–180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaşma yoluna ve yaşa göre değişiklik gösterir. Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalır. Yenidoğan ve infant dönemde enfeksiyon kazanıldığında %95 gibi yüksek oranda kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30' a düşmektedir. 6-15 yaş arası %6, erişkin yaşlarda ise akut HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme %1-5 civarındadır. İnfantlardaki bu yüksek kronikleşmenin nedeni fetusun uterusunda viral proteinlerin transplasental geçişini takiben virüse karşı tolerans geliştirmesidir (3-4).

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı anikterik ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (37). HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda % 10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların % 50' sinde sarılık görülür. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların % 10 kadarında gelişmektedir. İmmün kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makülopapüler raş, artralji ile seyreden bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral efüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3–10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirübini % 2.5–3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal özgül olmayan bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (% 10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir (12,52,53,55,101,102). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (101,102).

2.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B' nin göstergesidir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10' unda kronikleşme söz konusudur. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (103,104). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (105).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (49). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (50,51). Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. KHB enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (52,53,54).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 5 farklı döneme ayrılabilir:

1.İmmün tolerans dönemi: Hastalar genellikle semptomsuzdur. Bu dönemde HBeAg, HBsAg ve HBV DNA yüksek titrelerde ($> 10^5$ kopya/ml) pozitif bulunur, buna karşılık serum transaminaz düzeyleri normal veya hafif yüksektir. Karaciğer biyopsisi normal veya minimal enflamatuvar aktivite gösterir. İmmünohistokimyasal incelemede hepatositlerde nükleus içinde HBcAg bulunur. Bu evre birkaç hafta gibi kısa bir süre olabileceği gibi uzun yıllar boyunca da devam edebilir (31,36,106). Bu dönemde spontan veya tedavi ile ilişkili HBeAg serokonversiyonu son derece düşüktür ($<5\%/yıl$). Bu nedenle tedavi önerilmez. İmmün tolerans dönemdeki hastalarda prognoz iyidir (107-109).

2.İmmün klirens (yanıt) dönemi: HBV ile enfekte hücrelerin yıkımı sonucu inflamatuvar süreç başlar, transaminaz düzeyleri yükselir. Bu durum enfekte hepatositlerin hasarını yansıtır. Bu evrede karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve hastalığın süresi ile ilişkili olmak üzere değişik derecelerde fibrozis gözlemlenebilir. HBV DNA ve HBsAg titresi bir önceki döneme göre daha düşüktür. Hastaların çoğunda HBeAg pozitifliği devam etmektedir, ancak yılda % 3-25 oranında spontan HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu gözlenir (110,111). Bu fazın önemli bir özelliği transaminazlarda görülen alevlenmelerdir. Enfekte hepatositler immün aracılıklı (sitotoksik T lenfositlerinin HBcAg ve HBeAg' e karşı oluşturduğu immün yanıt) lizise uğramaktadır. İmmünklirens fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı / ciddiyeti siroz ve karaciğer kanseri riskini arttırmaktadır. İmmün klirens dönemin önemli bir sonucu HBeAg serokonversiyonudur. Spontan HBeAg serokonversiyonunun yüksek oranlara ulaşmasını sağlayan faktörler; ileri yaş, başvuruda yüksek ALT, akut alevlenme, HBV genotipi (B>C) ve etnisite (Asya' lılar dışı) dir. Yüksek transaminaz düzeylerinin, konak immün yanıtının ciddi ve dolaylı bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır (107-109). Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör, immün yanıt döneminin süresi ve şiddetidir. Çünkü karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma ilerleme riski bu evrede yüksektir. Bu süre içerisinde viral mutasyonlar gerçekleşebilir ve replikasyon hızla sürer. Bu durumda enfeksiyonun daha ağır seyredeceği öngörülebilir. İmmün yanıt fazının sonlanması ile enfeksiyon latent faza girer. HBsAg pozitifliği devam etmektedir, ancak aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA negatif (-) veya çok düşük ($< 10^4$ kopya/ml) bulunur. Akut HBV enfeksiyonu olan yetişkinlerin büyük bölümü hızla bu evreye girer. Kronik enfeksiyonu olan yeni doğanlar ile çocuk ve yetişkinlerin

bazılarında HBeAg/anti-HBe antikor serokonversiyonu tamamlanmıştır ve hastalarda HBeAg (-), anti-HBe antikor (+) bulunur (31,36,112).

3.İnaktif HbsAg taşıyıcılığı dönemi: HBsAg pozitif, transaminazlar önceki dönemden daha düşük hatta normal sınırlarda olabilir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivite genelde hafif minimal fibrozis ile karşılaşılır. HBV DNA seviyeleri düşük veya saptanamaz düzeylerdedir. HBeAg negatiftir (31,36,113,114).

4.Rezulasyon (Bağışıklık) evresi: Bu evrede HbsAg tespit edilemez. HBV DNA genellikle belirlenemez ve reaktivasyon beklenmez. HBV ile enfekte kronik hastaların yaklaşık %1' i her yıl bu evreye geçer (31,36,114,115).

5.Reaktivasyon fazı (HBeAg negatif KHB): HBeAg serokonversiyonu sonrasında HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV replikasyonu veya iyileşme periyodunu takiben HBV reaktivasyonu HBeAg negatif kronik hepatite neden olmaktadır. Bu genellikle HBeAg üretimini engelleyen prekor ve/veya bazal core/promoter mutasyonlarla oluşmaktadır. HBeAg pozitif hastalara göre daha ileri yaşadıkları, ALT ve HBV DNA düzeyleri daha düşük seviyelerde ve dalgalanan bir seyir gösterme eğilimindedir. Hastalık aktivitesinin spontan kalıcı iyileşmesi nadirdir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşük ve sonuçta siroza gidiş oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir (1,3,36,31,56,57).

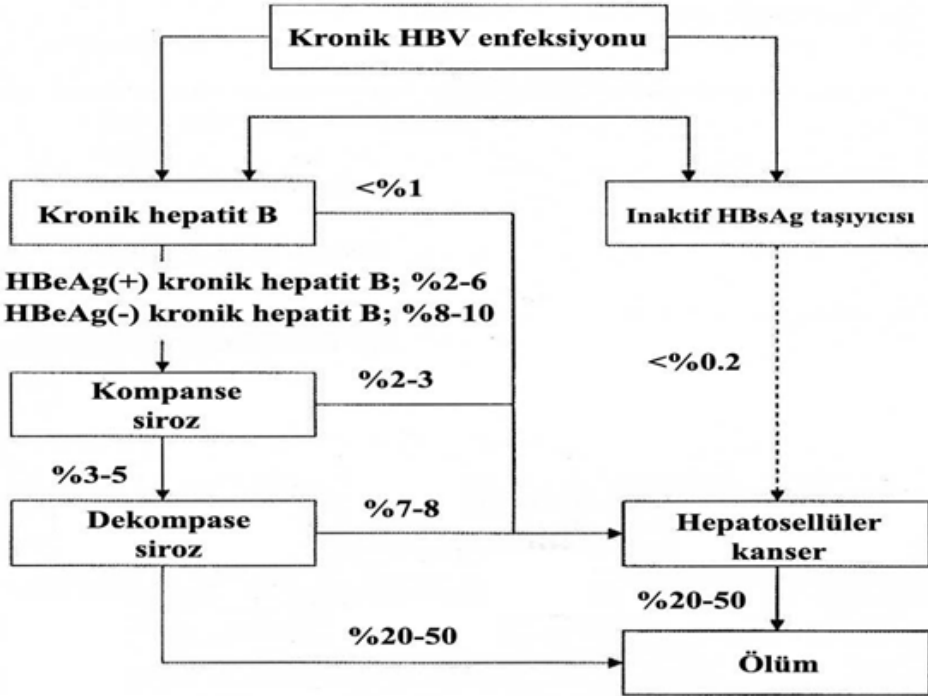
KHB' li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer yetmezliği olma riskleri artmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu bulunan 22 000 erkek hastayı kapsayan büyük prospektif bir çalışmada enfekte hastalarda primer karaciğer kanseri gelişme riski normal kontrollere kıyasla 223 kat daha fazla bulunmuştur (116).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20' sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20' sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe antikor serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (55,52).

Tablo 4. KHB enfeksiyonunun dönemleri (36,31).

Faz	ALT	Karaciğer histolojisi	HBV DNA	HBeAg / Anti-HBe	HBsAg
İmmün tolerans faz	Normal veya minimal yüksek	Minimal aktivite (fibrozis yok veya çok az)	Yüksek seviyeler HBV DNA>20.000 IU/ml	pozitif/negatif	pozitif > 6 ay
İmmün klerens faz (HBeAg pozitif KHB)	Devamlı veya aralıklı yüksek	Aktif; kronik hepatit (nekroinflamatuvar skor≥4)	Yüksek seviyeler HBV DNA>20.000 IU/ml	pozitif/negatif	pozitif > 6 ay
İnaktif HBsAg taşıyıcılığı fazı	Normal	İnaktif; genellikle minimal fibrozis (nekroinflamatuvar skor<4)	Düşük veya saptanamayan seviyeler HBV DNA <2000 IU/ml	negatif/pozitif	pozitif > 6 ay
Reaktivasyon fazı (HBeAg negatif KHB)	Sıklıkla dalgalı seviyelerde yüksek	Aktif; kronik hepatit (nekroinflamatuvar skor≥4)	Dalgalı seviyeler HBV DNA>2000 IU/ml	negatif/pozitif	pozitif > 6 ay
Rezulusyon	Normal	İnaktif; fibrozis çok az	HBV DNA negatif	negatif/pozitif	negatif

Şekil 2. KHB hastalarında doğal seyir.



2.4. HBV enfeksiyonunda tanı

Bu hastalığın tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır (117). Son yıllarda HBV DNA' nın moleküler yöntemlerle saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem viral replikasyonun en iyi şekilde gösterilmesi, serolojik göstergelerin doğrulanması, tanı ve tedavinin takibi ve mutant virüs enfeksiyonlarının neden olduğu karışıklıkların aydınlatılması açısından önemlidir (118).

2.4.1. serolojik tanı

Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs antikor, anti-HBe antikor, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (119). Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır (54).

HBV DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi, viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (54,120). HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir. HBV DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede son derece yararlıdır (120).

Tablo 5. HBV enfeksiyonunda ALT ve seroloji durumu (31,45-47).

	HBsAg	HBeAg	anti-HBc IgM	anti-HBc Total	HBV DNA	Anti- HBe	Anti- HBs	ALT
Akut (erken)	+	+	+	+	+ / ++	-	-	+++
Akut (rezolusyon)	+	-	+	+	+ / -	+ / -	-	++
Kronik (immun tolerant)	+	+	-	+	++	-	-	N
Kronik (immun aktif)	+	+	-	+	+	-	-	+
Kronik (HBeAg negatif)	+	-	-	+	+	+ / -	-	+
Kronik (inaktif taşıyıcı)	+	-	-	+	+ / -	+	-	N
Rezolusyon (immün)	-	-	-	+	-	+ / -	+ / -	N
Aşılanmış	-	-	-	-	-	-	+	N

2.4.2. Patolojik tanı

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir. Karaciğer dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir iltihap vardır. Hastalık tablosu ve hasar şiddetini virüs tipi kadar, konak cevabı oluşturur. Karaciğerde gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir. Akut hepatit seyrinde ve prognozunda önemli yere sahiptir. Farklı birçok tip gösterdiği ve bu tiplerin aynı karaciğerin farklı kısımlarında ve hatta tek bir biyopsi örneğinin farklı alanlarında bulunabildiği gözlenebilir. Buna göre hepatik nekroz, fokal, multifokal, zonal, konfluent olabilecektir (121).

Knodell ve arkadaşları 1981 yılında nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorelama tablosu geliştirmiştir. Bu histolojik aktivite indeksi günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir. Son olarak etyolojik ajanın da hesaba katıldığı ve kronik hepatit tablosunu grade ve evre

şeklindeki skorlamalarda kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (120).

2.5. Laboratuvar

Akut HBV enfeksiyonunda serum aminotransferaz yükselmiştir, akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 U/ml’ nin üzerindedir ve alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)’ dan daha fazla yüksektir nadiren 10.000 IU/L’ nin üzerine çıkar. Serum bilirübin düzeyleri nadiren 300 mmol/L’ nin üzerindedir. Alkalen fosfotaz komplike kolestaz dışında genellikle normal sınırın iki katından daha düşük seviyelerdedir. Protrombin zamanı genellikle normaldir, 5 saniye kadar uzun olabilir, daha fazla uzaması hepatik yetmezlik geliştiğinin göstergesidir (31).

Kronik HBV enfeksiyonunda ise çoğu vakada sadece orta seviyede aminotransferaz yüksekliği (genellikle 100 IU/L) dışında özellik saptanmaz. Pek çok hastada karaciğer fonksiyon testleri, özellikle immün tolerans ve inaktif taşıyıcı aşamalarında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz. Ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette < 100 IU, orta şiddette 100-400 IU, ağır şiddette > 400 IU olarak kullanılmaktadır (31).

2.6. Kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonları ve hasta prognozu

KHB genelde dinamik bir doğal gidişle karakterizedir. Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanze siroz, hepatik dekompanzasyon ve HCC görülebilir. Virüsün enfekte hepatositlerden eradikasyonu için konağın immün sistemi periyodik olarak aktive olur. Ancak bu aktivasyonlar hastalıkta alevlenmelere sebep olarak fibroziste ilerlemeye ve sonuçta siroz gelişimine neden olabilir (58).

HBeAg pozitif hastalarda yıllık siroz insidansı %2–5.5 ve beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8-17 olarak bildirilmektedir. Hepatik alevlenmeler HBeAg pozitif fazda daha sık meydana geldiğinden, daha uzun süreli HBeAg pozitif evre geçiren

hastalarda daha sık ve uzun süreli nekroinflamatuvar karaciğer hasarı meydana gelir ve siroz oluşma ihtimali artar. Bu nedenle siroz gelişimi gösteren hastaların HBeAg seropozitivite yaşı 10 yıl daha fazladır (59,60). HBeAg negatif KHB' li hastalarda ise siroza gidiş daha yüksek oranda ve daha kısa sürede olmaktadır. Bunlarda yıllık siroz insidansı % 3-10 arasında ve beş yıllık kümülatif siroz insidansı ise %13-38 arasında bildirilmektedir (1,3,61). HBV enfeksiyonu doğal seyrinde en geç faz olan HBeAg negatif KHB hastalarında sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşlı ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır. Ayrıca hepatit B aktivitesinin uzun dönem remisyonda olması HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha az görülür (62,63).

HBeAg durumuna ek olarak, HBV genotipinin ve yüksek HBV replikasyonunun da HBV enfeksiyonu doğal seyrini etkilediği gösterilmiştir (64-72). Bir popülasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan 3582 Tayvanlı hasta 11 yıl tedavisiz izlenmiş (69). Sirozun kümülatif insidansının, artmış HBVDNA düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir (<300 kopya/ml olanlarda %4.5; $\geq 10^6$ kopya/ml olanlarda %36.2). Multivariate regresyon modelinde HBV DNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Anormal ALT düzeyleri, erkek cinsiyet ve ileri yaş, artmış siroz riski ile beraberdir. Bu çalışmadaki hastaların çoğu orta yaşlı (ortalama 45 yaş), HBeAg negatif (%85) ve normal ALT düzeyi olan (%94) hastalarmış. Siroza progresyonda etkili diğer risk faktörleri genotip (73), alkol alımı (74) ve birlikte hepatit C, hepatit D veya HIV ile enfekte olması sayılabilir (75).

HCC karaciğerin en sık primer tümörüdür. Dünyada, özellikle de endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu en sık nedenidir (76). Türkiye' de de yine en sık neden HBV enfeksiyonudur (77). Kronik olarak HBV ile enfekte kişilerde HCC sıklığı, enfekte olmayanlara göre 100 kat fazladır. HCC için tek ve en önemli risk faktörü siroz olmasıdır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HCC oranı %1' in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir (65,68,78). Yapılan çalışmalarda HCC gelişiminde belirleyici olan diğer faktörler ise HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleri, ALT yüksekliği, uzun süreli enfeksiyon, HCV ile ko-enfeksiyon (79) veya HDV ile koenfeksiyon, ailede HCC hikayesi olması (80), aşırı alkol alımı (81) sigara içilmesi (82), HBV genotip C (vs genotip B) ve kor

promotor mutasyonlarıdır (83,66). HBV enfeksiyonunun erken çocukluk döneminden beri olmasından dolayı Asya ve Afrika ırkında, beyaz ırka göre HCC riski çok daha fazladır. (84). Doğu Asya’ da sirozu olmayan KHB enfeksiyonlu hastalarda HCC insidansı yıllık %0.6 iken kompanse sirozu olanlarda bu oran %3.7’ dir, beş yıllık kümülatif insidans ise sırasıyla %3 ve %17’ dir. Avrupa ve A.B.D’de ise sirozu olmayan KHB enfeksiyonlu hastalarda HCC insidansı yıllık %0.3 iken, kompanse sirozu olanlarda bu oran %2.2’ dir, beş yıllık kümülatif insidans ise sırasıyla %1 ve %10’ dur. HBeAg pozitif hastalarda HCC sıklığının HBeAg negatif hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. HBsAg pozitif kişilerde HCC gelişmesi açısından relatif risk %9.6 iken, hem HBsAg hem de HBeAg pozitif kişilerde %60.2’ dir (3,85,86). Karaciğer ile ilişkili mortalite oranları kompanse sirozu olanlarda yıllık %3.3, beş yıllık %15’ tir. Hepatik dekompanzasyon gelişenlerde ise beş yıllık mortalite oranları %70-85’ tir (3,87).

Tablo 6. Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan klinik terimlerin tanımları (36).

Hepatit B akut alevlenmesi	KHB seyri sırasında transaminaz düzeyinin önceki düzeyinin iki katından fazla olması veya normalin 10 katından fazla artmasına denir.
Hepatit B reaktivasyonu	İnaktif veya geçirilmiş enfeksiyonun aktif enfeksiyon haline dönüşmesine denir. Serumda HBV DNA ve transaminaz düzeylerinin artması ile kendini gösterir.
HBeAg temizlenmesi (klirensi)	HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatif hale gelmesi
HBeAg serokonversiyonu	HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe pozitifleşmesi
HBeAg reversiyonu	HBeAg negatif anti-HBe pozitif bir kişide HBeAg’nin yeniden pozitifleşmesi
HBsAg serokonversiyonu	HBsAg pozitif bir kişide HBsAg’ nin negatif ve anti-HBs’ nin pozitif hale gelmesi
Rezulusyon	HBsAg’ nin kaybolması ve biyokimyasal, virolojik veya histolojik olarak aktif virüs enfeksiyon veya hastalık göstergesinin olmaması

2.7. HBV enfeksiyonunda tedavi

2.7.1. Akut HBV enfeksiyonunda tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Akut HBV enfeksiyonu müdahale veya antiviral tedavi gerekmeden kendiliğinden iyileşir. Hastaların %0,1- %0,5' inde fulminan hepatit gelişebilir (48). Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (37). Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır. İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır. Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL' nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (37, 38). Akut Fulminant B hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur. Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevkı planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksektir (39-41).

2.7.2. KHB enfeksiyonunda tedavi

KHB' li hastalar tedavi edilmezse siroz, hepatik dekompanseasyon ve HCC gelişme riskine sahiptir. KHB tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (1, 31, 36). HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. HBV DNA yüksek seyreden KHB'li hastalar daha yüksek progresif karaciğer hastalığı, siroz, hepatik

dekompanasyon, HCC ve ölüm riski taşımaktadır. İdeal tedavi amacı HBsAg' nin kaybı veya Anti-HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (1, 36, 31). Antiviral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modülatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları) (9,31).

Ülkemizde KHB tedavisinde ruhsatlı olan 8 ilaç vardır, bunlar; INF alfa 2-a, INF alfa 2-b, PEG- INF alfa 2-a, PEG- INF alfa 2-b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovirdir. Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (8).

2.7.2.1. KHB enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir?

HBeAg pozitif hastalarda; ALT seviyesi normalin 1.5 kat yüksek, HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml (10^5 kopya/mL), karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 (Ishak) ise (124,125), ALT seviyesi normal ile 1.5 kat arasında olan hastalar 35-40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 olanlar tedavi edilmelidir (124,126,127).

HBeAg negatif hastalarda; HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir (124,126,128).

Sirozlu hastalarda; Kompanse sirozu olan hastalar ALT düzeyinden bağımsız olarak, HBV DNA seviyesi ≥ 2.000 IU/ml ise tedavi edilmelidir, ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir (124). Dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA > 50 IU/ml ise tedavi edilmelidir. (124,126,127).

Tablo 7. Tedavi yanıtı tanımlamaları.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	INF ve lamivudin için tedavinin 12. haftasında, diğer antiviral ajanlar için 24. haftasında HBV DNA düzeyinde 1 log IU/ml' den daha az azalma olmasıdır.
Virolojik yanıt	Tedavinin 24. Haftasında İnterferon tedavisi alan olgularda HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise HBV DNA' nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir (<60 IU/ml).
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz skorunda belirgin iyileşme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg' nin kaybolmasıdır.

2.7.2.2. KHB enfeksiyonunda interferon tedavisi

IFN bir immünmodülatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisinde için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. IFN' lar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünmodülatör etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda interferon sitokin üretimini uyararak viral replikasyonu baskılar. IFN' ların başlıca, antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif (anti-tümöral) etkileri vardır.

İnterferon molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun olan pegile interferonlar elde edilmiştir. KHB için önerilen kullanım süresi 48 haftadır (1,2). HBeAg pozitif hastalarda pegile interferon ile tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %30, saptanamaz HBV DNA %24 olarak bildirilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt oranı % 38-44 ve en az 6 aylık takip sonrası kalıcı yanıt oranı % 20-30 olarak bildirilmektedir (2,58).

Uzun süreli INF kullanımı tedaviye yanıt oranını %25 arttırmaktadır (124). INF dozundan bağımsız 216 hastanın katıldığı bir çalışmada 6 aylık tedavi sonrası yanıt % 11 iken, tedavi süresi 12 aya çıkartıldığında bu oranın % 22' ye çıktığı görülmüştür (129). 2008 yılında yayınlanan bir metaanalizde ise INF kullanan hastalarda HCC riskinin % 34 oranında azaldığı gösterilmiştir (130). Sonuç olarak INF' un uzun dönemde hayatta kalma ve HCC üzerine etkisi ırklar, HBV genotipi ve izlem süresine bağlı olarak değişmekle beraber INF tedavisi alamayanlara göre farklı bir etkisinin olmadığını da düşündürmektedir. Peg-INF ile ilgili uzun dönem verilerin halen yeterli olmadığı da bilinen bir gerçektir.

2.7.2.3. KHB tedavisinde kullanılan oral antiviral ajanlar

Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır (1-3). Günümüzde nükleozid analogları olarak Lamivudin, telbivudin ve Entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir dipivoksil (ADV) HBV enfeksiyonu tedavisinde son 10 yıl içinde kullanım onayı almıştır. Birçok yeni ilaç ise (emtrisitabin, klevudin, valtorsitabin, amdoksovir, ANA380, prAdefovir, alamifovir) araştırma aşamasında bulunmaktadır (122).

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA' a bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs özgün polimerazlar ile etkileşir. Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir (123).

Lamivudin

Lamivudin, ilk kullanıma giren L-nükleozid analogudur. İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. HBV DNA titresini 4,4 log₁₀ azaltır. İnterferondan farklı olarak, Lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonlarında, kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda ve çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. HBV tedavisinde önerilen doz perioral 100 mg/gün' dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir (2,123,137,143-154).

Bir yıl süreyle lamivudin uygulanan HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu; % 16-18 civarındadır. HBeAg serokonversiyon oranları 5 yıldan uzun süre tedavi sürdürülebilen hastalarda %50' nin üzerine çıkmaktadır bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde HBsAg de negatifleşebilir (135). HBeAg negatif hastalarda lamivudinin 1 yıllık tedavi sonrasında % 60-70 hastada HBV DNA düzeyini PZR ile saptanamayacak düzeyin altına indirdiği gösterilmiştir. Ancak hastaların %90' ında tedavi kesildiğinde nüks söz konusudur (136). Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. M204V veya M204I mutasyonları, C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L,L180M) ile bir arada olabilir. YMDD varyantların oranı 1.yılda %15-25, 2.yılda %35-40 iken, 4.yılda %70' e erişir. YMDD varyantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile bir aradadır. Dolayısı ile tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60' a kadar geriler.

Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyonla neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entakavire

ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır.

Lamivudin kullanan hastalarda direnç gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetersizliğinin derecesine paralel olarak doz azaltılmalıdır. Pankreatit öyküsü veya riski olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. HIV pozitif hastalarda tek başına kullanıldığında hızla HIV direnci gelişebilir. Fatal olabilen steatoza bağlı hepatomegali ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebelik, obezite, ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir. Gebelik risk faktörü C' dir. Lamivudin plasentayı geçer (2,123,137,143-154).

Adefovir dipivoksil (PMEA)

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid)'dür. Adenosin monofosfatın fosfanat nükleotid analogu olan adefovirin, perioral etkili prodrugudur. Aktif formu hem revers transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevrilir. Yarılanma süresi 7,5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu ile olur.

HBV DNA titresini 3-4 log10 azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimaldir. Lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2). Direnç gelişiminden sorumlu N236T ve A181V olmak üzere 2 mutasyon tanımlanmıştır.

Erişkin dozu 10 mg/gün' dür. Alınış şekli aç-tok fark etmez. Pediatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi <50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir (2,123,137,143-154).

Yapılan çalışmalarda tedavi süresi uzadıkça yanıt oranının da arttığı saptanmıştır HBeAg pozitif hastalarda 48 haftalık tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonu %12-24 iken 144 haftalık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonunun %43 ve kalıcı HBeAg serokonversiyonunun %91 oranında sağlandığı bildirilmektedir. Bir yıllık tedavi sonunda saptanamayan HBV DNA %20-22 olarak bildirilmiştir (1,2,58,138). 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 (2,139). Adefovir dipivoksile karşı gelişen direnç oranları üç yıllık tedavi ile % 5.9, beş yıllık tedavi sonunda %29 olarak bulunmuştur (137,139).

Lamivudin direnci sebebi ile lamivudinden adefovire geçerken, akut alevlenmeyi engellemek için, 3 ay süre ile her iki ilacın bir arada kullanılması ve ardından lamivudinin kesilmesi önerilmektedir. Kronik kullanımda nefrotoksisite ortaya çıkabilir. Nükleozid analogları ile tedavi sırasında ciddi steatoz ve hepatomegali (kimi kez fatal) bildirilmiştir. Laktik asidoz ve/veya hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi kesildiğinde %25' e varan oranlarda, genellikle ilk 12 hafta içerisinde akut hepatik atak görülebilir. HIV enfeksiyonu ve immünsüpresyon tedaviye direnç gelişimini kolaylaştırabilir. Adefovirin HBV bulaş riskini azalttığına dair bir veri yoktur. Gebelik risk faktörü C' dir. Tedaviye başlamadan önce HIV durumu; serum kreatinini bakılmalıdır (2,123,137,143-154).

Entekavir

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogudur. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saattir. HBV replikasyonunu 3 ayrı yoldan inhibe etmektedir. Bunlar; HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA' dan HBV DNA' nın negatif zincirinin revers transkripsiyonu ve HBV DNA' nın pozitif zincirinin inhibisyonudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4,6 log₁₀ azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Ancak daha önceden lamivudin kullanmış olan hastalarda doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile enfeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0,5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir ve AUC %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solüsyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu

tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gün' dür. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70' i değiştirilmeden atılır) Clcr <50 ml/dak ise doz ayarlanmalıdır (2,123,137,143-154).

Yapılan çalışmalarda özellikle tedavi naiv hastalarda direnç gelişim oranları çok düşük düzeylerde bulunmaktadır (142). Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %21, saptanamaz HBV DNA düzeyi ise %69-82 arasında bildirilmektedir (2,140,141). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt %75-85, kalıcı yanıt %48' dir. Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv hastalarda beş yılda % 1-2 arasında bildirilmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda kullanıldığı zaman 1. yıl: %6, 2. yıl: %14, 3. yıl: %30' u aşan direnç görülmektedir (142).

Fatal olabilen, yağlanmaya bağlı hepatomegali ve laktik asidoz olguları bildirilmiştir. Tedavi kesildiğinde ciddi alevlenme görülebilir. Bu açıdan karaciğer testleri birkaç ay süre ile takip edilmeli, gereğinde tedavi yeniden başlanmalıdır. De novo veya iyatrojenik renal disfonksiyonu olana hastalarda renal fonksiyonlar takip edilmeli, gereğinde doz ayarlamaları yapılmalıdır. Lamivudin direnci gelişmiş hastalarda çapraz direnç söz konusu olabilir. HIV tip1' e etkisizdir. Pediatrik hastalar ve karaciğer transplantasyonu hastaları için henüz yeterli veri yoktur. Gebelik risk faktörü C' dir (2,123,137,143-154).

Tenofovir isoproksil fumarat

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Tenofovir retrovirüsler ve hepadnavirüslere seçici etkinlik göstermektedir. HBV ile monoinfekte ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)/HBV koinfekte hastalarda etkilidir.

Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanı sıra DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyer içeriyor olması direnç açısından daha az sorun yaşanacağı düşünülmektedir (155).

HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. HIV enfeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmüş üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6,6 log₁₀ azaltır. HBV enfeksiyonunun tedavisinde perioral dozu 300 mg/gün' dür. 245 mg Tenofovir disoproxil' e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80' i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Cl_{cr} <50 ml/dak ise doz ayarlanmalıdır.

48 haftalık tenofovir ve adefovir tedavisi sonunda HBV DNA düzeyinin <10⁵ kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, %100' e karşı %44 ile tenofovirin daha üstün olduğu saptanmıştır. Heathcote ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tenofovir kullanılan hastaların 15 (%6)' inde HBsAg kaybı, 11' inde anti-HBs gelişimi tedavinin 96. haftasında gözlenen sonuçlardır (156).

Nükleozid analogları ile fatal hepatosteatoz ve laktik asidoz bildirilmiştir. Tabloya transaminazlarda artış eşlik etmeyebilir. Gebelik, obezite, ve/veya uzun süreli tedavi riski arttırabilir. Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Akut böbrek yetmezliğine veya Fanconi sendromuna yol açabilir. Özellikle aktif tubuler sekresyon için yarışanlar başta olmak üzere, diğer nefrotoksik ilaçlar ile kullanılırken; zayıflarda; kan tenofovir düzeyini arttıran ilaçlar ile bir arada kullanımda; karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Osteomalaziye yol açabilir; serum PTH, 1,25 D vitamini düzeyleri artabilir. Kemik yoğunluğunda %5-7 oranında azalma saptanabilir. Osteopeni riski taşıyan hastalarda periyodik kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalı; kalsiyum ve D vitamini ilave edilmelidir. Hastalarda devam eden bulantı, kusma, karın ağrısı, ellerde ayaklarda uyuşukluk, keçelenme, ağrı, deri döküntüsü, kaslarda güçsüzlük, tremor varlığında derhal hekime başvurmaları öğretilmelidir. Gebelik risk kategorisi B' dir. Çocuklarda kronik kullanımda kemik demineralizasyonuna yol açmaktadır. Emzirme, süte geçişi ile ilgili yeterince çalışma yoktur, kontrendikedir (2,123,137,143-154).

Tablo 8. Peg-INF ve oral nükleoz(t)idlerin avantaj ve dezavantajları (5).

Parametreler	Peg-INF	Oral antiviraller
Uygulama yolu	Subkutan	Oral
Tolere edilebilirlik	Yan etki çok fazla doz azaltma veya tedaviyi kesme gerekebilir	İyi tolere edilir
Takip edilmesi gerekenler	Sitopeni, TSH, Depresyon	Nükleotidler için serum kreatinin düzeyleri
HBeAg serokonversiyonu (%)	30 (1 yılda)	30 (2 yılda) 40-50 (5 yılda)
HBeAg (+) hastada HBV DNA azaltma düzeyi (log10 kopya/ml)	4.5	3.5-6.9
HBeAg (-) hastada HBV DNA azaltma düzeyi (log10 kopya/ml)	4.1	3.9-5.2
HBeAg (+) hastada HBsAg kaybı (%)	3	0-3 (1 yılda), 3-5 (2 yılda)
HBeAg (-) hastada HBsAg kaybı (%)	4 (1 yılda), 8 (1 yıl tedavi sonrası 3. Yılda)	<1 (1.yılda), 5 (4-5 yılda)
Direnç gelişimi (%)	yok	Lam, ADV,Telb: 0-30 (1.yılda), 3-40 (2.yılda) Entekavir: 1.2 (5.yılda) Tenofovir: 0 (2.yılda)
Kompanse siroz	Önerilmez	Dekompanseasyonu önler
Dekompanse siroz	Kontraendike	Hayat kurtarıcı olabilir

2.7.2.4. KHB' de tedavi önerileri

Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda yüksek etkinlik, iyi tolere edilebilirlik ve düşük direnç oranları nedeniyle ilk seçenek ilaçlardır (1,36). Tenofovir HBV-HIV koenfeksiyonu olan hastalarda etkili antiviral aktivite göstermektedir. Entekavir ve tenofovir tedavisinin lamivudin veya adefovire göre daha üstün olduğunun gösterilmesi, lamivudin ve adefovir ile uzun dönem tedavide yüksek oranda direnç gelişmesi nedeniyle lamivudin ve gelişmesi nedeniyle lamivudin ve adefovir naiv hastalarda ilk tercih edilecek ilaç listesinden çıkarılmıştır (5,36). ALT düzeyi $> 3x$ ve HBV DNA $< 10^7$ IU/ml ise pegile interferon ve nükleoz(t)id tedavisine yanıt oranı yüksektir (1). ALT $< 2x$ ve HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/ml ise pegile interferon tedavisine yanıt oranı düşüktür, bu hastalarda entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Tenofovir adefovire göre daha üstündür ve tedavide adefovir yerine

tercih edilir (1,5,36,124). Kompanse sirozda tedavide entekavir veya tenofovir ilk seçenek ilaçlardır (1). Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır (124). Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan ileri fibrozlu ya da iyi kompanse sirozlu hastalarda yakın izlemle verilebilir. Hepatik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Dekompense sirozda ise transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Lamivudin, adefovir, entekavir tedavisi uygulanabilir. Pegile interferonlar kontrendikedir (1). Naiv hastalarda pegile interferon alfa ve lamivudin ikili tedavisinin kronik hepatit B' de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (131).

2.7.2.5. KHB enfeksiyonunda tedavi takibi

KHB tedavisinde pegile interferon alfa alan hastalarda; ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır (124,126). Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda ise; tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Oral nükleoz(t)id analogları tedavisi alanlar için güncel tedavi takip stratejisi; serum HBV DNA düzeyinin 12. ve 24. haftada değerlendirilmesidir. 24. hafta sonunda elde edilen sonuçlar virolojik yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt veya yetersiz yanıt şeklinde kategorize edilmektedir. Tam yanıt, HBV DNA düzeyi <60IU/ml; kısmi yanıt HBV DNA düzeyi 60-<2000 IU/ml; yetersiz yanıt ise HBV DNA düzeyinin >2000 IU/ml olmasıdır (1,124).

2.7.2.6. Antiviral direnç

KHB tedavisinde oral antiviral ilaç serum HBV DNA düzeyinde önemli azalmalara neden olurken, HBsAg serokonversiyonu son derece nadir olarak gerçekleşmekte ve hastalığı kontrol altına alabilmek için uzun süre kullanımları gerekmektedir. Uzun süreli tedavinin getirdiği iki önemli sorun ise ilacın kullanım güvenliğinin yüksek

olma zorunluluğu ve dirençli HBV suşlarının ortaya çıkmasıdır. Antiviral direnç gelişimi; tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, antiviral ajanın etkinliği, önceden nükleoz(t)id tedavisi alması, tedavinin süresi ve kullanılan ilacın genetik bariyer derecesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Direnç gelişimi, başlangıçta oluşan yanıtın kaybı ve HBV DNA' nın yeniden artmasıyla ilişkilidir. Bunu biyokimyasal breakthrough ve histolojik iyileşmenin geriye dönüşü izler. Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir; (124,132,133).

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV DNA düzeyinde $> 1 \log$ IU/ml artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme, ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (36). Günümüzde peg-INF ile direnç gelişimi bildirilmemiştir. Uzun süreli kullanımda en yüksek direnç lamivudinde (5 yılda % 70), orta düzeyde adefovirde (5 yılda %29) ve en düşük direnç entekavirde (lamivudin direnci yoksa 5 yılda % 1.2) ve tenofovirde henüz direnç bildirilmemiştir (4,36). Adefovir, lamivudine dirençli mutantlara klinik etkinlik göstermektedir. Ancak Adefovir kullanımında rtN236T mutasyonu ve daha az olarak da, rtA181V mutasyonu yoluyla direnç gelişebilmektedir. Entekavir ise lamivudine dirençli HBV mutantlarında daha düşük etkinlik göstermektedir. Klinik uygulamada, entekavire karşı gelişen direnç mutasyonları (rtI169T, rtT184S/G, rtS202I ve rtM250V) şeklindedir (134).

Tablo 9. Nükleoz(t)id analogları için antiviral direnç tanımları (36,124).

Tanım	Özellik
Virolojik breakthrough	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde > 1 log (10 kat) IU/ml artış olması
Viral rebound	Tedavi sırasında virolojik yanıt alındıktan sonra HBV DNA seviyelerinin >20.000 IU/ml veya tedavi öncesi dönemin üzerine çıkması
Biyokimyasal breakthrough	Tedavi sırasında ALT normalizasyonu sağlandıktan sonra ALT düzeylerinin normalin üst sınırından daha yüksek seviyelere ulaşması
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı in-vitro direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

2.7.2.7. KHB enfeksiyonunda tedaviyi sonlandırma zamanı

HBeAg (+) hastalarda antiviral tedavinin HBV DNA düzeyi PCR ile ölçülemeyecek düzeylere inene ve HBeAg serokonversiyonu oluşuncaya kadar verilmesi; sonrasında ise tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. HBeAg serokonversiyonu olan ancak HBV DNA ölçülebilir düzeyde olup aynı seviyede sebat eden hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi önerilir, hasta siroz değilse tedavi kesilebilir. HBeAg kaybı olmazsa uzun süre tedavi edilmelidir. Çünkü bu hastalarda tedavinin ilerleyen zamanlarında HBeAg serokonversiyonu sağlanabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda HBeAg serokonversiyonu olmadan tedavi kesilirse vireminin tekrarlama riski yüksektir. Relaps gelişen hastalarda tekrar tedavi verilebilir (36).

HBeAg (-) hastalarda tedavinin güvenli bir biçimde sona erdirilme zamanı tam olarak belirlenememektedir. HBeAg negatif KHB' li hastalarda serum HBV DNA negatifliği uzun süre devam etse bile relapslar sık görülür. Peg IFN tedavisi ile serum HBsAg konsantrasyonu azalırsa kalıcı virolojik yanıtın oluşma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşıldıktan sonra oral antivirallerle (Lam ve ADV hariç) uzun süreli tedavi verildiğinde relaps gelişme oranı daha düşüktür. Bu hastalarda uygun tedavi süresi halen bilinmemektedir (5,36,73).

Tablo 10. KHB’de tedavi seçenekleri (1,5,36,124).

Parametreler	Peg-INF		Lamivudin		Adefovir		Entekavir		Tenofovir	
	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg	HBeAg
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
HBV DNA	4.1	4.5	4.2	5.5	3.9	3.5	5	6.9	4.6	6.2
düzeyinde										
düşme düzeyi										
log/kopya/ml /1										
yıl										
HBV DNA *	63	25	60-73	36-44	51-64	13-21	90	67	95	60
negatifleşmesi										
(%)										
ALT	38	39	62-79	41-75	48-77	48-61	78	68	79	80
normalleşmesi										
(%) (1 yıl sonu)										
HBsAg kaybı	4	3 (2.Yıl)	<1	<1	0	0	<1	2	<1	6 (2.Yıl)
(%) (1 yıl sonu)										
Histolojik**	48	38	60-66	49-62	64	53-68	70	72	72	74
iyileşme (%)										
(tedaviden 3 yıl										
sonra)										
Viral direnç	yok	yok	15-30	15-30	yok	yok	yok	yok	yok	yok
(%) 1 yıl sonu										
Viral direnç	yok	yok	70	70	28	29	1.2	<1.5	yok	yok
(%) > 1 yıl			(5. Yıl)	(5.Yıl)	(5. Yıl)	(5.Yıl)	(5. Yıl)	(5.Yıl)	(2. Yıl)	
HBeAg	-	27	-	16-21	-	12	-	21	-	21
serokonversiyon										
(%) 1 yıl sonu										
HBeAg	-	veri yok	-	50	-	43	-	39	-	26
serokonversiyon				(5.Yıl)		(3.Yıl)		(3.Yıl)		(2.Yıl)
(%) > 1 yıl										

*HBV negatifleşmesi: <300 kopya/ml

**Histolojik iyileşme: Bir yılda HAI’de >2 derece azalma olması

Tablo 11. Oral antivirallere direnç gelişen hastalarda tedavi yaklaşımı (1,36,124).

Direnç	EASL ⁽¹⁾	AASLD ⁽²⁾	A.B.D Algoritması
Lamivudin	-Tenofovir ekle	-Adefovir veya tenofovir ekle -Lamivudini kes ve tenofovir+emtrisitabine geç -Lamivudini kes ve entekavire geç (lamivudin direci olması entekavir direncini artırır)	-Lamivudine devam et, adefovir veya tenofovir ekle -Tenofovir+emtrisitabine geç
Adefovir	-Tenofovire geç ve uygunsa çapraz direnç olmayan 2. ilaç ekle -N236T varsa lamivudin, veya entekavir veya telbuvudin ekle ya da tedaviyi tenofovir+emtrisitabinle değiştir	-Lamivudin ekle -Adefoviri kes, tenofovir+emtrisitabine geç -Entekavire geç veya ekle	-Adefovire devam et, lamivudin veya telbuvudin ekle -Entekavire geç veya ekle (eğer öncesinde lam direnci yoksa)
Entekavir	-Tenofovir ekle	-Adefovire veya tenofovire geç veya ekle	-Adefovire veya tenofovire geç veya ekle

(1) European Association for the Study of the Liver

(2) American Association for the Study of the Liver Diseases

Tablo 12. Kronik hepatit B' nin önerilen tedavisi (36).

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	<20.000IU/ml	Normal	*Tedavi gereksizdir. * 6-12 ay arayla (ilk 1 yıl 3 ayda bir) takip edilir. *Hastada ciddi HAI varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi verilir.
+	>20.000IU/ml	Normal	*Tedavi ile HBeAg serokonversiyon oranı düşüktür. *Hasta >35-40 yaş ise karaciğer biyopsi yapılmalı ve HAI yüksek saptanırsa tedavi başlanmalı; biyopsi yapılmazsa hasta ALT yüksekliği gelişene kadar takip edilmelidir. *Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b tercih edilmeli
+	>20.000IU/ml	Yüksek	*Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	<2.000 IU/ml	Normal	*Tedavi gereksizdir (çoğu HBsAg taşıyıcısıdır). *Her 6-12 ayda bir takip edilmelidir. *Hastada ciddi HAI varsa düşük replikasyon olsa bile tedavi önerilir.
-	>2.000 IU/ml	Normal	*Biyopsi yapılması ve eğer histolojik aktivite varsa tedavi edilmelidir. *Biyopsi yapılmadıysa ALT yüksekliği takip edilmelidir. *Tedavide entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir.
-	>2.000 IU/ml	Yüksek	*Tedavi edilmeli; entekavir, tenofovir veya peg-IFN alfa-2a/2b ilk tercih edilmelidir. *Oral antiviraller ile tedavi süresi uzun olmalıdır

Tablo 13. KHB'li sirotik hastalarda önerilen tedavi (36).

HBV DNA (IU/ml)	Siroz	Önerilen tedavi yaklaşımı
<2000	Kompanse	*Tedavi veya gözlem *Entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir
>2000	Kompanse	*Entekavir veya tenofovir ilk tercih *Uzun süreli tedavi gerekli, tercihen kombinasyon tedavisi
Saptanabilir düzeyde	Dekompanse	*Lamivudinle kombinasyon, entekavir veya tenofovir tercihen *Uzun süreli tedavi gerekli, tercihen kombinasyon tedavisi *Transplantasyona yönlendir *Peginterferon alfa-2a kontraendike

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2001 ile Aralık 2010 arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve/veya Hepatoloji polikliniğine başvurmuş, klinik, patoloji ve laboratuvar değerlendirilmesi sonucu KHB tanısı almış, tedavi endikasyonu ve takip süreleri 1 yıl ve üstünde olan; interferon, nükleotid ve nükleozid analogları ile tedavi edilmiş ve/veya tedavisi devam etmekte olan 241 adet hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bu 241 hastaya ait veriler geriye yönelik olarak incelendi.

3.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. 18 yaş üstü,
2. HBsAg, Anti-HBs antikor, HBeAg, Anti-HBe antikor, Anti-HBc IgM, HBV-DNA, AST, ALT ve karaciğer biyopsi incelemeleri yapılarak KHB tanısı konulmuş,
3. Bir yıl ve üzerinde tedavi alan, düzenli olarak poliklinik takibinde olan,
4. İnterferon, nükleotid veya nükleozid analoglarından birini ya da birkaçını kullanan hastalar

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. İnaktif HBsAg taşıyıcıları,
2. Akut HBV enfeksiyonu,
3. Diğer viral hepatit enfeksiyonu ile birlikte olan olgular
4. Diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
5. Takip süresi 1 yıldan kısa olanlar

Bir yıl ve üzerinde tedavi alan düzenli olarak poliklinik takibinde olan 241 KHB tanılı hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların başvuru ve poliklinik takip sürelerine göre 0, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60. aylardaki karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP, GGT), viral belirteçleri (HBVDNA düzeyi, HBsAg, Anti-HBs antikor ve ara göstergeler) kaydedildi. Hastaların aldığı ve/veya almakta olduğu tedaviler saptandı ve tedavi grupları oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle

indeksi, toplam tedavi süresi, siroz olup olamaması, HAI, fibrozis skoru ile antiviral tedavinin biyokimyasal ve serolojik bulgular üzerine etkinliği değerlendirildi. Takiplerde tedaviye yanıt ve yanıtızlık oranları, direnç oranları, yan etkiler ve kompians, kontrollerdeki ALT ve HBV DNA ortalamaları, HBV DNA negatiflik oranları, HBsAg ve HBeAg serokonversiyon oranları incelenerek tedavinin virolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliği saptandı.

3.3. HBV DNA'nın kantitatif tespiti

Serum HBV DNA yükü, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu esaslı olan; COBAS Taqman HBV test (Roche Diagnostic, ABD) sistemi kullanılarak çalışıldı. Bu test serum ve plazmadaki HBV DNA'nın kantitatif tespitinde kullanılan gerçek zamanlı bir nükleik asit amplifikasyon testidir. A' dan H' ye kadar sekiz genotipi saptayabilen oldukça duyarlı, geniş dinamik aralığa sahiptir.

3.4. Seroloji ve karaciğer fonksiyon testleri

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri dahil biyokimyasal incelemeler rutin otomatik teknikler ile test edildi. Hepatit B belirteçleri (HBsAg, Anti-HBs antikor ve ara göstergeler) saptamak için enzim immünfloresan testi kullanılmıştır. Deneysel yöntemler reaktif kiti içinde açıklanan kurallarına göre yapıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler

Araştırmada klinik ve laboratuvar genel özelliklerin karşılaştırılmasında, ortalama veya ortanca değerler, verilerin dağılım şekline uygun olarak Student-t test veya Wilcoxon rank-sum testi kullanılarak hesaplandı. Parametrik olmayan veriler ise chi-square yöntemi ile değerlendirildi.

Tüm hastalardan elde edilen veriler, istatistiksel değerlendirme için önceden hazırlanmış olan bilgi formlarına aktarıldı. Bu bilgilerin analizinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki ölçüm değişkenleri ortalama, ortanca, standart

sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Çalışmada p değeri 0.05' in altında bulunan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2001 ile Aralık 2010 arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve/veya Hepatoloji polikliniğine başvuran KHB hastalarının dosyaları geriye yönelik incelendi. 241 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 241 hasta aldıkları tedavilere göre 24 gruba ayrıldı. Tedavi grupları Tablo 15’ de detaylı olarak anlatılmıştır. Hastaların 168’ i (%69.7) erkek, 73’ ü (%30.2) kadındı. Yaş ortalaması 47.7 ± 9.2 yılı. Erkek hastaların ortalama yaşları 48.4 ± 12 ve kadınların yaş ortalaması 44.3 ± 7.6 olarak belirlendi. Hastalardan 64 (% 26)’ ünde siroz saptandı. Ortalama fibrozis skoru 3.4 ± 1.2 ve ortalama HAI 8.5 ± 3.5 idi.

Tablo 14. Hastaların karakteristik özellikleri.

Karakteristik özellikler	Hastalar (n=241)
Cinsiyet (erkek/kadın)	168/73
Yaş Ortalamaları	47.7 ± 9.2
Erkek	48.4 ± 12
Kadın	44.3 ± 7.6
HAI	8.5 ± 3.5
Hbe Ag pozitifliği	%21 (53/241)
HBeAg serokonversiyonu	%32 (17/53)
HBsAg negatifleşmesi	%2.4 (6/241)
Anti-HBs antikor oluşması	%1.2 (3/241)
Histopatolojik Evre	8.5 ± 3.5
Evre 1 Fibrozis	%6 (15/241)
Evre 2 Fibrozis	%26 (64/241)
Evre 3 Fibrozis	%31 (75/241)
Evre 4 Fibrozis	%9 (23/241)
Evre 5-6 Fibrozis	%26 (64/241)

Hastaların %6’ sında (15/241) evre 1 fibrozis, %26’ sında (64/241) evre 2 fibrozis, %31’ inde (75/241) evre 3 fibrozis, %9’ unda (23/241) evre 4 fibrozis ve %26’ sında (64/241) evre 5-6 fibrozis vardı. Hastalardan 53 tanesinde (% 21) e antijen pozitif, 188 tanesinde ise (%79) e antijen negatifti. HBeAg serokonversiyonu 17 (%32) hastada saptandı. HBsAg 6 (%2.4) hastada negatifleşti. Anti-HBs antikor

serokonversiyonu ise 3 (% 1.2) hastada gerçekleşti. Tedavi esnasında lamivudin alan hastalardan 11 tanesinde, adefovir alan hastalardan 2 tanesinde, entekavir kullananların da 2 tanesinde direnç gelişti.

Altı hasta kaybedildi (%2). Ölümünden ikisi siroz ve komplikasyonlarından (peritonit ve hepatik ensefalopati), ikisi de siroz sonrası gelişen hepatosellüler kanser nedeniyleydi. Bir hasta kronik lenfositik lösemi ve pnömoni nedeniyle, bir hasta ise multiple myelom nedeniyle kaybedildi.

Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi grupları.

Tedavi grubu	Hasta sayısı (n:241)
1- Lamuvudin (naiv)	75
2- Entekavir (naiv)	35
3- Tenofovir (naiv)	20
4- Adefovir (naiv)	4
5- Pegile interferon	8
6- İnterferon+lam (ikili tedavi)	25
7- Lam sonrası tenofovir monoterapi	14
8- Lam sonrası entekavir monoterapi	4
9- Lam sonrası adefovir monoterapi	7
10- İnterferon sonrası tenofovir monoterapi	2
11- İnterferon sonrası entekavir monoterapi	8
12- İnterferon+lam sonrası tenofovir monoterapi	14
13- İnterferon+lam sonrası entekavir monoterapi	5
14- İnterferon+lam sonrası adefovir monoterapi	3
15- İnterferon+lam sonrası adefovir sonrası entekavir	1
16- İnterferon+lam sonrası adefovir sonrası tenofovir	2
17- İnterferon+lam sonrası adv sonrası entekavir sonrası tenofovir	1
18- Lam sonrası adefovir sonrası entekavir	2
19- Lam sonrası adefovir sonrası tenofovir	5
20- Adefovir sonrası tenofovir monoterapi	2
21- İnterferon sonrası entekavir sonrası tenofovir	1
22- Entekavir sonrası tenofovir	1
23- Lam sonrası adefovir sonrası entekavir sonrası tenofovir	1
24- İnterferon+lam ikili tedavi sonrası entekavir sonrası tenofovir	1

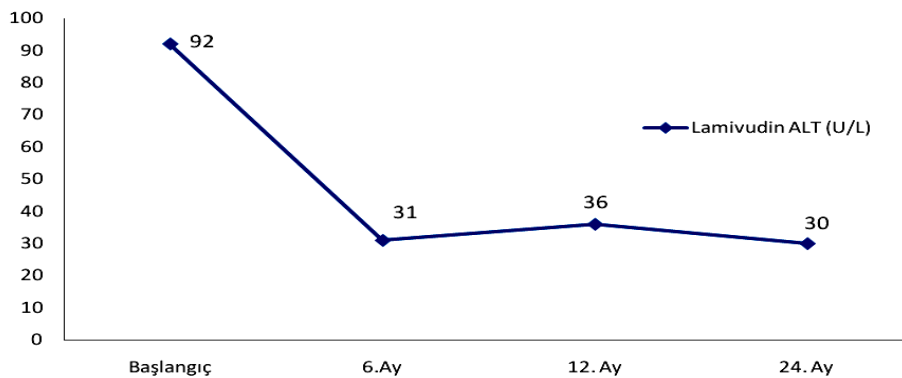
4.1. Lamivudin kullanan naiv hastalar

Lamivudin alan naiv hasta sayısı 75' ti. 53 hasta erkek 22 hasta ise kadındı. Yaş ortalaması $51.8 \pm 10,4$ yıldı. Hastalardan 31 (% 41)' inde siroz saptandı. Ortalama fibrozis skoru 3.8 ve ortalama HAI 9.1 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi 26 aydı. 11 hastada (% 14) e antijen pozitif saptandı. HBeAg serokonversiyonu % 63 (7/11) oranında sağlandı.

HBsAg kaybı 2 hastada sağlandı (%2). Anti-HBs antikor ise 1 hastada oluştu (%1). Lamivudin direnci saptanmadı. Primer yanıtsızlık oranı ise % 6 (5/75) dı.. Üç hasta kaybedildi; ikisi siroz ve komplikasyonları (peritonit ve hepatik ensefalopati) sebebiyle tedavinin 2. ve 3. yılında, bir hasta ise kronik lenfositik lösemi ve pnömoni nedeniyle tedavinin birinci yılında exitus oldu.

12. ayda ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt) 69 hastada (%92) sağlandı. Hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyine bakıldığında 4.9×10^7 IU/ml olarak bulundu. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen (<300 kopya/ml) hasta sayısı 55' (%74) di. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 57 (% 76) ve 24. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı ise 24 (% 63) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 63 (% 85) tü.

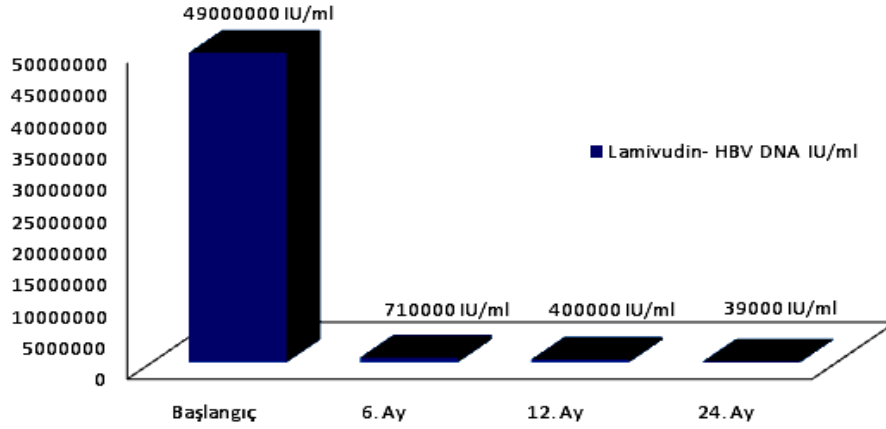
Şekil 3. Lamivudin tedavisi alan naiv hastalarda ALT düzeyleri.



Beş yıldan uzun süre lamivudin kullanan 18 tane hasta vardı. Bunlardan 9 tanesinde öncesinde veya beraberinde interferon kullanım öyküsü vardı. Sadece lamivudin alan 9 hastanın 6 tanesi erkek 3 tanesi kadındı. Yaş ortalaması 55.6 yıldı.

Ortalama fibrozis skoru 4 olarak saptandı. Hastalardan 5 tanesi de sirozdu. HBsAg negatifleşmesi 2 hastada, anti-HBs antikor ise 1 hastada oluştu. 2 hastada e antijen pozitif ve ikisinde de serokonversiyon gerçekleşti. Bir hastada ise 5 yıl lamivudin tedavisi aldıktan sonra tedavi stoplandı ve takiplerinde iki yıldır HBV DNA negatif seyrediyor. Beş yıl sonunda lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) 3 hastada gelişti. İki hastada tenofovir ve lamivudin ikili tedaviye, bir hastada da adefovir ve lamivudin ikili tedaviye geçildi. Lamivudin tedavisi altında bakılan en son HBV DNA saptanabilir düzeyin altında 6 hastada (%66) saptandı.

Şekil 4. Lamivudin tedavisi alan naiv hastalarda HBV DNA düzeyleri.



Öncesinde veya beraberinde interferon kullanan ve 5 yıldan uzun süre lamivudin alan 9 hastanın tamamı erkekti. Yaş ortalaması 54.6 yıldır. Ortalama fibrozis skoru 4.4 olarak saptandı. Hastalardan 5 tanesi sirozdu. HBsAg negatifleşmesi 1 hastada, anti-HBs antikor ise 1 hastada oluştu. HBeAg pozitif olan 1 hastada serokonversiyon gerçekleşmedi. İki hastada beş yıl lamivudin tedavisi aldıktan sonra tedavi stoplandı, takiplerinde nüks gelişti ve tekrar lamivudin tedavisine başlandı. Lamivudin direnci 4 (%44) hastada saptandı. İki hastada tedaviye tenofovir eklendi. Diğer 2 hastada da adefovir tekli tedaviye geçildi. Adefovir tedavisi altındayken iki hastada da HBV DNA seviyeleri yüksek seyretti. Bir hastada tedaviye entekavir eklendi. Bu hasta hepatosellüler kanser nedeniyle exitus oldu. Diğer bir hastada ise entekavir monoterapisine geçildi ve hala HBV DNA seviyelerinin yüksek seyretmesi üzerine tedaviye tenofovir eklendi. Lamivudin

tedavisi altında bakılan en son HBV DNA düzeyleri 5 hastada (%55) saptanabilir düzeyin altında saptandı.

Tablo 16. Lamivudin kullanan hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml’ den fazla ve az olan hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametre	6.Ay HBVDNA <300 kopya/ml olan hastalar (n:55)	6.Ay HBVDNA>300 kopya/ml olan hastalar (n:20)	p değeri
Yaş (yıl)	52±13	51±16	0.8
Erkek/kadın	39/16	15/5	0.62
Sirozlu hasta sayısı	21	10	0.51
Fibrozis evresi	3.7	4	0.54
Lam kullanım süresi (ay)	26	23	0.44
HBeAg serokonversiyonu	6/7 (%85)	1/4 (%25)	0.17
Primer yanıtsız hasta sayısı	0	6	0.0002
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	% 92	% 85	0.56
12.Ay HBVDNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 80	% 60	0.14
24.Ay HBVDNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 62	% 66	0.85
Son HBVDNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 76	% 60	0.79
HBsAg negatifleşmesi	% 3	0	
HBsAg serokonversiyonu	% 1.8	0	

4.2. Entekavir ve tenofovir kullanan naiv hastalar

Çalışmaya dahil olan 35 tane entekavir ve 20 tane de tenofovir alan naiv hasta vardı. İki hasta grubu yaş, cinsiyet, ortalama tedavi süreleri, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet olan hastalar, HAI, fibrozis skorları, siroz olan hastalar ve HBeAg pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HBeAg serokonversiyonu; entekavir grubunda %33 (3/9) ve tenofovir grubunda %33 (2/6) oranında sağlandı ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.7). Sadece entekavir grubunda tedavinin 12.ayında bir hastada (%2) HBsAg serokonversiyonu sağlandı.

Tablo 17. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Özellikler	Entekavir (n:35)	Tenofovir (n:20)	p değeri
Yaş (yıl)	47±10	49±15	0,9
Erkek /Kadın	24/10	14/6	0,9
Tedavi süreleri (ay)	24	21	0.06
VKİ (kg/m ²)	27,3±4	25,6 ±3,7	0,06
DM	6	1	0.35
HAİ	7.9	8.7	0.23
Fibrozis evresi	3.4	3.3	0.7
Siroz olan hasta sayısı	9	6	0.7
HBeAg + hasta sayısı	9	6	0.7

12. ayda ALT normalizasyonu değerlendirildiğinde; entekavir grubunun %91' inde, tenofovir alan hastaların %80' inde sağlandı (p=0.45). 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı entekavir grubunda 23 (%65), tenofovir grubunda ise 15 (%75)' ti (p=0.62). 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı entekavir grubunda 31 (%88), tenofovir grubunda ise 15 (%75)' ti (p= 0.37). 24. HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı ise entekavir grubunda 21 (%100), tenofovir grubunda da 9 (%81)' du (p= 0.21).

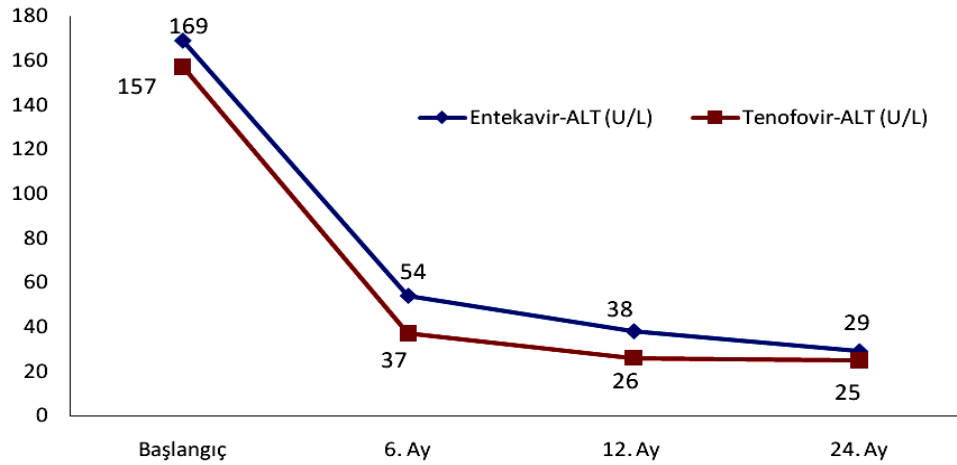
Tedavi öncesi ALT değerleri entekavir grubunda 157 iken tenofovir grubunda 169' du. (p=0.9). 6. ay ALT değerleri entekavir grubunda 37, tenofovir grubunda ise 54 idi (p=0.06). 12. ayda ise sırasıyla 26 ve 38 olup anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.1). Tedavi öncesi ve 12. aydaki trombosit sayısı, AST ve GGT değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ortalama HBV DNA düzeylerine bakıldığında; tedavi öncesi entekavir grubunda 5.5×10^7 IU/ml iken tenofovir grubunda 1.3×10^8 IU/ml idi. 12. ay ortalama HBV DNA düzeyi sırasıyla 30 IU/ml ve 83 IU/ml, 24. ay ise 9 IU/ml ve 49 IU/ml olarak saptandı.

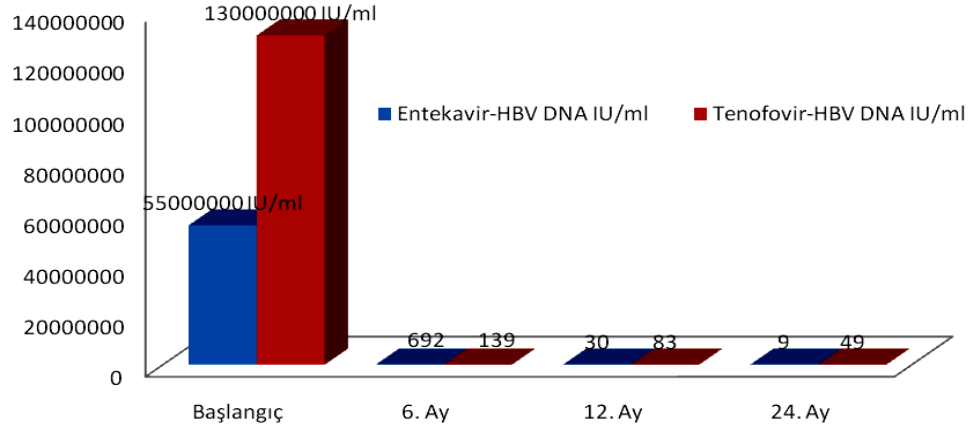
Tablo 18. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Entekavir (n:35)	Tenofovir (n:20)	p değeri
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	% 91	% 80	0.45
6.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 65	% 75	0.62
12.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 88	% 75	0.37
24.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 100 (21/21)	% 81 (9/11)	0.21
HBeAg serokonversiyonu	% 33	% 33	0.7
ALT tam (U/L)	157	169	0.9
ALT 12.ay (U/L)	26	38	0.1
ALT 24.ay (U/L)	25	29	0.5
AST tam (U/L)	84	134	0.06
AST 12.ay (U/L)	28	51	0.06
GGT tam (U/L)	87	83	0.5
GGT 12.ay (U/L)	33	51	0.9
Trombosit sayısı tam	199.000	167.000	0.07
Trombosit sayısı 12.ay	204.000	175.000	0.6

Şekil 5. Entekavir ve tenofovir grubundaki ALT (U/L) düzeyleri.



Şekil 6. Entekavir ve tenofovir grubundaki ortalama HBV DNA düzeyleri.



Gruplar arasında kreatin klirenslerine (Clcr) bakıldığında; başlangıç ve 12. aydaki değerlerde grupların birbiri arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı (tanı-Clcr $p=0.3$ 12.Ay-Clcr $p=0.54$). Entekavir grubundaki başlangıç ve 12. aydaki Clcr kendi arasında karşılaştırıldığında ise 12. aydaki Clcr değeri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.03$).

Tablo 19. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların başlangıç ve 12. ay kreatin klirenslerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Entekavir (n:35)	Tenofovir (n:20)	p değeri
Tanı-Kre klirensi (ml/dk)	107	97	0.3
12. ay-Kre klerensi (ml/dk)	86	82	0.54
P değeri	0.03	0.09	

Tenofovir grubundaki bir hastada yan etki olarak aşırı halsizlik nedeniyle birinci ay sonunda tedavi entekavirle değiştirildi. Yine tenofovir grubundaki bir hasta eklem ağrısı nedeniyle 6 ay süreyle ilaç kullanmamıştı. Bu hastaya tekrar tenofovir başlandığında etkin HBV DNA düşüşü sağlandı. Entekavir grubunda 6 hastada (%17) tenofovir grubunda 4 (%25) hastada kompians kötüydü ($p=0.47$).

Tablo 20. Entekavir ve tenofovir kullanan hastalarda yan etkiler.

Yan Etki	Entekavir (Hasta sayısı/ %)	Tenofovir (Hasta sayısı/ %)
Halsizlik	2 (%5)	1 (% 5)
Baş ağrısı	-	1 (% 5)
Eklem ağrısı	-	1 (% 5)
Karın ağrısı	-	1 (% 5)
Bulantı	-	1 (% 5)
Kilo kaybı	1 (% 2.8)	-
Uykusuzluk	1 (% 2.8)	-
Kilo alımı	1 (% 2.8)	-
Döküntü	1 (% 2.8)	-

Entekavir alan 9 hastada, tenofovir alan 6 hastada siroz saptandı ve bunlardan entekavir grubundaki 4, tenofovir grubundaki ise 1 hasta dekompanse sirozdu. Tenofovir grubundaki dekompanse siroz olan hasta tedavinin 12. ayında hepatosellüler karsinom, hepatorenal sendrom ve spontan bakteriel peritonit nedeniyle exitus oldu (MELD skoru:32). Başlangıç MELD skorlarına bakıldığında entekavir grubunda 7.7 tenofovir grubunda ise 6.3 idi ($p=0.39$). Tedavinin 12. ayındaki MELD skorlarında da anlamlı fark yoktu ($p=0.06$).

Her iki grup arasında yaş, VKİ, fibrozis evresi, cinsiyet ve tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri, ALT, AST, trombosit sayısı ve GGT oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında 12. ayda ALT normalleşmesi ($p=0.27$), 6.ay etkin HBV DNA düzeyleri ($p=0.39$), 12.ay HBV DNA düzeyleri ($p=0.69$), 6. ay ve 12. ay ALT, AST, trombosit sayısı ve GGT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 21. Entekavir ve tenofovir kullanan sirozlu hastaların laboratuvar değerlerinin, demografik ve klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Entekavir (n:35)	Tenofovir (n:20)	p değeri
Yaş (yıl)	55	56.7	0.4
Erkek/kadın	8/1	3/3	0.06
VKİ (kg/m ²)	27	26	0.13
HAI	10.3	11.1	0.39
Fibrozis evresi	5.7	5.3	0.8
MELD skoru- tanı	7.7	6.3	0.39
MELD skoru- 12. Ay	7.8	10.3	0.5
Dekompanse siroz	4	1	0.64
Dekompanse hastalarda başlangıç MELD skoru	9.7	6	0.72
Dekompanse hastalarda 12. ay MELD skoru	9.2	32	0.08
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	%100	%66	0.27
6.Ay HBV DNA<300 kopya/ml hasta (%)	% 88	% 100	0.39
12.Ay HBV DNA<300 kopya/ml hasta (%)	% 88	% 66	0.69
HBV DNA tanı (IU/ml)	2.2x10 ⁸	1.7x10 ⁷	0.9
HBV DNA 6.Ay (IU/ml)	120	14	0.7
HBV DNA 12.Ay(IU/ml)	46	57	0.2
ALT (U/L) tanı	115	56	0.2
ALT (U/L) 12. Ay	31	57	0.3
AST (U/L) tanı	56	59	0.47
AST (U/L) 12. Ay	36	30	0.2
GGT (U/L) tanı	67	93	0.9
GGT (U/L) 12. Ay	36	72	0.47
Trombosit sayısı tanı	192.000	132.000	0.34
Trombosit sayısı 12. Ay	187.000	158.000	0.4

4.3. Adefovir kullanan naiv hastalar

Adefovir alan naiv hastaların 3 tanesi erkek 1 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 39.7±9,3 yıldı. Siroz olan hasta yoktu. Ortalama fibrozis skoru 2.5 ve ortalama HAI 8.1 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi 42 aydı. 12. ayda ALT normalizasyonu 3 hastada (%75) sağlandı. Hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyine bakıldığında 9.8x10⁶ IU/ml olarak bulundu. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4' (% 100) dü. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir

düzeyin altına inen hasta sayısı 3 (% 75) ve 24. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı ise 3 (% 100) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 3' (% 75) tü.

4.4. İnterferon tedavisi alan hastalar

Sadece pegile interferon tedavisi alan 8 hasta vardı. Bunlardan 7' si erkek, 1' i de kadındı. Yaş ortalaması 38.8 yıldı. Ortalama fibrozis skoru 2.8 ve ortalama HAI 7.4 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi 9.2 aydı. Bir hastada (% 12) e antijen pozitifiti.

HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi. HBsAg negatifleşmesi 2 hastada sağlandı (%25), HBsAg serokonversiyonu ise gerçekleşmedi. HBsAg kaybı sağlanan iki hasta da interferon tedavisini 6 ay süre ile dış merkezde almıştı. Primer yanıtsızlık oranı ise % 12 idi. İki hasta ise tedavinin 10. ayındaydı ve tedavileri hala devam etmekteydi. 12. ayda ALT normalizasyonu 4 hastada (%66) sağlandı. Hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyine bakıldığında 2.1×10^7 IU/ml olarak bulundu. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4' (% 66) tü. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 2 (% 66) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 3' (% 37) tü.

Tablo 22. Naiv hastaların genel özellikleri ve tedavi sırasında HBV DNA <300 kopya/ml olan hastaların yüzdesi.

Tedavi şekli	ALT	6.Ay	12.Ay	24.Ay	Son	Primer	HBeAg	HBsAg	HBsAg
	Normalizasyonu	HBVDNA	HBVDNA	HBVDNA	HBVDNA	yanıtsız	serokon	kaybı	serokon
	(<49 U/L)	<300	<300	<300	<300		versiyonu		versiyonu
		kopya/ml	kopya/ml	kopya/ml	kopya/ml				
İnterferon (n:8)	%66	%66	%66	-	%37	%12	0	%25	0
Lamivudin (n:75)	% 92	% 74	% 76	% 63	% 84	% 8	% 63	% 2	% 1
Entekavir (n:35)	% 91	% 65	% 88	% 100	% 91	0	% 33	% 2	% 2
Tenofovir (n:20)	% 80	% 75	% 75	% 81	% 70	0	% 33	0	0
Adefovir (n:4)	% 75	% 100	% 75	% 100	% 75	0	-	0	0

4.5. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi alan hastalar

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi alan 25 hasta vardı. Hastaların 20 tanesi erkek 5 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 44 yıldı. Ortalama fibrozis evresi 3 ve ortalama HAI 9 olarak saptandı. Üç hastada (% 12) siroz saptandı. İki hasta primer yanıtsız, 1 hasta trombositopeni geliştiği için ve 3 hasta da intolerans nedeniyle interferon tedavisini 6 aydan kısa süreyle aldı. 6 hasta interferon tedavisini dış merkezde aldığından elimizde yeterli veri yoktu. Bir hasta interferon tedavisini 1 yıl kullandıktan sonra lamivudin tedavisinin 48. ayında iken multipl myelom nedeniyle exitus oldu. Ortalama tedavi süresi interferon için 8 ay, lamivudin tedavisi için ise 39 aydı. Bir hastada (% 4) e antijen pozitif saptandı. HBeAg serokonversiyonu oluşmadı. HBsAg negatifleşmesi 1 hastada sağlandı (%4), HBsAg serokonversiyonu ise gerçekleşmedi. Primer yanıtsızlık oranı ise interferon kullanımı sırasında % 8, lamivudin tedavisinde ise % 4' tü. 12. ayda ALT normalizasyonu 23 hastada (%92) sağlandı. Hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyine bakıldığında 3.5×10^7 IU/ml olarak bulundu. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 18 (% 72) di. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 19 (%79) ve 24. ayda 14 (%73) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 17' (% 68) di.

Tablo 23. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Parametre	Oran (%)
Yaş (yıl)	44
Cinsiyet (erkek/kadın)	20/5
Fibrozis skoru	3
Siroz olan hastalar	3 (% 12)
Ortalama kullanım süresi Ay (IFN /lam)	8/ 39
ALT normalizasyonu (<49 IU/ml)	% 92
6.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 72
12.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 79
24.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 73
Son HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 68
HBeAg serokonversiyonu	0/1
HBsAg kaybı / serokonversiyonu	% 4/ 0

4.6. İnterferon sonrası entekavir veya tenofovir monoterapisine geçilen hastalar

İnterferon sonrası entekavir tedavisine geçilen hasta sayısı 8’ di. Hastaların 2 tanesi erkek 6 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 35.4 yıldı. Ortalama fibrozis evresi 2.75 ve ortalama HAI 7.1 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi interferon için 8, entekavir tedavisi için ise 29 aydı. 3 hastada (% 37) e antijen pozitif bulundu. İnterferon tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. İnterferon tedavisi esnasında 3 (% 37) hasta primer yanıtsızdı.

İnterferon sonrası entekavire geçildiğinde ise; 12. ayda ALT normalizasyonu 8 hastada da (%100) sağlandı. 12. aydaki HBV DNA’ sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4 (% 50) ve 24. ayda 8 (%100) olarak bulundu. HBeAg serokonversiyonu 1 (% 33) hastada sağlandı.

İnterferon sonrası tenofovir tedavisine geçilen hasta sayısı 2’ ydi. Hastaların 2 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 30 yıldı. Ortalama fibrozis evresi 2.5 ve ortalama HAI 7.5 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi interferon için 4 ay, tenofovir için ise 18 aydı. İnterferon tedavisi, bir hastada primer yanıtsızlık, diğer hastada da intolerasyon nedeniyle 5. ayda stoplandı. İki hastada da (% 100) e antijen pozitif saptandı. HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. İnterferon tedavisi esnasında 1 (% 50) hasta primer yanıtsızdı.

Tablo 24. İnterferon sonrası entekavir veya tenofovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Parametreler	İnterferon sonrası entekavir		İnterferon sonrası tenofovir	
	İnterferon	Entekavir	İnterferon	Tenofovir
Hasta sayısı	8	8	2	2
Kullanım süresi (ay)	8	29	4	18
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	% 37	% 100	-	% 100
6.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	% 14	% 37	-	% 50
12.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	-	% 50	-	% 50
24.Ay HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	-	% 88	-	% 100
Son HBV DNA <300 kopya/ml hasta (%)	-	% 88	-	% 100
Primer yanıtsız	% 37	0	% 50	0
HBeAg serokonversiyonu	0/3	% 33	0	0

İnterferon sonrası tenofovire geçildiğinde ise; 12. ayda ALT normalizasyonu 2 hastada (%100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 1' (%50) di. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4 (% 50) ve 24. ayda 1 (%100) olarak bulundu.

4.7. Lamivudin sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisine geçilen hastalar

Dört hastada lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçildi. Hastaların 3' ü erkek 1' i de kadındı. Yaş ortalaması 48.5 yıld. Ortalama fibrozis evresi 4 ve ortalama HAI 7.25 olarak saptandı. İki (%50) hasta sirozluydu. Ortalama tedavi süresi lamivudin için 12.5 ay, entekavir tedavisi için ise 14.5 aydı. 2 hastada (% 50) e antijen pozitif saptandı. HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. Primer yanıtsızlık saptanan 2 (%50) hastadan birinde YMDD mutasyonu vardı. Bir hasta lamivudin tedavisini dış merkezde almış olduğu için elimizde yeterince veri yoktu.

Lamivudin sonrası entekavire geçildiğinde; hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyi 3.8×10^8 IU/ml olarak bulundu. 12. ayda ALT normalizasyonu 4 hastada (%100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 1 (% 25) , 12. ayda 1 (% 25) ve 24. ayda 1 (% 100) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 2 (% 50) idi. YMDD saptanan hastada bir yıllık entekavir monoterapisini sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmedi.

Ondört hastada lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçildi. Hastaların 10' u erkek 4' ü de kadındı. Yaş ortalaması 53.5 yıld. Ortalama fibrozis evresi 3.8 ve ortalama HAI 8.3 olarak bulundu. Beş (% 35) hasta sirozluydu. Ortalama tedavi süresi lamivudin için 29.7 ay, tenofovir tedavisi için ise 11.4 aydı. 3 hastada (% 21) e antijen pozitif. HBeAg serokonversiyonu sağlanmadı. Lamivudin kullananlarda primer yanıtsızlık 2 (% 14) hastada saptandı. Bir hasta lamivudin tedavisini dış merkezde almış olduğu için elimizde yeterince veri yoktu. İki hastada lamivudin direnci saptanması üzerine, bir hastada da fulminan hepatit geliştiğinden tenofovire geçildi ve fulminan hepatit gelişen hasta karaciğer transplantasyonu için dış merkeze gönderildi.

Lamivudin sonrası tenofovire geçildiğinde; bir hasta tenofovir tedavisinin 2. ayında siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle exitus oldu. Sekiz hastada 12 ay ve daha uzun süre tenofovir kullanımı vardı. Hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyi 1.6×10^8 IU/ml olarak bulundu. 12. ayda ALT normalizasyonu 8 hastada (%100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 6 (% 66), 12. ayda 8 (% 100) ve 24. ayda 2 (% 100) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 8' (% 67) di. Lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada da tenofovir monoterapisi ile HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi.

Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen hasta sayısı 7' di. Hastaların 4 tanesi erkek 3 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 50.6 yıldır. Ortalama fibrozis evresi 4.1 ve ortalama HAI 9.2 olarak saptandı. Üç (% 42) hasta sirozluydu. Ortalama tedavi süresi lamivudin için 30 ay, adefovir tedavisi için ise 36 aydır. Bir (% 14) hastada e antijen pozitif ve o hastada da HBeAg serokonversiyonu oluştu (%100). Beş hasta lamivudin tedavisini dış merkezde almış olduğu için elimizde yeterince veri yoktu. Bir hastada lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanması üzerine adefovire geçildi.

Tablo 25. Lamivudin sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisi alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Parametreler	Lam sonrası entekavir		Lam sonrası tenofovir		Lam sonrası adefovir	
	Lam	Entekavir	Lam	Tenofovir	Lam	Adefovir
Hasta sayısı	4	4	14	14	7	7
Kullanım süresi (ay)	12.5	14.5	29.7	9.4	30	36
ALT normalizasyonu (<49 U/L)	% 33	% 100	% 83	% 100	% 100	% 100
6.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	% 33	%25	%53	% 66	% 50	% 85
12.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	% 33	%25	%66	%100	% 100	% 100
24.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	-	% 100	% 62	% 100	% 100	% 85
Son HBV DNA <300 kopya/ml (%)	-	% 50	-	% 57	-	% 85
Primer yanıtsız	% 50	0	% 14	0	0	0
HBeAg+ hasta	2	2	3	3	1	-
HBeAg serokonversiyonu	0	0	0	0	%100	-
İlaç direnci	1	0	2	0	1	0

Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçildiğinde; 12. ayda ALT normalizasyonu 7 hastada (%100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 6 (% 85), 12. aydaki 7 (% 100) ve 24. aydaki 6 (% 85) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 6' (% 85) dı. Lamivudin direnci saptanan hastada adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi.

4.8. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisine geçilen hastalar

Beş hastada interferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir monoterapisine geçildi. Hastaların 4 tanesi erkek 1 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 43.4 yıld. Ortalama fibrozis evresi 3.2 ve ortalama HAI 9 olarak saptandı. Bir hasta sirozluydu. Ortalama tedavi süresi interferon için 8.4 ay, lamivudin için 13.2 ay, entekavir tedavisi için ise 29.2 aydı. Bir hastada (% 20) e antijen pozitif. HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. Üç hasta interferon ve lamivudin ikili tedaviyi dış merkezde almış olduğu için elimizde yeterince veri yoktu. Bir hasta interferon ve lamivudin ikili tedaviyi 1 yıl kullandı, ilaç kesildikten 1 yıl sonra nüks olması sebebiyle entekavire geçildi. Hastaların hiçbirinde lamivudin direnci yoktu.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavire geçildiğinde; hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyi 2.4×10^7 IU/ml olarak bulundu. 12. ayda ALT normalizasyonu 4 hastada (%80) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 5' (% 100) ti. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4 (% 80) ve 24. ayda 3 (%75) olarak bulundu.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen hasta sayısı 14' dü. Hastaların 10 tanesi erkek 4 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 42.8 yıld. Ortalama fibrozis evresi 2.8 ve ortalama HAI 8.7 olarak saptandı. Bir hasta sirozluydu. Ortalama tedavi süresi interferon için 9 ay, lamivudin için 19 ay, tenofovir tedavisi için ise 17.5 aydı. 4 hastada (% 28) e antijen pozitif. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi ile HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. Beş hasta interferon ve lamivudin ikili tedavisini dış merkezde almış olduğu için elimizde yeterince veri yoktu. Üç hasta intolerasyon nedeniyle interferon tedavisini kendisi sonlandırmıştı.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovire geçildiğinde; hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyi 4×10^7 IU/ml olarak bulundu. 12. ayda ALT normalizasyonu 10 hastada (%71) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 9' (% 64) du. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 11 (% 81) ve 24. Ayda 5 (% 85) olarak bulundu. HBeAg serokonversiyonu 1 (%25) hastada gözlemlendi.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir monoterapisine geçilen hasta sayısı 3' tü. Hastaların 2 tanesi erkek 1 tanesi de kadındı. Yaş ortalaması 31.3 yıldır. Ortalama fibrozis evresi 2.6 ve ortalama HAI 8 olarak saptandı. Sirozlu hasta yoktu. Ortalama tedavi süresi interferon için 12 ay, lamivudin için 22 ay, tenofovir tedavisi için ise 48 aydı. Bir hastada (% 33) e antijen pozitif. İnterferon ve lamivudin ikili tedaviden sonra HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. Bir hastada lamivudin tedavisinin 3. yılında YMDD mutasyonu saptandı ve adefovire geçildi.

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovire geçildiğinde; hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA düzeyi 4.3×10^6 IU/ml' di. 12. ayda ALT normalizasyonu 3 hastada (% 100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 3' (% 100) tü. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 1 (% 33) ve 24. ayda 2 (% 66) olarak bulundu. HBeAg serokonversiyonu bir (%100) hastada gözlemlendi.

Tablo 26. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir veya tenofovir veya adefovir monoterapisini alan hastaların laboratuvar değerleri, demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

Parametreler	IFN ve lam ikili tedavi sonrası entekavir		İnf ve lam ikili tedavi sonrası tenofovir		IFN ve lam ikili tedavi sonrası adefovir	
	IFN +Lam	Entekavir	IFN+Lam	Tenofovir	IFN+Lam	Adefovir
Hasta sayısı	5	5	14	14	3	3
Kullanım süresi (ay)	8.4/13.2	29.2	9/19	17.5	12/22	48
ALT normalizasyonu (<49 u/l)	% 100	% 80	% 66	% 71	% 100	% 100
6.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	% 33	%100	%53	% 64	% 50	%100
12.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	% 100	% 80	% 22	% 81	% 100	% 33
24.Ay HBV DNA <300 kopya/ml (%)	0	% 75	% 0	% 85	% 50	% 66
Son HBV DNA <300 kopya/ml (%)	-	% 80	-	% 71	-	% 66
Primer yanıtsız	0	0	0	0	0	0
HBeAg serokonversiyonu	0	0	0	%25	0	%100
İlaç direnci	0	0	0	0	1	0

4.9. Lamivudin sonrası, adefovir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hastalar

Lamivudin sonrası, adefovir monoterapisine ve sonra da tenofovir monoterapisine geçilen 5 hasta mevcuttu. Dört hasta erkek, 1 hasta ise kadındı. Yaş ortalaması 48.6 yıldır. Ortalama fibrozis evresi 3.4 ve ortalama HAI 10.6 olarak saptandı. Bir hastada sirozdu (% 25). Ortalama tedavi süresi lamivudin için 14.4 ay, adefovir için 24 ay, tenofovir tedavisi için ise 12 aydır. İki hastada e antijen pozitif saptandı. HBeAg serokonversiyonu saptanmadı. Primer yanıtı lamivudin tedavisinde 1 hasta vardı (% 25). Bir hastada da YMDD mutasyonu (% 20) saptandı.

Bir yıllık adefovir tedavisi ile HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' nin üzerinde olan 5 hastada tenofovir monoterapisine geçildi. 1 hasta 24 ay 2 hasta 12 ay diğer 2 hasta ise 6 ay tedavi aldı. 12. ayda ALT normalizasyonu 3 hastada (%100) sağlandı. 6. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 4' (% 80) tü. 12. aydaki HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı 3 (% 100) ve 24. ayda 1 (% 100) olarak bulundu. En son bakılan HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına inen hasta sayısı da 4' (% 80) tü.

4.10. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra adefovir ve entekavir ikili tedaviye geçilen hasta

Bu grupta bir hasta vardı. 55 yaşında erkek hastaydı. e antijen negatifti. 1999 yılında dış merkezde 6 ay süreyle interferon almıştı fakat elimizde yeterli veri yoktu. 2000-2006 yılları arasında lamivudin kullanmıştı. Kliniğimize başvurduğunda (2006 yılında) lamivudin direnci saptandı ve tedavisi adefovirle değiştirildi. Adefovir tedavisinin üçüncü yılında A181T N236T mutasyonu pozitif saptanması üzerine tedaviye entekavir 1mg eklendi. Adefovir ve entekavir ikili tedavi almaktayken 12. aydaki HBV DNA düzeyi 1.2×10^3 IU/ml, 18. aydaki HBV DNA düzeyi de negatif olarak saptandı. Hastanın tedavinin 18. ayında yapılan biyopside hepatosellüler kanser saptandı ve siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle exitus oldu.

4.11. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir tedavisine ve sonra entekavir ve tenofovir ikili tedaviye geçilen hasta

Bu grupta bir hasta vardı. 52 yaşında erkek hastaydı. Biyopsi yapılmamıştı, klinik olarak siroz tanısı vardı ve e antijen pozitif. 2000 ve 2001 yıllarında iki kez dış merkezde 1 yıl süreyle interferon tedavisi almıştı. İnterferon tedavisi sonrası yaklaşık 8 yıl lamivudin ve 3-4 yıl kadar adefovir monoterapisi almıştı. Adefovir almaktayken yine tedaviye lamivudin eklenmişti. Kliniğimize başvurduğunda lamivudin ve adefovir direnci saptandı ve tedavisi entekavir 1mg monoterapiye geçildi. Entecavir tedavisi altında 3.ay HBV DNA negatifliği sağlandı, fakat tedavinin 24. ayında tekrar HBV DNA yüksekliği saptanması üzerine entakavir ve tenofovir ikili tedavi başlandı. Entekavir ve tenofovir ikili tedavi altında 1.ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına indi. Tedavinin 3. Ayında HBeAg serokonversiyonu sağlandı ve 24.ay hala HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı.

4.12. İnterferon sonrası entekavir tedavisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hasta

24 yaşında bayan hastaydı. Biyopsi yapılmadı. HBeAg pozitif. Hasta bir yıl süreyle pegile interferon tedavisi aldı. İnterferon tedavisine yanıt alınamadı ve tedavi sonu HBV DNA düzeyi $>10^8$ IU/ml olarak saptandı ve entekavir monoterapisine geçildi. Entekavir tedavisinde 6.ay HBV DNA düzeyi 1.8×10^5 IU/ml, 9.ay HBV DNA düzeyi 1.4×10^5 IU/ml olarak saptanması üzerine tenofovir monoterapisine geçildi. Tenofovir tedavisi almaktayken 3.ay HBV DNA düzeyi 4.3×10^4 IU/ml, 6.ay HBV DNA düzeyi 2.3×10^4 IU/ml, 12.ay HBV DNA düzeyi 1.1×10^4 IU/ml ve 24.ay HBV DNA düzeyi 157 IU/ml olarak saptandı. Hastada ALT normalizasyonu sağlandı fakat HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi.

4.13. Entekavir sonrası tenofovir monoterapisi alan hasta

Entekavir sonrası tenofovir tedavisi alan 1 hasta mevcuttu. 27 yaşında erkek hastaydı. Hastanın ek olarak akut myelositer lösemi tanısı da vardı. Karaciğer

biyopsisinde evre 1 fibrozis vardı ve e antijen pozitif. Başlangıç HBV DNA düzeyi $>1.1 \times 10^8$ IU/ml olarak saptandı. Entekavir tedavisinde 3.ay HBV DNA düzeyi 6.6×10^4 IU/ml, 6.ay HBV DNA düzeyi 5.6×10^5 IU/ml ve 12.ay HBV DNA düzeyi 2.4×10^4 IU/ml olarak saptanması üzerine tenofovir monoterapisine geçildi. Tenofovir tedavisi almaktayken 6.ay HBV DNA düzeyi 775 IU/ml, 12.ay HBV DNA düzeyi 91 IU/ml ve 18.ay HBV DNA düzeyi 861 IU/ml olarak saptandı. Hastada ALT normalizasyonu sağlandı fakat HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi.

4.14. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hasta

İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir tedavisine ve sonrasında da tenofovir monoterapisine geçilen hastaya bakıldığında; 68 yaşında erkek hastaydı. Karaciğer biyopsisinde evre 2 fibrozis vardı ve e antijen pozitif. Hasta 1998 yılında dış merkezde 6 ay süreyle interferon tedavisi, 1998 ve 2000 yılları arasında da lamivudin tedavisi almıştı. 2000 ve 2008 yılları arasında ilaçsız takip edilmişti. Kliniğimize başvurduğunda HBV DNA düzeyi $>1.1 \times 10^8$ IU/ml olarak saptandı ve hastaya entekavir başlandı. Entekavir tedavisinde 6.ay HBV DNA düzeyi 4.6×10^4 IU/ml, 12.ay HBV DNA düzeyi 2.6×10^4 IU/ml olarak saptanması üzerine tenofovir monoterapiye geçildi. Tenofovir tedavisi almaktayken 6.ay ve 12. ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı. Hastada ALT normalizasyonu sağlandı fakat HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi.

4.15. Lamivudin sonrası adefovir ve lamivudin ikili tedavi sonrasında entekavir monoterapiye ve sonra tenofovir ve lamivudin ikili tedaviye geçilen hasta

45 yaşında erkek hastaydı. Karaciğer biyopsisinde evre 2 fibrozis vardı ve HBeAg negatif. Başlangıç HBV DNA düzeyi 6.7×10^4 IU/ml' di. Lamivudin tedavisinde virolojik yanıt elde edildikten sonra tedavinin 24.ayında HBV DNA düzeyi 2.32×10^7 IU/mL olarak saptandı ve tedaviye adefovir eklendi. Lamivudin ve adefovir ikili tedavinin 12. ayında HBV DNA düzeyi 1.55×10^4 IU/ml olması nedeniyle Entekavir 1mg' a geçildi. Entekavir 1mg tedavisinde 6.ay HBV DNA düzeyi 1.07×10^4 IU/ml

saptandı. Hastada L80V ve M204I mutasyon saptandı ve bunun üzerine hastaya lamivudin ve tenofovir ikili tedavi başlandı. Lamivudin ve tenofovir ikili tedavi altında 6. ay HBV DNA düzeyi 79.5 IU/ml 12.ay ve 24. ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı. Hastada ALT normalizasyonu sağlandı fakat HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi.

4.16. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra tenofovir monoterapisine geçilen hastalar

Bu grupta 2 hasta mevcuttu. Bir hasta erkek diğeri ise kadındı. Yaş ortalaması 38 yıldır. Ortalama fibrozis evresi 2.5 ve ortalama HAI 6.5 olarak saptandı. Ortalama tedavi süresi interferon için 7 ay, lamivudin için 30 ay, adefovir için 42 ay, tenofovir tedavisi için ise 7.5 aydır. Bir hastada e antijen pozitifliği ve HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi. Tenofovir tedavisini bir hasta 3 ay diğeri hasta ise 12 ay süreyle aldı. Tenofovir tedavisine başlamadan önceki ortalama HBV DNA düzeyi 6.4×10^3 IU/ml' di. 3 ay tedavi alan hastada 3. ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı, diğeri hastada ise 3. 6. ve 12.ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altındaydı.

4.17. Lamivudin tedavisi sonrası adefovir monoterapisine ve sonra entekavir monoterapisine geçilen hastalar

Lamivudin tedavisi sonrası adefovir monoterapisi ve sonrasında entekavir tedavisi alan 2 hasta mevcuttu. Bir hasta erkek diğeri ise kadındı. Yaş ortalaması 47 yıldır. Ortalama fibrozis evresi 4 ve ortalama HAI 9.3 olarak saptandı. Hastada siroz saptandı. Ortalama tedavi süresi lamivudin için 18 ay, adefovir için 23 ay, entekavir tedavisi için ise 19.5 aydır. Bir hastada e antijen pozitifliği ve HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmedi. İki hasta da lamivudin tedavisi alırken direnç gelişmesi üzerine (bir hastada 6.ay, diğeri hastada 36.ay) adefovir monoterapisine geçildi. Adefovir tedavisi almaktayken bir hastada 10. ayda adefovir direnci gelişmesi üzerine entekavir 1mg' a geçildi. Hasta daha sonrasında takiplere gelmedi. Diğeri hastada ise adefovir tedavisinin 36. ayında HBV DNA düzeyi 4×10^4 IU/ml olması nedeniyle entekavir 1mg başlandı. Entekavir sonrası 6.ayda HBV DNA' sı

saptanabilir düzeyin altındaydı. Tedavinin 3. 6. 12. ve 36.ay HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altında saptandı.

4.18. Adefovir sonrası tenofovir monoterapisine geçilen hastalar

Adefovir sonrası tenofovir tedavisi alan 2 hasta mevcuttu. Bir hasta erkek diğeri ise kadındı. Yaş ortalaması 42 yıldı. Ortalama fibrozis evresi 3.5 ve ortalama HAI 8.2 olarak saptandı. Siroz olan hasta yoktu. İki hastaya da dış merkezde adefovir başlanmış, elimizde yeterli veri yoktu. Ortalama tedavi süresi tenofovir tedavisi için 18 aydı. İki hastada da e antijen negatifti. İki hasta da kliniğimizde takip olmaya başladıklarında HBV DNA yüksekliği tespit edildi. Kliniğimizde direnç testleri yapılamadığından adv direnci bakılmadı ve tenofovir monoterapisine geçildi. Bir hastada tenofovir tedavisinin 3. ayında HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altına indi. Hasta ilacı düzensiz kullandığından 12. ayda HBV DNA tekrar yükseldi. Tenofovire devam edildi ve şu anda tenofovir tedavisinin 24.ayını ve HBV DNA' sı saptanabilir düzeyin altında devam etmekteydi. Diğer hastada ise tedavinin 6. ayında HBV DNA 72 IU/ml 12. ayında ise 86 IU/ml olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmayı, KHB olgularını retrospektif olarak değerlendirerek uygulanan antiviral ajanların; tedavi yanıtlarını, yan etkilerini, kompliansını ve etkinliğini saptamak amacıyla planlandık.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. KHB tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeylere inmesi, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu, HBsAg negatifleşmesi ve serokonversiyonu, karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. Nükleot(z)id analoglarından entekavir ve tenofovir gibi ajanlar günümüzde KHB tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Entekavir ve tenofovir potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bariyere sahiptirler. Her iki ajan da monoterapide güvenle seçilebilir (140,156). Her iki antiviral ajan da diğer nükleot(z)id analogu ajanlarla viral supresyon açısından daha önce çoğu kez karşılaştırılmasına rağmen, entekavir ve tenofoviri birbirleriyle antiviral etkinlik açısından karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yoktur.

Çalışmamız bir retrospektif data analiziydi. Daha önceden antiviral tedaviye naiv olan ve karakteristik özellikler açısından aralarında fark olmayan; entekavir kullanan 35 hasta ve tenofovir kullanan 20 hasta karşılaştırıldı ve bir yıllık tedavi sonunda antiviral etkinlikleri aynıydı [ALT normalizasyonu (%91 ve %80), HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi (%88 ve %75), ortalama serum HBV DNA düşme düzeyi (6 log IU/ml ve 7 log IU/ml), HBeAg serokonversiyonu (%33 ve %33)]. Literatürde iki grubu karşılaştıran sadece bir tane retrospektif data analizi mevcuttur. Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bu çalışmada; naiv KHB hastalarında 48 haftalık entekavir ve tenofovir tedavisi sonrası antivirallerin etkinliği araştırılmış, virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıtları karşılaştırılmıştır. Entekavir ve tenofovirin yüksek viral yük ve/veya yüksek fibrozis skoruna sahip olan naiv KHB hastalarında benzer antiviral etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır (161). Bu çalışmada ALT normalizasyonu, HBV DNA negatifleşmesi, serum HBV DNA ortalama düşme düzeyi, HBeAg serokonversiyon

oranları bizim çalışmamızla oldukça benzer şekilde saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak Güzelbulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 hafta sonundaki histolojik yanıt da karşılaştırılmıştır. Biz kendi çalışmamızda histolojik cevabı değerlendirmeye almadık, çünkü histolojik yanıt değerlendirilmesi rutin olarak yapılmamaktadır. Çalışmamızda, Güzelbulut ve ark. çalışmasına ek olarak antiviral ajanların yan etki ve kompliansları da karşılaştırılmıştır.

HBeAg pozitif ve negatif hastalarda ideal tedavi son noktası, anti-HBs antikor serokonversiyonu veya serokonversiyon olmadan sürekli HBsAg kaybıdır. Fakat bu oran yılda yaklaşık %1-2 gibi düşük düzeyde olduğu için HBeAg pozitif hastalarda sürekli HBeAg serokonversiyonu ve saptanamayan HBV DNA düzeyi tatminkar bir son noktadır. Entekavir tedavisinde HBeAg serokonversiyonu değişik çalışmalarda farklı oranlarda gösterilmektedir. Literatürde entekavir tedavisi alan hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu % 15-21 arasında, tenofovir kullananlarda ise % 21 oranında saptanmıştır (1,5,36,140,156-159). Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise entekavir için %20 tenofovir için de %50 idi (161). Çalışmamızda HBeAg serokonversiyonu oranlarının (%33 vs %33) yüksek bulunması, HBeAg pozitif olgu sayısının az olmasına bağlandı.

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir kullanan naiv hastalardan yalnızca entekavir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu sağlandı (%2.8). Keeffe ve arkadaşları tarafından entekavir kullanan HBeAg pozitif olgularda HBsAg negatifleşmesi 1 yıl sonunda % 2, HBeAg negatif hastalarda ise < %1 bulunmuştur (36). Chang ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz 3 çift kör randomize çalışmada 715 HBeAg pozitif hastanın 354 tanesi entekavirle tedavi edilmiş ve HBsAg negatifleşmesi 48 hafta sonunda %2 olarak saptanmıştır (140). Yine Osborne ve arkadaşlarının yayınladığı derlemede entekavir kullanan HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda HBsAg negatifleşmesi %2, 2 yılın sonunda %5, 2 yılın sonunda lamivudin refrakter olgularda ise % 1.4 oranında saptanmıştır (157). Gish ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör randomize çalışmada 709 HBeAg pozitif hastanın 354 tanesi entekavir ile tedavi edilmiştir. 96 haftalık tedavi sonunda HBsAg kaybı % 5 ve HBsAg serokonversiyonu % 2 oranında saptanmıştır (158). Çalışmamızdaki HBsAg serokonversiyonu gerçekleşen hastanın e antijeni pozitif olduğu göz önünde bulundurulsa bu oran literatürle uyumludur.

Çalışmamızda 1 yıl sonunda ALT normalizasyonu; entekavir grubunun %91' inde, tenofovir alan hastaların %80' inde sağlandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ALT normalizasyonu sırasıyla %79.2 ve %85' ti (161). Diğer çalışmalar incelendiğinde entekavir için bu oran HBeAg pozitif hastalarda % 68-89, HBeAg negatif hastalarda % 78-94, tenofovir için ise HBeAg pozitif hastalarda % 68, HBeAg negatif hastalarda %76 olarak bulunmuştur ve çalışmamızla benzerdir (1,5,36,140,157-159).

Viral süpresyon açısından bakıldığında çalışmamızda birinci yıl sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi entekavir grubunda %88, tenofovir grubunda %75 oranındaydı ve anlamlı fark yoktu. Serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi ise entekavirde 6 log IU/ml iken tenofovirden 7 log IU/ml' di. Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi (% 87.5 ve %95), serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi (6.9 log kopya/ml ve 6.8 log kopya/ml) olarak bulunmuştur (161). Literatüre bakıldığında HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi entekavir için HBeAg pozitif hastalarda % 58-74, HBeAg negatif hastalarda % 90-94, tenofovir için ise HBeAg pozitif hastalarda % 76-83, HBeAg negatif hastalarda % 93-97 olarak bulunmuştur. Serum ortalama HBV DNA düşme düzeyi ise entekavir için HBeAg pozitif hastalarda 6.9 log IU/ml, HBeAg negatif hastalarda 5.2 log IU/ml iken tenofovir için HBeAg pozitif hastalarda 6.2 log IU/ml, HBeAg negatif hastalarda 4.6 log IU/ml'di (1,5,36,140,157-159). Bizim çalışmamızda tenofovir grubunda daha fazla düşüş olması bu grupta başlangıçtaki viral yükün fazlalığıyla ilişkili olabilir (1.3×10^8 IU/ml vs 5.5×10^7 IU/ml).

Entekavir ve tenofovir kullanan hastalarda %17-25 oranında kompliance kötü olarak saptandı. Her iki grup tedavi uyumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Her iki ilaç kullanımında da benzer oranlarda yan etki saptandı (%17 ve %20). Hastalarda; halsizlik, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kilo kaybı, uykusuzluk ve döküntü gibi yan etkiler görüldü ve ilacı kesecek düzeyde ciddi yan etki gözlemlenmedi. Literatürde, entekavir ve tenofovirin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çalışmalarda en sık görülen yan etkiler bulantı, halsizlik-yorgunluk ve baş ağrısı olarak bildirilmektedir (164). Bizim çalışmamızda, hem entekavir hem de

tenofovir alan hastalarda, en sık gözlenen yan etki halsizlik olarak tespit edildi. Demirtürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif çalışmada yan etki görülme sıklığı entekavir grubunda % 39.4 ve tenofovir grubunda ise % 53.8 olarak saptanmıştır (165). Marcellin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör randomize faz 3 çalışmada 426 tenofovir kullanan hastanın % 74'ünde yan etki gözlemlenmiş ve bunlardan %6'sı ciddi yan etkiler olarak raporlanmıştır (159). Chang ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize çalışmada 306 entekavir kullanan hastanın % 86'sında yan etki görülmüş ve bunların % 8'i ciddi yan etkilerden oluşmaktaydı (140). Literatür verileri değerlendirildiğinde entekavir ve tenofovir çok az ciddi düzeyde yan etki gözlenen ilaçlar olarak görülmektedir. Bizim çalışmamıza göre de entekavir ve tenofovir benzer sıklıkta yan etki gözlenen, kolay tolere edilen, ilaca bağlı ciddi düzeyde yan etki görülmeyen ilaçlardır.

Tenofovir tedavisi alan HIV pozitif hastalarda, %4 oranında tenofovire bağlı nefrotoksisite geliştiği bildirilmektedir. Ancak KHB'li hastalarda, kullanımı henüz HIV ile enfekte hastalara göre daha kısa olmakla birlikte, bu yan etki önemli düzeyde görülmemektedir (164). Bizim hastalarımızın da hiçbirinde nefrotoksisiteyle karşılaşılmamıştır. Entekavir grubunda 12. aydaki kreatin klirensi değeri başlangıçtakine göre anlamlı olarak düşük saptandı (107 ml/dk- 86 ml/dk p=0.03). İlginç olarak tenofovir grubunda başlangıç ve 12. aydaki kreatin klirensleri arasında anlamlı fark yoktu (97 ml/dk- 82 ml/dk p=0.09). Mauss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral nükleot(z)id kullanan naiv hastalarda başlangıç GFR değeri ve tedavinin 1. yılı sonundaki GFR değerlerindeki düşüş araştırılmış. Bu çalışmada bir yıl sonunda GFR değerindeki düşüş entekavir grubunda 1 ml/dk ve tenofovir grubunda ise 0.92 ml/dk olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada KHB hastalarında 1 yıl sonunda GFR değerinde 20 ml/dk'dan daha fazla düşüş; entekavirde 2 hastada (2/32), tenfovirde 1 hastada (1/37) saptanmıştır. Bu sayı HIV'li hastalarda tenofovir için 7 (7/120) olarak bulunmuştur (162). Çalışmamızda kreatin klirensinde 20 ml/dk'dan daha fazla düşüş gözlenen hasta yoktu. Çalışmamızda her iki grupta da 1 yıl sonunda kreatin klirensindeki fazla düşüşün kreatin klirensi hesaplanırken 24 saatlik idrar değil de Cockcroft-Gault formülü kullanılmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bu hastaların kreatin klirens yönünden yıllık takibi planlandı.

Yetmişbeş lamivudin kullanan naiv hastada ortalama 26 ay (min. 12ay-max. 84 ay) tedavi ile HBeAg serokonversiyonu % 63 (7/11) oranında sağlandı. Bu oldukça yüksek bir oran olup literatürde lamivudin kullanan naiv hastalarda 1 yılın sonunda HBeAg serokonversiyonu %16-21 arasında gözlenmiştir. Bu oran 5 yıl sonunda % 50' ye kadar çıkabilmektedir (5,36). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1 yıl sonunda HBeAg serokonversiyonu % 34 (12/35) olarak bulunmuştur (163). Ortalama 26 aylık tedavi ile HBsAg kaybı 2 hastada (%2), anti-HBs antikor ise 1 hastada oluştu (%1). Primer yanıtsızlık % 6 (5/75) ile literatürden daha yüksek oranda görüldü ve bu olgularda tenofovir monoterapi veya lamivudin ve tenofovir ile ikili tedavi uygulandı. Avrupa tedavi rehberine göre lamivudin kullanan hastalarda primer yanıtsızlık nadir olarak görülmektedir ve bu hastalarda komplians sorgulanması önerilmektedir (1,2). Literatürde farklı çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi sonunda HBsAg kaybı %1' in altında bulunmuştur (1,5,36). 2 yıllık tedavi sonrasında ise bu oran % 3' tür (5,158). Gish ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 2 yıllık tedavi ile anti-HBs antikor oluşması % 2 oranında bulunmuştur (158). Bu veriler, ortalama 26 aylık tedavi alan hastalarımızla uyumludur.

Naiv lamivudin kullanan hastalarda 1 yıl sonunda ALT normalizasyonu 69 hastada (%92) HBV DNA' nın saptanabilir kopyanın altında 57 (% 76) hastada sağlandı. Yapılan çalışmalarda birinci yıl sonunda ALT normalleşmesi HBeAg pozitif hastalarda % 41-75, HBeAg negatif hastalarda % 62-79, HBV DNA' nın saptanabilir kopyanın altına inmesi ise HBeAg pozitif hastalarda % 36-44, HBeAg negatif hastalarda % 60-73 olarak bulunmuştur (1,5,36). Çalışmamızda naiv lamivudin kullanan hastalarla ilgili elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olup, merkezimizde direnç testlerinin yapılamıyor olması bu konudaki önemli eksikliğimizdir.

Lamivudin kullanan naiv hastalarda 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den fazla olan 20 ve az olan 55 hasta irdelendiğinde, HBeAg serokonversiyonu (%85 vs %25), HBsAg negatifleşmesi (%3 vs 0), HBsAg serokonversiyonu (%1.8 vs 0) şeklinde HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den az olan grupta çok daha yüksek oranlarda gözlemlendi. Antiviral yanıtın 6. ayda HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den az olan grupta daha iyi olması viral replikasyonun bu grupta daha fazla baskılanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (140).

Beş yıldan uzun süre lamivudin kullanan 18 hastanın yarısında, öncesinde veya beraberinde interferon kullanım öyküsü vardı. HBsAg negatifleşmesi (%4 vs %2.6) ve anti-HBs antikor pozitifleşmesi (%4 vs %1.3) öncesinde interferon ve lamivudin ikili tedavi alanlarda daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, ilginç olarak 5 yıl sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi ise (%66 vs %55) lamivudin tekli tedavi alanlarda daha fazlaydı fakat istatistiksel fark yoktu ($p=0.3$). Beş yıl sonunda lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) lamivudin tekli tedavi alan 3, interferon ve lamivudin ikili tedavi alan 4 hastada gelişti. Aslında interferon ve lamivudin kombinasyonlarında direnç oranlarının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lau ve ark. İnterferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi alan grupta % 4 YMDD mutasyonu saptarken, tek başına 48 hafta lamivudin alan hastalarda % 27 bulmuşlardır (131). Bizim çalışmamızda direnç oranlarının kombinasyon tedavi grubunda daha fazla saptanmasının hasta sayısının az olması ve merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamıyor olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Kendi serimizde oral antiviral direnç oranları lamivudin alan hastalarda 24 ay sonunda oldukça düşük olarak saptandı [%6 (11/183)]. Aynı şekilde, 2 yılın sonunda adefovir alan hastalarda %7 (2/28) ve entekavir kullananlarda %3 (2/66) direnç geliştiği görüldü. Bizim serimizde tenofovir kullanan 64 kişide bu ilaca karşı direnç olduğuna ait bir bulgu gözlenmedi. Entekavir direnci gelişen hastalar daha önce lamivudin kullanmıştı ve bir tanesinde gösterilmiş YMDD mutasyonu vardı. Direnç gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri de tedavi süresidir. Lamivudin kullanım süresinin artmasıyla direnç gelişim oranı da artmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda lamivudin kullanımında bildirilen bir yıllık ve beş yıllık direnç gelişim oranları sırasıyla % 14–32 ve % 60-70' dir. Entekavire karşı gelişen direnç oranı naiv hastalarda beş yılda % 1-2 arasında bildirilmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda entekavir kullanıldığı zaman 1. yıl % 6, 2. yıl % 14, 3. yıl % 30' u aşan direnç görülmektedir. Adefovir kullanımında direnç gelişimi ise bir yıllık % 0, üç yıllık % 5.9 ve beş yıllık % 29 oranında bildirilmektedir (1,5,36,157). Önceki çalışmaların verilerine bakıldığında bizim çalışmamızda saptanan direnç oranları daha düşüktü. Bunun nedeni merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamıyor olması ve lamivudine veya diğer antivirallere karşı direnç geliştiği düşünülen bazı hastalara direnç testinin yapılmaması olabilir. Çünkü serolojik, biyokimyasal ve virolojik

yanıtlı olarak antiviral tedaviye 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.

Amerikan ve Avrupa tedavi rehberlerinde lamivudin direncinde önerilen tedavi lamivudine tenofovir veya adefovir eklenmesidir (1.36). Bizim çalışmamızda lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastadan lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada da tenofovir monoterapisi ile HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. Yani, bizim olgularımızda lamivudine direnç varlığı tenofovir yanıtını etkilemedi. Lamivudin direnci olmayan diğer hastaların tamamında tenofovir monoterapisi ile 12. ve 24. ayda HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastada da 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inme oranı sırasıyla % 81 ve % 85 olup, lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçilen hasta grubunda gibi yüksekti. Van Bömmel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmada lamivudin dirençli olgularda tenofovirin etkinliği değerlendirilmiş ve %79 olguda HBV DNA düzeyi 7.6×10^4 kopya/ml' den tespit edilemeyecek düzeylere inmiştir. Lamivudine direnç varlığı tenofovir yanıtı açısından belirleyici faktör olarak görülmemiş ve lamivudin dirençli olgularda tenofovirin tek başında yeterli ve 'add on' stratejisinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır (160). Bizim çalışmamızda da lamivudin direnci saptanan ve lamivudin yanıtsız olgularda tenofovir monoterapisi ile yüksek oranlarda başarı sağlanmıştır.

Lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçilen 4 hastanın birinde lamivudin direnci saptandı ve 1 yıllık entekavir monoterapisi sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmedi. Lamivudin dirençli hastalarda entekavir kullanımını sınırlandıran durum çapraz direnç gelişmesidir. Osborne ve ark. naiv hastalarda 5. yılda entekavir direnci %1.2 iken, lamivudin dirençli hastalarda entekavir direnci 1. yılda % 6, 2. yılda % 15, 3. yılda % 36, 4. yılda % 47 ve 6. yılda % 51 olarak bildirilmiştir. Bu yüksek direnç oranlarından dolayı lamivudin dirençli olgularda entekavir tedavisi önerilmemektedir (157).

İnterferon sonrası entekavire geçilen 8 hastada 2 yıl sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi hastaların tamamında sağlandı ve sonuçlar naiv entekavir alan grupla benzerdi. Literatürde interferon yanıtı ya da interferon tedavisi sonrası nüks gözlenen hastalarda entekavir tedavisiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. İnterferon yanıtı olmayan hastalarda entekavir, yüksek antiviral etkinlik nedeniyle uygun bir seçenek olabilir. Hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş hasta gruplarında yeni serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen 7 hastadan birinde lamivudin direnci vardı ve adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA bu olguda saptanabilir düzeyin altına inmişti ve adefovir tedavisinin 21. ayında hala HBV DNA negatifliği devam etmekteydi. Tüm bu hastalarda adefovir tedavisi ile 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi sırasıyla % 100 ve % 85 oranında görüldü. Lamivudin dirençli hastalarda tedaviye adefovir eklenmesi Amerikan ve Avrupa tedavi rehberlerinde önerilmektedir (1,36). Yapılan çalışmalarda lamivudin dirençli olgularda kombine tedavinin adefovir direnci gelişimi açısından monoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak ALT normalleşmesi ve HBV DNA inhibisyonu açısından fark gösterilememiştir (167). Lamivudin dirençli hastalarda adefovir yerine, antiviral etkinliği bakımından üstünlüğü kanıtlanmış olan tenofovir kullanılması önerilmektedir (159).

Lamivudin sonrası, adefovir tedavisine geçilen ancak HBV DNA düzeyi 1 yıllık tedavi ile 300 kopya/ml' nin üzerinde olan 5 hastada sonra da tenofovir monoterapisine geçildi ve bu grupta bir olguda lamivudin direnci vardı. Ancak adefovir direnci hiçbir olguda gösterilemedi. Oniki ve 24 aylık tedavi sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi hastaların tamamında gerçekleşti. Van Bömmel ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmada daha öncesinde lamivudin ve adefovir ile etkin HBV DNA seviyesi sağlanamamış ve sonrasında tenofovire geçilen hastalarda 12 aylık tedavi sonrası HBV DNA' nın saptanabilecek düzeyin altına düşmesi adefovir genotipik direnç yokluğunda %90, adefovir direnci olanlarda % 33 olarak bulunmuştur. Tüm tedavi süresinde değerlendirildiğinde 400 kopya/ml' nin altında HBV DNA adefovir direnci olmayan olgular için %100, adefovir direnci varlığında ise % 52 sıklığında bildirilmiştir. (160). Van Bömmel ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da lamivudin tedavisi ile virolojik

aktivasyon gösteren ve ardından başlanan adefovir tedavisine yetersiz virolojik yanıtı olan olgularda tenofovir ile hızlı virolojik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (166). Biz de çalışmamızda tenofovir monoterapisinin, adefovire yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı hastalarda dahi yüksek etkinlikte olduğu gözlemledik.

Çalışmamızın tek merkezli olması, HBeAg negatif KHB' li hasta sayısının çok daha fazla olması, hastaların değişik zamanlarda değişik tedaviler almasından dolayı tedavi gruplarının homojen olmaması çalışmayı sınırlandıran faktörlerdir. Merkezimiz üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir kurum olduğu için, hastaların merkezimize gelene kadar değişik merkezlerde değişik tedaviler almış olması ve geçmiş verilerinin eksikliği, merkezimizde direnç testlerinin rutin olarak uygulanamaması çalışmanın eksik yanlarından biridir.

Sonuç olarak entekavir ve tenofovir antiviral tedaviye naif KHB' li hastalarda tedavi yanıtları, antiviral etkinliği, yan etki ve komplians bakımından benzer özellik gösteren, güvenilir, yan etki profili düşük, kolay tolere edilebilen ve etkin nükleotid analoglarıdır. Bu nedenle monoterapide seçkin ilaçlardır. Tenofovir, lamivudine dirençli hastalarda yüksek etkinliğe sahip olup ilk seçenek ilaçtır. Lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilememektedir. Tenofovir monoterapisi, adefovire yanıtı olmayan veya suboptimal yanıtı hastalarda dahi yüksek etkinliktedir.

6. SONUÇLAR

1. Daha önceden antiviral tedaviye naiv olan; yaş, cinsiyet, ortalama tedavi süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabetli hasta sayısı, HAI, fibrozis skoru ve siroz olan hasta oranları bakımından aralarında fark olmayan olgularda entekavir ve tenofovirin bir yıllık tedavi sonunda antiviral etkinlikleri aynı saptanmıştır [ALT normalizasyonu (%91 ve %80) HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi (%88 ve %75), ortalama serum HBV DNA düşme düzeyi (6 log IU/ml ve 7 log IU/ml), HBeAg serokonversiyonu (%33 ve %33)]. Yalnızca entekavir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir (%2.8).

Entekavir ve tenofovir kullanan naiv hasta grubunda olguların yaklaşık dörtte birinde kompliance kötüdür. Her iki ilacın yan etki sıklığı açısından farklılık göstermediği dikkatimizi çekmiştir. Ayrıca hastalarda; halsizlik, baş ağrısı, eklem ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kilo kaybı, uykusuzluk ve döküntü gibi yan etkilerin ilacı kesecek düzeyde ciddi olmadığını gözlemledik. Diğer önemli bir sonuç da entekavir grubunda 12. aydaki kreatin klirensi değeri anlamlı olarak düşük saptanmasıdır (107 ml/dk- 86 ml/dk). İlginç olarak tenofovir grubunda başlangıç ve 12. aydaki kreatin klirensleri arasında anlamlı fark görülmedi (97 ml/dk- 82 ml/dk). Bu hastaların kreatin klirensi yönünden yıllık takibi planlanmıştır.

2. Yetmişbeş lamivudin kullanan naiv hastada primer yanıtsızlık % 6 ile literatürden yüksek oranda görüldü ve bu olgularda tenofovir monoterapi veya lamivudin ve tenofovir ikili tedavi uygulandı. Ortalama 26 ay lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu 7 (% 63), HBsAg negatifleşmesi 2 hastada (%2), anti-HBs antikor pozitifleşmesi ise bir hastada gerçekleşti (%1). Naiv lamivudin kullanan hasta grubunda 6. ay ve 12. aylarda yüksek oranlarda HBV DNA' nın saptanabilir kopyanın altına indiği görüldü (%74-%76, sırası ile). 6. ay HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den fazla olan 20 ve az olan 55 hasta irdelendiğinde, HBeAg serokonversiyonu, HBsAg negatifleşmesi ve HBsAg serokonversiyonu HBV DNA düzeyi 300 kopya/ml' den az olan grupta daha yüksek oranlarda gözlemlendi.

3. Beş yıldan uzun süre lamivudin kullanan 18 hastada, HBsAg negatifleşmesi (%4 vs %2.6) ve anti-HBs antikor pozitifleşmesi (%4 vs %1.3) öncesinde interferon ve lamivudin ikili tedavi alanlarda daha yüksek oranda

saptanmasına rağmen, ilginç olarak 5 yıl sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi ise (%66 vs %55) lamivudin tekli tedavi alanlarda daha fazlaydı. Beş yıl sonunda lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) lamivudin tekli tedavi alan 3, interferon ve lamivudin ikili tedavi alan 4 hastada gelişti.

4. Kendi serimizde oral antiviral direnç oranları lamivudin alan hastalarda 24 ay sonunda oldukça düşük olarak saptandı [%6 (11/183)]. Aynı şekilde, 2 yılın sonunda adefovir alan hastalarda %7 (2/28) ve entekavir kullananlarda %3 (2/66) direnç geliştiği görüldü. Bizim serimizde tenofovir kullanan 64 kişide bu ilaca karşı direnç olduğuna ait bir bulgu gözlenmedi. Entekavir direnci gelişen hastalar daha önce lamivudin kullanmıştı ve bir tanesinde gösterilmiş YMDD mutasyonu vardı.

5. Lamivudin direnci (YMDD mutasyonu) saptanan 2 hastada daha sonra başlanan tenofovir monoterapisi ile ikisinde de HBV DNA saptanabilir düzeyin altına indi. Yani, bizim olgularımızda lamivudine direnç varlığı tenofovir cevabını etkilemedi.

6. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası tenofovir monoterapisine geçilen 14 hastada 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi oranı sırasıyla % 81 ve % 85 olup, lamivudin sonrası tenofovir monoterapisine geçilen hasta grubundaki gibi yüksekti.

7. Lamivudin sonrası entekavir monoterapisine geçilen 4 hastanın birinde lamivudin direnci saptandı ve bir yıllık entekavir monoterapisi sonrası HBV DNA negatifleşmesi gerçekleşmedi.

8. İnterferon sonrası entekavire geçilen 8 hastada 2 yıl sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi %100' dü ve naiv entekavir alan grupla benzerdi.

9. İnterferon ve lamivudin ikili tedavi sonrası entekavir monoterapisine geçilen, lam direnci saptanmamış 5 hastada bir ve iki yıllık tedavi sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi % 80 ve %75 oranlarındadır.

10. Lamivudin sonrası adefovir monoterapisine geçilen 7 hastadan birinde lamivudin direnci vardı ve adefovir tedavisiyle birlikte bir yıl sonunda HBV DNA bu olguda saptanabilir düzeyin altına inmişti. Tüm bu hastalarda adefovir tedavisi ile 1-2 yıllık tedaviler ile HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi sırasıyla %

100 ve % 85 oranında görüldü. Bu hastaların uzun dönem takipleri devam etmektedir.

11. Lamivudin sonrası, adefovir tedavisine geçilen ancak HBV DNA düzeyi 1 yıllık tedavi ile 300 kopya/ml' nin üzerinde olan 5 hastada sonra da tenofovir monoterapisine geçildi ve bu grupta bir olguda lamivudin direnci vardı. Ancak adefovir direnci hiçbir olguda gösterilemedi. Oniki ve 24 aylık tedavi sonunda HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına inmesi hastaların tamamında gerçekleşti. Yani tenofovir monoterapisi, adefovire yanıtız veya suboptimal yanıtılı hastalarda dahi yüksek etkinliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. The EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: 227–42.
2. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. Hepatology 2009; 50: 661-62.
3. Fattovich G, Bartolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B Special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of Hepatology 2008; 48: 335-52.
4. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373: 582–92.
5. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. N EngJ Med 2008; 359: 1486-1500.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107.
7. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of Hepatology 2006; 45: 529-38.
8. EASL international consensus conferance on hepatitis B. J. Hepatology 2003; 39: 3-25.
9. Savaş C. Kronik B Hepatiti Tedavisinde kombinasyon tedavisi. Viral Hepatit Kitabı 2009
10. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitapevi, 1998.
11. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
12. Ganem A.M. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1118–29.
13. Robinson WS, Clyton, Greenman. DNA of a human hepatitis B virus candidate. J. Virol. 1974; 14: 384-91.

14. Türe-Özdemir F, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk. J. Gastroeneterol* 2005; 16: 183-87.
15. Bozdayı M, Bozkaya H, Türkyılmaz H, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J. Clin. Virol.* 2001; 21: 91-101.
16. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004; 32: 24-29
17. Akarca U. S. Hepatit B virusu mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti* 2008.
18. Funk MI, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated with precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002; 9: 52-61.
19. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine* 1998;16: 48-51
20. Jean-Pierre Allain. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *Journal of Clinical Virology* 2006; 36: 12-17.
21. Kılıçturgay K, Mısıktık R, Balık D. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savasım Derneği Yayını.* Ankara 1998; 1-40.
22. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 191-94.
23. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005; 34: 139-42.
24. Eddleston AL, Mondelli M. Immunopathological mechanisms of liver cell injury in chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 1986;3: 17-23.

25. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J. Med Virol.* 2002; 67: 454-57.
26. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy a prospective case series. *Am J Hematol.* 2005; 80: 197-203.
27. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 828-31.
28. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol.* 2005; 81: 349-51.
29. A. Bertoletti, M. Maini, Roger Williams. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Research* 2003; 60: 61-66.
30. M. K. Maini, C. Boni, K. Lee, et al. The role of virus-specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2000; 32: 46-54.
31. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21: 669–67.
32. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe a review. *Euro Surveillance Bull Eur Maladies Transmissibles Eur Commun Dis Bull* 2008; 13: 1560-69.
33. Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *Euro Surveillance Bull Eur Maladies Transmissibles Eur Commun Dis Bull* 2009; 14: 1560-75.
34. Gilson RJ, de Ruiter A, Waite J, et al. Hepatitis B virus infection in patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccination coverage. *Sex Trans Inf* 1998; 74: 110–15.

35. Ward H, Day S, Weber J. Risky business: health and safety in the sex industry over a 9 year period. *Sex Trans Infect* 1999; 75: 340–43.
36. Emmet B. Keefe, Douglas T. Dieterich, Steven-Huy B. Han, Ira M. Jacobson, Paul Martin, Eugene R. Schiff, Hillel Tobias. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 1315–41.
37. Curry MP, Chopra S, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-41.
38. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.
39. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62-68.
40. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience *Ann Surg* 1995; 222: 109-19.
41. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583-88.
42. McIntyre N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 533–47.
43. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992–1000.
44. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500–06.
45. Hann HW, Han SH, Block TM, et al. Symptomatology and health attitudes of chronic hepatitis B patients in the USA. *J Viral Hepat* 2008; 15: 42–51.

46. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967-75.
47. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16: 65-72.
48. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-55.
49. Balcıoğlu İ, Özdemir S, Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Kronik hepatitli hastalarda noropsikiatrik bulgular. *Viral Hepatit* 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 76-82.
50. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-12.
51. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. İmpaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 27-31.
52. Usluer G, Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Güneş Kitapevi Yayınları Ankara 2002: 16-23.
53. Cohen J, Powderly WG, Ryder S. Viral Hepatitis. *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby 2004: 529-45.
54. Kurt H, Tekeli E, Balık İ. Hepatit B virus enfeksiyonu. *Viral Hepatit* 2003. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003; 129-34.
55. Gitlin N. Hepatitis B: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clin Chem* 2003; 34: 1390- 06.

56. 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.* 2002; 36: 263–70.
57. 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* 2002; 35: 1522-27.
58. George V Papatheodoridis, Spilios Manolakopoulos et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; 8: 167-78.
59. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829–34.
60. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493–96.
61. Scott K. Fung, Lok A.S. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 54-64.
62. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001; 34: 306-13.
63. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Longterm follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 1988; 8: 1651-54.
64. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
65. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 759-68.

66. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol.* 2004; 72: 363-69.
67. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756-62.
68. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
69. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86.
70. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-59.
71. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 19-26.
72. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al, Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology* 2001; 33: 218-23.
73. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection. *Hepatology* 2004; 40: 790-92.
74. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982; 49 672-77.
75. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024-29.

76. Massimo C, Angelo S. Etiology, natural history and treatment of hepatocellular carcinoma. *Antiviral Research* 2003; 60: 145-50.
77. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-28.
78. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol*. 2001; 65: 257-65.
79. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004; 53: 744-49.
80. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1159-64.
81. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002; 155: 323-31.
82. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer* 2004; 101: 1009-17.
83. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762(T) 1764(A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. *Hepatology* 1999; 29: 946-53.
84. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al, Reveal-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.

85. 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* 2002; 347: 168–74.
86. H.L.Y. Chan, J.Y.L. Ching, M.L. Wong, A.Y. Hui, L.C.T. Hung. Persistently positive hepatitis B E antigen is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma *Journal of Hepatolog.* 2003; 38: 90-91.
87. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1–7.
88. Ahmad A, Alvarez F. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCVvinduced hepatitis. *J Leuk* 2004; 76: 743-59.
89. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li YL, Lei H, Liu J, Chen HY, Tang BZ, Huang JH. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis* 2008; 22: 123-32.
90. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
91. Hollinger FB and Dienstag JL. Hepatitis B and D virusus, *Manuel of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington DC, ASM Press 1999: 1035–44.
92. Bahn A, Hilberd K, Martine U, Westedt J, Von Weiz Sacker F, Wirth S. Selection of precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol* 1995; 47: 336–41.
93. Kurt H, Tunçbilek S, Tekeli ME. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 1995; 1: 38-41.
94. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295: 909-13.

- 95.Felek S. Karaciğer Ve Safra Yolları Enfeksiyonları. Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul 2004. Nobel Tıp Kitabevi: 195-212.
- 96.Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 610-19.
- 97.Yalçın K, Değertekin H, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan. Akut Viral Hepatitler. Gastroenteroloji Ankara. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2002: 467- 77.
- 98.Taşyaran MA, Tekeli E. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2003. İstanbul 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği: 121-28.
- 99.Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94.
100. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005; 23: 1-31.
- 101.Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. Microbes Infect 2002; 4: 829-35.
- 102.Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1: 192-95.
- 103.Şenol E. Hepatit B. Galenos Aylık Tıp Dergisi 1998; 1: 12-17.
- 104.Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. Aktüel Tıp Dergisi 2003; 8: 25- 31.
- 105.Krawitt EL, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Chronic Hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone 2003: 1153-59.
106. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is the function of the secreted hepatitis Be antigen to induce immunologic tolerance in utero?. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 81: 6563–99.

107. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 87-106.
108. Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 839-48.
109. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173-81.
110. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408-15.
111. Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 20-24.
112. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 979-84.
113. Dusheiko G. Hepatitis B. *Clinical Hepatology* 2nd ed, Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J. Oxford University Press 1999: 876-96.
114. Beveler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 617-32.
115. Perillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22.
116. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,070 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
117. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed, Vol, Macgraw Hill, Newyork 2001: 1721-37.
118. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık. Kronik hepatit B'li hastalarda HBV DNA'nın önemi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 1: 279-80.

119. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press 1999: 193-204.
120. Korkutan İ. Kronik hepatit B'li çocuklarda interlokin-1 beta, tumor nekrozis faktor-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Cukurova Üniversitesi, Adana 2006.
121. Tulunay O. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E. Balık İ. (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savasım Derneği 2003: 330-45.
122. Mene S, Paul I, Cote J, Kobra BE, Butler SD, George AL, et al; and Tennant BC. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 1: 2720-28.
123. S. Villet, C. Pichoud, A. Ollivet, J.P. Villeneuve, C. Trepo and F. Zoulim. Sequential antiviral therapy leads to the emergence of multiple drug resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 42: 581-91.
124. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
125. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 436-50.
126. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2: 263-83.
127. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 389-420.
128. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?. *Hepatology* 2008; 48: 1451-59.

129. Manesis K, Hadziyannis SJ. Interferon- alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
130. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Chan LY. Meta-analyses: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-77.
131. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
132. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-65.
133. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 1414-19.
134. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-77.
135. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudin as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Eng J Med* 1999; 34: 1256-63.
136. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heatcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/ hepatitis B virus DNA positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29:889-96.
137. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.

138. P. Marcellin, T. Chang et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 31-32.
139. 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* 2003; 348: 800-14.
140. 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* 2006; 354: 1001-10.
141. Dimou E, Papadimitropoulos V, Hadziyannis JS. The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 1077-86.
142. S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 184-203.
143. Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. Wolfe MM, Davis GL, Farraye FA, Giannella RA, Malagelada JR, Steer ML (eds). *Therapy of digestive disorders*, 2.baskı, Çin: Saunders Elsevier 1999: 503-23.
144. P. Angus, R. Vaughan, S. Xiong, H. Yang, W. Delaney, C. Gibbs, C. Brosgart, D. Colledge, R. Edwards, A. Ayres, A. Bartholomeusz and S. Locarnini. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-97.
145. B. Werle-Lapostolle, S. Bowden, S. Locarnini, K. Wurstorn, J. Petersen, G. Lau, C. Trepo, P. Marcellin, Z. Goodman, W.E.T. Delaney, S. Xiong, C.L. Brosgart, S.S. Chen, C.S. Gibbs and F. Zoulim. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-58.

146. M.N. Brunelle, A.C. Jacquard, C. Pichoud, D. Durantel, S. Carrouee-Durantel, J.P. Villeneuve, C. Trepo and F. Zoulim. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005; 41: 1391-98.
147. L.M. Wolters, B.E. Hansen, H.G. Niesters, D. DeHertogh and R.A. de Man. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2002; 37: 137-44.
148. C.L. Lai, M. Rosmawati, J. Lao, H. Van Vlierberghe, F.H. Anderson, N. Thomas and D. Dehertogh. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831-38.
149. K. Lacombe, J. Gozlan, P.Y. Boelle, L. Serfaty, F. Zoulim, A.J. Valleron and P.M. Girard. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS* 2005; 19: 907-15.
150. F. Bani-Sadr, P. Palmer, C. Scieux and J.M. Molina. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfectd with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1062-64.
151. Y. Benhamou, R. Tubiana and V. Thibault. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 177-78.
152. Lai, CL, Han, KH, Yoon, SK, et al. Interim report for a phase II, multi-centre, doseescalating study of LB80380/ANA380 in hepatitis B patients with lamivudine-resistant YMDD mutant HBV. *J Hepatol* 2005; 42: 31-43.
153. P. Marcellin, G.K. Lau, F. Bonino, P. Farci, S. Hadziyannis, R. Jin, Z.M. Lu, T. Piratvisuth, G. Germanidis, C. Yurdaydin, M. Diago, S. Gurel, M.Y. Lai, P. Button and N. Pluck. 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: 1206-17.

154. T. Ide, R. Kumashiro, Y. Koga, et al. A Real time quantative PCR method for hepatitis B virus in patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2048-51.
155. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003; 3: 207-20.
156. Look A.S.F, Mc Mahan B.J. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
157. Osborne M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infection and Drug Resistance* 2011; 4: 55–64
158. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1437–44.
159. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2442–55.
160. Van Bömmel F, Man R.A, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, Huppe D, Stein K, Trojan J, Sarrazin C, Bocher WO, Spengler U, Wasmuth HE, Reinders JG, Moller B, Rhode P, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
161. Güzelbulut F, Kurdaş Övünç AO, Cetinkaya ZA, Senateş E, Gökden Y, Değirmenci Saltürk AG, Sezikli M, Ozkara S, Cetinkaya F. Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Chronic Hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2011; 59: 1-14.
162. Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, Athmann C, Schmutz G, Herrmann E. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2011
163. Yuan-Yuan Zhang, En-Qiang Chen, Jin Yang, Yu-Rong Duan and Hong Tang. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin alpha-1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis. *Virology Journal* 2009; 6: 63-72.

164. Khungar V, Han SH. A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B. *Curr Hepatitis Rep* 2010; 9: 75-90.
165. Demirtürk N, Demirdal T. Yüksek genetik bariyerli antivirallerle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında gözlenen yan etkiler. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28: 146-49.
166. Van Bömmel F, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318-25.
167. Snow A, Thibault V, Qi X, Zhu Y, Westland C, Arterburn S, et al. Combination of adefovir dipivoxil and lamivudine prevented of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B patients with Lam resistant HBV. *Gastroenterology* 2005; 128: 945-53.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME
KOMİSYON BAŞKANLIĞI**



TOPLANTI TARİHİ : 15/08/2010
TOPLANTI NO : 2010/07

KARARLAR :

- 1- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılacak olan "Kronik Aktif Hepatit B Tanılı Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Zehra KURÇER
ZKÜ Tıp Fakültesi
Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı