

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ  
Uz. Dr. A.CÜNEYT MÜDERRİSOĞLU

**ADEFOVİR TEDAVİSİ İLE VİROLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL YANIT ALINAN KRONİK  
HEPATİT B'Lİ OLGULARDA RELAPS  
GELİŞİMİ VE RELAPSA ETKİ FAKTÖRLER**

**Dr. NURETTİN TUNÇ**

**İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2009**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	2
TEŞEKKÜR.....	4
TABLolar.....	5
ŞEKİLLER.....	6
KISALTMALAR.....	7
GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	8
HEPATİT B VİRUSU.....	8
Virus yapısı ve özellikleri.....	8
HBV genomu.....	8
HBV genotip ve serotipleri.....	9
HBV yaşam döngüsü.....	11
HBV yapısal proteinleri.....	12
HBV EPİDEMİYOLOJİSİ.....	13
HBV PATOGENEZİ.....	15
HBV MUTANTLARI VE MUTASYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ.....	15
Bazal kor premotor/ prekor ve kor bölge mutasyonları.....	15
X bölgesi mutasyonları.....	16
Zarf bölgesi mutasyonları.....	16
Polimeraz bölgesi mutasyonları.....	16
KRONİK HEPATİT B'DE KLİNİK .....	17
HBV İNFEKSİYONUNUN MİKROBİYOLOJİK TANISI.....	19
1-Serolojik tanı yöntemleri.....	21
2-Moleküler tanı yöntemleri .....	23
KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ.....	24
KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	26
İnterferonlar.....	26
Lamivudin.....	27
Adefovir dipivoksil.....	28
Entekavir.....	30

Emtricitabin(L-fluorocytidine) .....	31
Telbivudin ( L-deoksitimidin).....	31
Tenofovir disoproxil fumarate .....	31
GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
Çalışmaya alınma kriterleri.....	34
Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	34
İstatistiksel değerlendirme:.....	37
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	47
ÖZET.....	48
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	50

## TEŞEKKÜR

Mesleki gelişimimi tamamlamaya çalıştığım uzmanlık eğitimim süresince esin kaynağım olan sayın hocam Şef Uz. Dr. A. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na...

Asistanlığım süresince bilgi birikimi ve tecrübesinden bizi mahrum etmeyen saygı değer hocalarım Şef Uz. Dr. Füsun ERDENEN, Şef Uz. Dr. Mecdi ERGÜNEY, Şef Uz. Dr. Burhan BEDİR, Şef Uz. Dr. Esmâ G. ALTUNOĞLU, Şef Uz. Dr. Fettah SAMETOĞLU ve Şef Uz. Dr. Emin PİŞKİNPAŞA'ya...

Rotasyonlarımın birer klinik tecrübeye dönüşmesini sağlayan hocalarım Şef Uz. Dr. Muzaffer FİNCANCI, Şef Uz. Dr. Güvenç GÜVENEN, Prof. Dr. Zeki ÖNGEN, Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU ve Uz. Dr. Ayşegül KARALEZLİ'ne...

Kişilikleri ile bize örnek olan ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen başta 1. Dahiliye Klinik Şef Yrd. Uz. Dr. Hayri Polat olmak üzere tüm uzmanlarıma ...

Tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Uz. Dr. Bahadır Ceylan'a...

Hastanemizi günümüz eğitim şartlarına uygun bilimsel ve teknolojik yapıya kazandıran başhekimimiz Sn. Op. Dr. Özgür YİĞİT'e...

Asistanlığım süresince birlikte dayanışma içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

...

1- 4 Dahiliye servisinin çalışkan hemşire ve personellerine...

Asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve son dönemlerimde aramıza katılarak bu stresli dönemde ilham kaynağım olan kızım Beren ARYA'ya....

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan başta babam olmak üzere tüm aileme....

TEŞEKKÜR EDERİM...

Nurettin TUNÇ

## TABLolar ve ŞEKİLLER

Şekil-1: HBV genomu organizasyonu.

Şekil-2: HBV'nin yaşam d6ng6s6.

Şekil-3: Akut viral hepatit seyrinde serolojik g6stergeler.

Şekil-4: Kronik viral hepatit seyrinde serolojik g6stergeler.

Şekil-5: HBeAg + kronik hepatit B'lilerde değişik son noktalara g6re tek ajanla tedavi sonuçları.

Şekil-6: Biyokimyasal relaps ortalama s6resi.

Şekil-7: Alkol kullanımı ile biyolojik yanıtlı kalma birikimli olasılıklarını g6steren Kaplan-Meier eğrisi.

Şekil-8: Tedavi s6resi ile biyokimyasal yanıtlı kalma s6relerini g6steren Kaplan-Meier eğrisi.

Şekil-9: Viral relaps ortalama s6relerini g6steren Kaplan-Meier eğrisi.

Tablo-1: HBV Genotiplerinin coğrafik dağılımı.

Tablo-2: Kronik hepatit B klinik fazları.

Tablo-3: HBV'nin farklı d6nemlerinde serolojik molek6ler g6stergeler.

Tablo-4: Her 6-12 ayda takip edilmesi gereken kronik hepatit B'li hastalar.

Tablo-5: Kronik hepatit B'de tedavi için değerlendirilmesi gereken hastalar.

Tablo-6: Olgulara ait bazı 6zellikler.

Tablo-7: Olgulara ait bazı 6zellikler.

Tablo-8: Değişkenlerin çeşitli durumlarının ortalama biyokimyasal yanıtlı kalma s6relerine g6re karşılaştırılması.

Tablo-9: Değişkenlerin çeşitli durumlarının ortalama virolojik yanıtlı kalma s6relerine g6re karşılaştırılması.

Tablo-10: Biyokimyasal Relapsa etki eden bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizini g6steren tablo.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü sitopatik olmayan bir DNA virüsüdür, sadece fulminan hepatit değil aynı zamanda karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gibi hastalıklarda neden olur (1,2). Tüm dünyada bireylerin %5'inin hepatit B virusu ile infekte olduğu tahmin edilmekte ve hepatit B virus enfeksiyonunun sürekli olması ile ilişkili yıllık mortalite 1.2 milyon civarındadır (3).

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu hastalığın tedavisindeki hedef siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini engellemektir. Bunun da en iyi bilinen yolu HBV DNA düzeyini azaltmaktır. Adefovir bu amaçla kullanılan bir nükleotid analogudur. Literatürde HBeAg durumu, serum HBV DNA tıresi, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve cinsiyetin adefovire yanıtı; lamivudin direnci durumu, yaş, HBV genotipi ve siroz varlığının adefovire direnç gelişimini etkilediği öne sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı kronik hepatit B virus enfeksiyonu nedeniyle adefovir tedavisi alan biyokimyasal ve virolojik yanıt alınan olgularda relaps gelişimi ve relapsı etkileyen değişkenlerin incelenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### HEPATİT B VİRUSU

HBV, direk kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır. 20.yüzyıl başlarında kızamık ve kabakulak immunproflaksisi yapılanlarda salgınlar halinde sarılık görülmüştür (4,5). 1965 yılında Blumberg avustralya antijeni adını verdiği hepatit B yüzey antijenini (HBsAg), 1971 yılında Dane elektron mikroskopik incelemesinde dane partikülünü bulmuş, sonraki yıllarda kor antijeni, DNA polimeraz gibi virüs genomu ve proteinleri tanımlanmıştır (6).

#### Virus yapısı ve özellikleri

HBV doku tropizmi olan hepadna virus ailesinden hepatotrop bir DNA virüsüdür (7,8). Virionda elektron mikroskopisinde üç yapı tanımlanmıştır, 42 nm çapında infeksiyöz dane partikülü, 22 nm çapında sferik patikül ve 22 nm büyüklüğünde filamentöz patiküller (9). DNA viruslerinden en küçüğü olan HBV zarflı olup kısmen çift iplikli çembersel DNA'dan oluşur. DNA virusu olmasına rağmen revers transkriptaz enzimini kodlar ve bu enzim ile RNA aracı üzerinden replikasyona uğrar. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minimikrozom şeklinde bulunan kuvalent bağlı çembersel DNA (cccDNA) denilen replikasyon ve transkripsiyon aracı molekülüne dayanan replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, ısı, donma, düşük pH ve çözmeye oldukça dirençlidir, buda dezenfektanlara direnci sağladığı gibi kişiden kişiye bulaşmanın etkinliğini sağlar (7,10).

#### HBV genomu

HBV kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA'ya sahiptir ve 42 nm büyüklüğündeki bu genomun tümü 3200 nükleotitten oluşan uzun (L veya negatif) ve kısa (S veya pozitif) iki DNA sarmalı içermektedir. HBV genomu 4 açık okuma bölgesi (open reading frame=ORF) içermektedir (pre-S/S, pre-C/C, P ve X). Şekil-1'de HBV genomunun organizasyonu görülmektedir. S geni pre S1, preS2 ve S bölgeleri olmak üzere üç farklı başlangıç kodonuna sahiptir. C geninde ise, iki farklı başlangıç kodonu, preC ve C bölgeleri bulunmaktadır. PreC ve C genleri HBeAg'nin, C geni ise HBcAg'nin sentezlenmesini sağlar. P geni revers

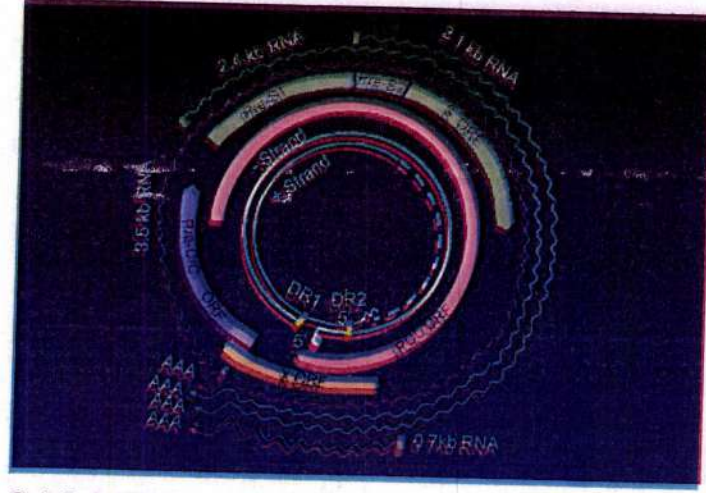
Genotiplerin coğrafik dağılımı Tablo-1'de görülmektedir (17). Türkiye'de yapılan bir çalışmada akut hepatit B'ye neden olan etkenlerin tümünün genotip D olduğu gösterilmiştir (18).

Viral genotip farklılıklarının HBV infeksiyonunun doğal gidişini ve antiviral tedavi yanıtını etkileyebileceğine dair veriler vardır. Genotip C'de karaciğer hastalığının aktivitesi ve siroza ilerleme riski genotip B'den fazladır. Spontan HBeAg serokonversyonu genotip B de genotip C'den fazladır (19,20).

Tip	Coğrafik Dağılım
A	ABD, Kuzey Avrupa, Orta Afrika, Güney Afrika, Venezuela
B	Çin, Endonezya, Vietnam, Tayvan, Güneydoğu Asya
C	Kore, Çin, Japonya, Polinezya, Tibet, Vietnam, Doğu Asya
D	Afrika, Akdeniz bölgesi, Hindistan, Tunus, Doğu Avrupa
E	Batı ve Orta Afrika
F	Fransa, Alaska, Brezilya, Kolombiya, Amerika Yerlileri, Venezuela
G	Fransa, ABD
H	Latin Amerka Kuzeyi, Orta Amerika ve Meksika

Tablo-1. Genotiplerin coğrafik dağılımı (17).

transkriptaz aktivitesine sahip DNA polimeraz enzimini, X geni ise transaktivasyon proteini olan x proteinin sentezler (11).



Şekil-1. HBV genom organizasyonu ve sentezlenen RNA (12).

HBV zarf proteinleri, küçük, orta ve büyük yüzey antijenleri olmak üzere protein ve glikoprotein yapısında proteinlerdir. Bunlar küçük olan HBs antijeni (SHBs Ag), orta HBs antijeni (MHBs Ag) ve büyük HBs antijeni (LHBs Ag)'dir. İnfeksiyöz dane partikülünün yapısında her üç bileşende yer alır. L ve M proteinleri daha az oranda virüs zarfının yapısında bulunurken S bileşeni virüs zarfındaki ana proteindir. HBV yüzey antijenleri non-infektif filamentöz ve sferik yüzey antijenleri partiküllerinde yapısını oluşturur. Sferik ve filamentöz partiküllerin antikoru ile oluşturdukları komplekslerin HBV ile infekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (7,8,13).

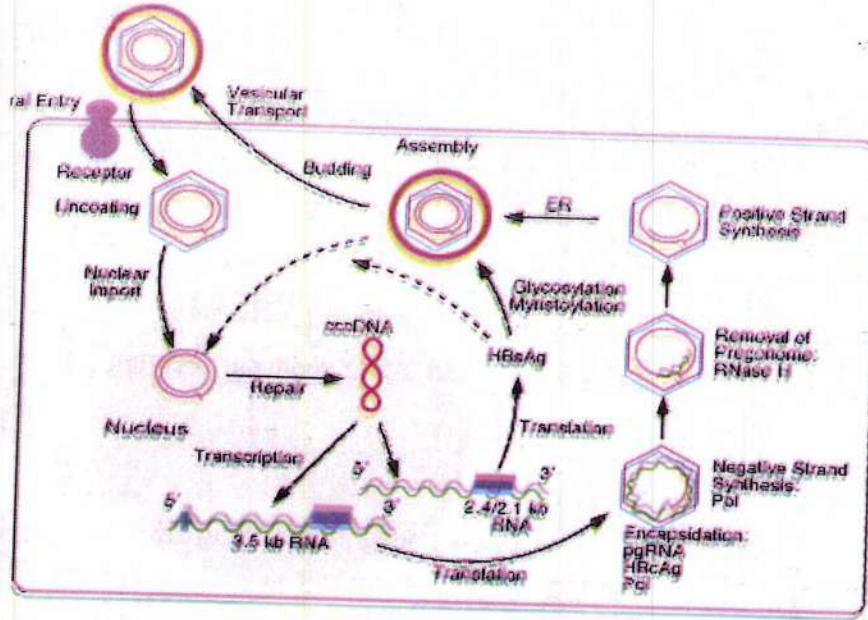
#### HBV genotip ve serotipleri

HBV'nin tüm genom dizisinin % 8'inde veya S geninin % 4'ünde farklılık taşıyan varyantlar genotip olarak adlandırılmaktadır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye kadar sekiz ana genotip oluşturmaktadır. Bunun yanında HBs antijenindeki yapısal farklılıklarına göre "a" ortak determinantı taşıyan dokuz grup HBV serotipi incelenmektedir. Genotip ve serotipler birbirleri ile tam olarak örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virusun coğrafik dağılımı ile genotiplerin serotiplere göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarda genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Farklı genotiplerle koenfeksiyon olabileceği gibi genotipler arası rekombinasyonlarda olabileceği ispatlanmıştır (14,15,16).

### HBV yaşam döngüsü

HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. LHBs'nin amino terminalinde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi üstlenen epitoplari içerdığı saptanmıştır. HBV'nin organ ve doku özgülüğünün belirlenmesinde hücreye tutunmayı sağlayan bölgeler dışındaki pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteinin pre-S1 tutunma bölgesi ile olan benzerliği nedeniyle tutunmada rol aldığı olasılığını akla getirmektedir. Her ne kadar pre-S1 tutunmada ana epitoplari taşıyada ikinci bir epitopun tutunmada rol aldığı saptanmıştır. Tutunma sonrasında virüs zarfı ile hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve viral nükleokapsid stoplazma'ya salınır. Kapsid'in parçalanmasıyla viral genomik DNA ve polimeraz hücre çekirdeğine taşınır (8,21,22,23).

HBV, negatif ve pozitif iplikli çembersel DNA olmak üzere iki tip DNA taşır. Replikasyon döngüsünün başlamasıyla bu iki DNA'da cccDNA'ya dönüştürülür. Replikasyon'un en önemli aşaması olan bu aşama hepatosit'e virüs inokülasyonundan sonra 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA HBV'nin hepatosit'te dirençliliği ve sürekliliği ile ilgili moleküldür ve antiviral tedavi sonrası izlenen reaktivasyon'dan da sorumludur. cccDNA, viral DNA'nın nükleer membran'dan çekirdeğe ulaşmasıyla hücresel RNA polimerazlar tarafından viral transkripsyon başlamasıyla sentezlenir. Viral RNA'lardan virüse ait proteinler; nükleokapsid proteini veya HBcAg, HBeAg ve viral polimeraz, zarf proteinleri, X proteinleri sentezlenir. Viral RNA ayrıca viral genomik DNA için kalıp olan pre genomik RNA olarakta işleme alınır. Viral genomik DNA sentezi için RT pre genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve böylece nükleokapsid içinde viral DNA sentezi başlar. Burda viral RT'nin kendisi DNA sentezini başlatır. Kısmi çift iplikli DNA oluştuğunda nükleokapsid partikülleri Endoplazmik Retikulum'a zarf yapılarını kazanmak üzere geçerek olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsid'lerden bir kısmı cccDNA kopya havuzunu arttırmak için hücre çekirdeğine dönebilmektedir. Üç zarf proteinini içeren partiküller Endoplazmik Retikulum'dan Golgi aparatına tomurcuklanır, bu esnada olgunlaşan virionlar kan dolaşımına salınır (15). Şekil-2'de HBVnin replikasyon ve yaşam döngüsü gösterilmektedir (24).



Şekil-2. HBV yaşam döngüsü (24).

### HBV yapısal proteinleri

**Yüzey proteinleri:** S geni tarafından kodlanan yüzey proteinleri hem dane partikül'ünün yüzeyinde hem infekte hastaların karaciğer ve serumunda sferik ve flamentöz partiküllerin yapısında bulunur (25,26).

S geni üzerindeki başlangıç kodon'una göre üç farklı yüzey proteini sentezlenir. Okuma işlemi S genindeki ilk kodon'dan başlarsa pre-S1, preS2 ve S bölgelerinin tümü okunur ve büyük yüzey proteini (LHBs) oluşur. L proteininin konak hücreye bağlanmada etkili olduğu ve hepatosit'te hasara yol açarak hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (27). Okuma ikinci kodon'dan başlarsa pre-S2 ve S bölgelerinin ürünü orta büyüklükte M (MHBs) proteini oluşur. Replikasyon olmadığında HBsAg içinde yer almaz, bu nedenle pre-S2 antijen varlığı viral replikasyon varlığı olarak kabul edilir (28). Okuma işlemi sadece S bölgesini içerirse küçük zarf proteini olan S (SHBs) proteini sentezlenir. HBs antijeninin büyük kısmını oluşturan SHBs zarf'ın majör proteini olarak bilinir ve B lenfositler için epitopik bölgeye sahiptir (28,29). Sadece S proteinleri bulunan HBs ag den saflaştırılmış aşılarda HBV'ye karşı etkin koruma sağlar (30).

**Kor proteinleri:** HBV genomunda C geni pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Pre-C bölgesi HBeAg üretiminden sorumlu olup, C bölgesi HBcAg sentezler (25,29). HBV ile infekte hasta hepatosit'lerinde gösterilebilen HBcAg sıklıkla intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda stoplazma'da da yaygın olarak saptanabilir (25,28,31).

**P proteini:** P geni HBV'nin en uzun genidir ve p proteinini kodlar. P proteini; revers transkriptaz, endonükleaz ve hem DNA hem RNA bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir (29,32).

**X proteini:** X geni HBV genomundaki en küçük gen bölgesidir. Sentezlediği HBxAg'nin viral döngüdeki rolü henüz bilinmemektedir (26,33,34). HBxAg'nin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol alabileceği ve serumda erken saptanan anti-HBx antikörlerinin hepatosellüler karsinom erken tanısında yararlı olabileceği öne sürülmüştür (35,36).

### HBV epidemiyolojisi

**Bulaşma yolları:** HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır.

1-Perkütan bulaş: İnfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal veya kütanöz temasıyla bulaş olur. Çağul transfüzyon yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu alanlar ve sağlık çalışanları risk grubunu oluşturur (37).

2-Cinsel temas: Homoseksüeller ve çok eşliler risk grubudur (37).

3-Perinatal-Vertikal bulaş: İnfekte anneden yenidoğana bulaş, HBeAg pozitif anneden doğan çocukların % 70-90'ı infekte olur, bunların % 90'ı kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğan çocukların % 10-40'ı infekte olur ve bunlarında % 40-70'i kronikleşir. Anne sütünde de HBsAg tespit edilmiştir, ancak bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (37,38).

4-Horizontal bulaş: İnfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile bulama. Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvısında serumdaki kadar viral yük vardır. Tükrük ve semendeki viral yük serumdakinden daha düşüktür ancak tükrük

ve semende sürekli infeksiyöz virionlar bulunur. Endemik bölgelerde cilt çatlakları ve mukozal membranlardan geçiş çocuklarda infeksiyon'a neden olabilir (37,38,39).

HBV infeksiyon'unun dünyadaki dağılımı coğrafik bölgelere göre düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği, infeksiyon'un alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önüne alınarak bu ayırım yapılmıştır. HBsAg pozitif olma sıklığı dünya genelinde % 0.1-20 arasındadır (37,40). HBV infeksiyon'u açısından kırsal kesimde yaşayanlar daha fazla risk altındadır (41).

Düşük endemisite bölgelerinde (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda) HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0.1-2'dir. İnfeksiyon genelde yetişkin çağda alınır. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur (37,39).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitiflik prevalansı % 2-5 oranındadır. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ve horizontaldir (42).

Yüksek endemisite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitiflik prevalansı % 5-20 oranındadır ve yetişkinlerin % 70'ten fazlası infeksiyon'a karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal yollar ana bulaş yollarıdır (42).

HBV hepatosellüler karsinomun % 60-80 nedenidir. Konik HBV olanlar 100 kat daha fazla oranda hepatosellüler karsinoma yakalanırlar. İnfeksiyon'un alınması ile hepatosellüler karsinom gelişmesi arasında geçen zaman ortalama 30 yıldır. Hepatosellüler karsinom insidansı coğrafik bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (42).

Dünya sağlık örgütü 1992'de tüm yenidoğanların aşılmasını önermesiyle dünyada HBV aşısı rutin aşılama programına alındı (43). Böylece yenidoğan, infant ve adölesanlarda infeksiyon sıklığı azalmıştır.

Türkiye'de toplum genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği bölgeden bölgeye farklı olmakla beraber % 1.7-21 arasında değişmektedir. HBsAg pozitifliği anlamlı olarak erkeklerde daha fazladır (42). Bununla birlikte ülkemizdeki en önemli bulaş yolu

horizontaldir (37,44). Kronik HBV infeksiyon'lu olan hastalarda ülkemizdeki baskın genotip genotip D'dir (45).

### **HBV patogenezi**

Kronik HBV infeksiyon'unda meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immun sistem ve HBV ile infekte hepatosit'lerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon-alfa, beta, gama, TNF alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesine katkı sağlarken, sitotoksik T lenfositlerince infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesinde hemde süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (44).

Hücresele immun yanıtı sağlayan sitotoksik T lenfosit yanıtının düşük düzeyde, yetersiz veya gelişmemiş (yenidoğan) olması kronik HBV infeksiyon'u gelişmesinde etkilidir (15).

### **HBV MUTANLARI VE MUTASYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ**

HBV yüksek düzeyde virion yapım ve yıkımı ile karakterizedir, bu özelliği revers transkriptaz enziminin onarım özelliğinin olmamasıyla bir araya geldiğinde replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak infekte kişide virüs popülasyonu genetik olarak birbirinden farklı ama yakın özellikler taşıyan varyantların kombinasyonu olarak izlenir. İnfekte konakta herhangi bir mutasyonu taşıyan virusler, aşılama, antiviral tedavisi gibi etkenlerle normal virüslerin azalmasıyla baskın hale gelirler (15).

**Bazal kor promoter/prekor ve kor bölge mutasyonları:** HBeAg'nin olmaması veya düşük düzeyde olması ile ilişkili iki önemli mutasyon saptanmıştır. Birincisi, pre-kor bölgesinde stop kodonu oluşmasıdır. Stop kodonu oluşması ile HBeAg sentezlenmesi durmakta ancak HBcAg üretimi ve HBV replikasyonu devam etmektedir (15).

Diğer bir mutasyon grubu olan bazal kor promoter bölgesi mutasyonları meydana gelmesi HBe antijeninde azalmaya ve viral yükte artışa yol açmaktadır (15).

Kor bölgesi proteinleri pre-genomik RNA bağlanma bölgesini, ek olarak B ve sitotoksik T lenfositlerin epitoplarnında içermektedir. Kor bölgesinde bu epitoplarda mutasyon

taşıyan virüsler, kronik HBV ile infekte hepatosit'lerin sitotoksik T lenfositler tarafından temizlenmesi aşamasında korunurlar. Kor geninde izlenen mutasyon oranları, pre-kor stop kodonunun varlığı, HBe antijeni sentezi ve karaciğer hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir (15,46).

**X bölgesi mutasyonları:** X proteininin sentezi ve özellikleri, bazal kor promoter bölge mutasyonlarından etkilenmektedir. Bu bölge mutasyonları x geninde de değişikliklere neden olmakta sonuçta HBx antijeni transaktivasyon aktivitesi kazanamamaktadır (46).

**Zarf bölge mutasyonları:** Pre-S bölgesi HBV'nin en yüksek heterojenite gösteren bölgesidir. Pre-S2 proteinlerini sentezleyemeyen virüsler özellikle asemptomatik taşıyıcılarda görülmektedir. Pre-S2, pol (polimeraz) proteini bağlayıcı bölgesiyle çakışmakta bu nedenle pre-S2 bölge mutasyonlarında polimeraz enzim aktivitesinde önemli değişikliklere sebep olmaktadır (46).

Günümüzde uygulanan pek çok HBV aşısı HBs antijeni taşımakta ve yüzey antijeni yapısında yerleşen majör hidrofobik bölgeye karşı immun yanıt oluşumuna neden olarak koruyucu bağışıklık oluşturmaktadır. Bu bölge mutasyonları aşı başarısızlığına neden olmaktadır (47).

**Polimeraz bölge mutasyonları:** Nükleotid/nükleozit analoglarının kronik hepatit B tedavisinde kullanılması ile pol geninde mutasyon taşıyan virüslerin ortaya çıkması ve çoğalması bu ilaçların etkinliğinde azalmaya yol açmıştır. Etkinlikte oluşan bu azalma pol geni mutasyonunun önemini ortaya çıkarmıştır. Lamivudin, Adefovir dipivoxil, entekavir gibi anti viral ilaç dirençleri bu şekilde gelişmektedir (15).

## **KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA KLİNİK**

HBV alınmasından sonra HBsAg, HBeAg ve yüksek titrede HBV DNA pozitifliğinin altı aydan uzun sürmesi kronik HBV infeksiyon'una gidişi gösterir (48). Karaciğerde hepatosit'lerin ölümüne eşlik eden inflamasyonun varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir (49). Çoğu vaka akut infeksiyon'u asemptomatik geçirdiğinden kronik hepatit B'li hastaların ancak % 40-50'sinde sarılık hikayesi vardır (50).

HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, virüsün başlıca bulaşma yaşına göre değişir. HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı enfeksiyonu yenidoğan döneminde perinatal yolla kazanmış olgularda % 90 (51), bir-beş yaş arası çocuklarda horizontal yolla enfekte olanlarda % 20-50 (52,53) ve erişkin dönemde infeksiyon kapınlarda % 5-10 kadardır (54). Ayrıca erkek cinsiyette, immun yetersizliği olan hastalar, hemodiyaliz hastaları, homoseksüeller, hemofili hastaları ve down sendromlularında kronikleşme oranı daha yüksektir (55,56).

Kronik hepatit B infeksiyonunda üç klinik faz tanımlanmıştır (57).

1-İmmun tolerans fazı

2-İmmun aktif faz (immün klirens fazı)

3-İnaktif hepatit B fazı (inaktif faz)

İmmun tolerans fazında klinik ve patolojik değişiklikler az olmasına karşın HBV replikasyonu yüksek orandadır. Bu fazda virüsle enfekte hepatosit'e karşı immün yanıt yeterli olmadığından yüksek miktarda viral replikasyon olmakta ancak karaciğer hasarı oluşmadığından ALT yükselmemektedir. Bu fazda ALT normal, HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek titrede pozitif ve karaciğer biyopsisi normaldir (49,58). Perinatal kazanılmış infeksiyonda immün tolerans fazı 10-40 yıl devam edebilirken çocukluk veya erişkinlikte kazanılmış HBV infeksiyonunda bu dönem çok kısa sürer veya hiç görülmez (49).

İmmün klirens fazında HBV'ye karşı konağın immün yanıt geliştirmesiyle ALT yükselmesi ve karaciğerde inflamasyon oluşur. Virüsle enfekte hepatosit'ler immün sistem tarafından temizlenir (59,60). Karaciğer hasarı ve ALT yükselmesi sonucu hepatik dekompanasyon gelişebilir. İmmün yanıtın şiddeti arttıkça transaminaz yüksekliğinin ve karaciğer hasarının şiddetinin arttığı söylenebilir (61,62).

İmmün klirens fazının devamında HBeAg serokonversyonu (HBeAg kaybı ve/veya anti HBe oluşması) ve HBV DNA kaybı görülür. HBeAg serokonversyonu olanların %85'inde klinik remisyon (inaktif infeksiyon) gelişmektedir (63,64). Bu fazda pre-kor bölge mutasyonu gelişmesi durumunda HBeAg kaybolur ancak viral replikasyon devam ettiği için HBV DNA düzeyi yükselmeye devam eder (bu dönemde gelişen serokonversyon ile karıştırılmamalı). ALT yükselmesinde eşlik etmesiyle HBeAg negatif kronik hepatit B olarak tanımlanır (49). Tablo-2'de kronik hepatit B'nin klinik fazları görülmektedir (57).

Faz	HBeAg/anti-HBe durumu	HBV DNA	ALT düzeyi	karaciğer Biyopsi	Tedavi endikasyonu
İmmun Tolerans	HBeAg+	>20.000IU/ml	Normal	Normal veya minimal aktivite	Hayır
İmmun klirens	HBeAg+veya anti-HBe+	>2.000 IU/mL	yüksek	Aktif inflamasyon	Evet
Inaktif faz	HBeAg negatif/anti-HBe+	<2.000 IU/mL	Normal	Normal veya minimal aktivite	Hayır

Tablo-2. Kronik hepatit B klinik fazları (57).

İmmun klirens fazının süresi ve hepatit alevlenme sıklığı ile siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesi arasında ilişki mevcuttur. Hepatit alevlenme sıklığı arttıkça siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski artmaktadır (65).

Kronik hepatit B hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, epigastrik ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler olabilir. Anksiyete başta olmak üzere endişe hali, yoğunlaşmada zorluk, uyku bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği mental ve genel sağlık skorlarında normal insanlara kıyasla düşmelere neden olduğu gösterilmiştir. İleri evre karaciğer hastalıklarında saptanan sarılık, örümcek nevüs, splenomegali ve asit gibi bulgularda saptanabilir (49).

Zarf proteinleri olan sferik ve flamentöz partiküller ile konak antikorları ile oluşan İmmun kompleksler nedeniyle karaciğer dışı organların tutulmasına bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji oluşabilir (49).

Kronik hepatit B infeksiyon'unun prognoz'unu belirleyen bazı faktörler tanımlanmıştır. Siroz'a gidişi etkileyen kötü prognostik faktörler, infekte kişilerin ileri yaşta olması ( $E>40, K>50$ ), genotip C ile infekte olması, yüksek HBV DNA replikasyonu olması, alkol alışkanlığı, HCV, HIV veya HDV ile ko-infeksiyon olarak sayılmaktadır. Hepatosellüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise, erkek cinsiyet, ailede hepatosellüler karsinom hikayesi, ileri yaş, anti-HBe kaybı ile HBeAg yeniden oluşması, siroz varlığı, genotip C ile infeksiyon, kor promoter bölge mutasyonu ve HCV ile ko-infeksiyon varlığı sayılabilir. Sigara kullanımı ve karsinojen olan aflatoksin gibi çevresel faktörlerde kötü prognoza katkı sağlarlar (66).

Kronik hepatit B'li olgularda hastalığın aktivite belirtileri olan aminotransferaz yüksekliği, viral replikasyon göstergesi olan yüksek HBV DNA saptanması hastalık progresyonunu gösterir. Hepatit'in progresyonu siroz, portal hipertansyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Progresyon gösteren kronik hepatit B olgularının % 15-20'si beş yıl içinde siroza ilerleme, sirozlu hastalarında % 20'sinde hepatosellüler karsinom gelişir (49).

### **HBV İNFEKSYONUNDA TANI YÖNTEMLERİ**

Günümüzde HBV tanısında kullanılan serolojik ve moleküler tanı yöntemleri akut infeksiyon'un erken tanısı, akut ve kronik infeksiyon'un birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının tespit edilmesinde kullanılmaktadırlar. Serolojik yöntemlerden ayrı olarak Moleküler tanı yöntemleri serolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanı konulmasında, değişik HBV serolojileri varlığında antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin takibinde, mutasyona uğramış HBV mutantlarının araştırılmasında ve hepatosellüler karsinom oluşum mekanizmasının araştırılmasında yararlanılmaktadır (11,67).

**HBsAg/anti-HBs:** Akut HBV infeksiyon'unda ilk saptanan antijen HBsAg'dir. Semptomların ortaya çıkmasından üç-beş hafta önce serumda saptanabilir düzeydedir. Semptomlar ortaya çıktığı dönemde kan düzeyi pik yapar ve iki-altı ay içinde azalarak kaybolur. HBs Ag kaybolduktan bir süre sonra koruyucu antikoru olan anti-HBs ortaya çıkar. Anti-HBs genellikle serumda hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır. Akut HBV infeksiyon'u seyrinde pencere dönemi diye adlandırılan dönem HBsAg'nin kaybolduğu ve henüz anti-HBs'nin oluşmadığı dönemdir. Akut HBV infeksiyon'undan sonra anti-HBs oluşması iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Kronik HBV infeksiyon'unda genellikle anti-HBs negatiftir. Anti-HBs hepatit B aşılması sonrasında oluşur. Hepatit B immunglobulin verilmesiyle, kan transfüzyonuyla ve anneden bebeğe pasif olarakta aktarılabilmektedir, Ancak pasif olarak aktarılan bu antikorlar birkaç ay gibi kısa bir sürede kaybolurlar (68). HBsAg'nin altı aydan uzun süre kanda saptanması kronikleşmeyi gösterir. Kanda HBsAg pozitif saptanması iki klinik durumu, akut infeksiyon veya kronik infeksiyonu düşündürür. Aşılama sonrası kısa bir süre için olsa da kanda HBsAg saptanabilir (68).

**HBeAg/anti-HBe:** Akut infeksiyon seyrinde HBsAg ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den öncede kaybolmaktadır. Serumda HBeAg saptanması, bulaşıcılık, infektivite aktif replikasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. HBeAg serumda kaybolmasından sonra anti-HBe antikorları oluşur. Hastaların bir kısmında HBeAg ve anti-HBe çok kısa bir süre aynı anda bulunabilir. Anti-HBe pozitifleşmesi viral replikasyonun azaldığı ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiği anlamına gelmektedir. Ancak pre-kor bölge mutasyonu oluşması gibi durumlarda anti-HBe varlığına rağmen viral replikasyon devam etmektedir. Bir diğer farklı durumda HBeAg pozitif olmasına rağmen aktif viral replikasyonun olmaması durumudur (68). HBeag üç-dört ay'dan uzun süre serumda pozitif saptanması kronikleşmeye gidişi gösterir. Kronik HBV infeksiyon'u seyrinde HBeAg pozitifliğinin sürekli olması ağır karaciğer hastalığı riskini arttırmaktadır (69).

Kronik infeksiyon'da HBeAg pozitif olanların serumlarında, anti-HBe pozitif olanların serumlarına göre daha yüksek konsantrasyonda HBV bulunmaktadır. Bu nedenle HBeAg pozitif olan hastaların cinsel, perkütan veya perinatal yolla HBV'yi bulaştırma ihtimalleri çok daha fazladır. Antiviral ilaç tedavisi ile HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşması hedeflenmektedir (67,70).

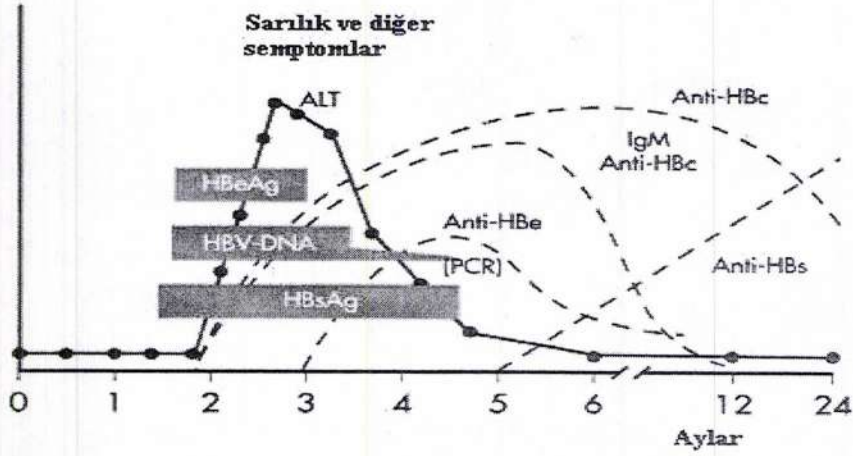
**HbcAg/anti-Hbc:** HBcAg hızlıca antikorlu ile birleştikten serumda tespit etmek zordur. Bu sebeple günümüzde serolojik testlerde anti-HBc antikorlu kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen bir yöntemle HBcAg düzeyi tespit edilebilmektedir ancak günümüzde rutin kullanımda değildir (71). Anti-HBc, HBsAg saptandıktan kısa bir süre sonra ve anti-HBs oluşmadan önce serumda saptanır. İlk saptanan anti-HBc IgM'dir ve enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik yaparak ortalama dört-sekiz ay içinde azalarak kaybolur (HBsAg'den daha uzun süre bazen 12 ay serumda saptanabilir). Anti-HBc IgM'in serumda görülmesinden bir süre sonra anti-HBc IgG ortaya çıkar ve hayat boyu serumda saptanır. Anti-HBc IgM antikorlarının en önemli özelliği akut HBV enfeksiyon'unun pencere döneminde saptanabilen tek serolojik gösterge olmasıdır. Ayrıca kronik hepatit B'nin akut alevlenmeleri sırasında da serumda yükselir ama bu yükselmeler akut enfeksiyon'a göre hafif düzeydedir. Anti-HBc IgG kişinin HBV ile karşılaştığını göstermekle beraber akut mu kronik mi ayırt edememektedir. Tüm serolojik göstergeler negatif olmasına rağmen Anti-HBc IgG antikorlarının tek başına pozitif saptandığı durumlar: Akut HBV enfeksiyon'undan iyileşmiş ancak anti-HBs düzeyi saptanamayacak düzeye inmiş olanlar, HBsAg'nin saptanamayacak düzeyde olduğu kronik enfeksiyon'lular, uzamış pencere dönemi (bu dönem uzayınca anti-HBc IgM antikorları anti-HBc IgG antikorları ile yer değiştirir), yalancı pozitiflik ve kan transfüzyonu sonrası yada anneden antikorların bebeğe pasif olarak aktarılmasıdır (iki-üç ay içinde kaybolur) (68).

Hepatit B infeksiyonunun evresi		HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	HBV-DNA
Akut infeksiyon	Erken Dönem	+	-	+	-	IgM	+
	Pencere dönemi	-	-	-	-	IgM	+/-
	Düzelme dönemi	-	+	-	+	IgG	+/-
Kronik infeksiyon	Replikatif dönem	+	-	+	-	IgG, IgM	>100.000 kopya/MI
	Nonreplikatif/inaktif taşıyıcılık dönemi	+	-	-	+	IgG	<100.000 kopya/mL
	Reaktivasyon	+	-	+/-	-	IgM	>100.000 kopya/mL
	HBeAg (-) kronik infeksiyon (prekor veya kor mutant)	+	-	-	+	IgG	>100.000 kopya/mL

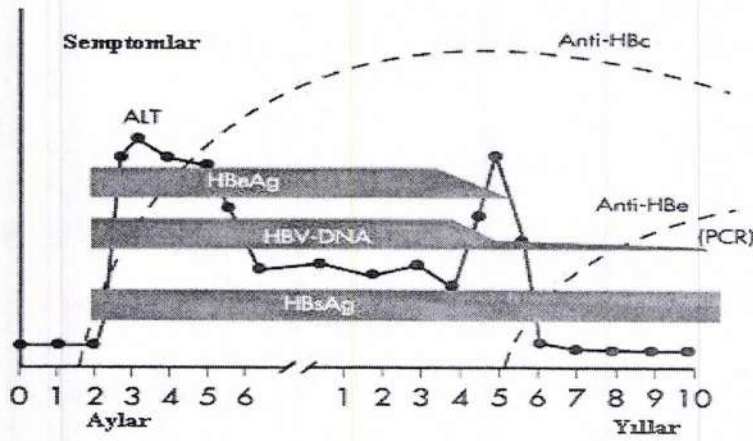
**Tablo-3:** HBV infeksiyon'unun farklı dönemlerinde serolojik ve moleküler göstergeler (68).

### SEROLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Günümüzde kullanılan serolojik yöntemler, HBV S geni tarafından üretilen HBs antijeni, C geni tarafından üretilen HBe ve HBc antijenleri ve bunlara karşı gelişen antikorların varlığını araştırmaktadır. Bu testlerden, akut ve kronik infeksiyon ayırımında, infektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taramasında yararlanılmaktadır (68).



Şekil-3. Akut viral hepatit B seyrinde serolojik göstergeler (72).



Şekil-4. Kronik hepatit B seyrinde serolojik göstergeler (72).

## MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

HBV infeksiyon'unda farklı moleküler tanı yöntemleri kalitatif ve kantitatif yöntemlerle HBV DNA düzeyini ölçmektedir. Moleküler tanı yöntemlerinin en sık kullanım alanları dört başlık altında toplanabilir (68,73).

### -Serolojik tanının yetersiz kaldığı durumlar

- HBsAg negatif HBV infeksiyon'unun tanısında
- HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif HBV infeksiyon'u tanısında (pre-kor mutantlarda görülen durum)
- Anti-HBs pozitif HBV infeksiyon'u tanısında.

ara ile ALT düzeyleri bakılarak takip edilir. ALT düzeyinde artışlar gözlenirse tedavi açısından değerlendirilir (Tablo-4) (76). İmmun aktif fazdaki (HBV DNA artışı, HBV DNA>2.000 iü/ml, ALT artışı E >30 u/l K >19 u/l, HIV, HDV, HCV ko-infeksiyonu) olan hastalar ve 30 yaşından büyük immün tolerans fazındaki hastalar tedavi için değerlendirmeye alınırlar (Tablo-5) (76).

**Table-4.** Öncelikle her 6-12 ay da bir takip edilmesi gereken kronik hepatit B'li hastalar (76).

30 yaşından küçük immün tolerans fazındaki Hastalar	HBeAg pozitif
	ALT ısrarlı normalliği
İnaktif hepatit B fazındaki hastalar	HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif
	Normal ALT
	HBV DNA < 2.000 IU/mL

**Table-5.** Kronik hepatit B Tedavisinde değerlendirilmesi gereken hastalar (76).

18 yaş üzeri hastalar	Yükselmiş HBV DNA
	ALT artışı > 30 U/L erkek, > 19 U/L kadın
	HBV DNA > 2.000 IU/MI
	HIV, HDV veya HCV ile ko-infeksiyon
	30 yaşından büyük immün tolerans fazındaki hastalar

Kronik HBV infeksiyon'u tedavisinde amaç; siroz, hepatosellüler karsinom ve ölüme gidişi önlemektir. Birinci hedef HBV replikasyonunun baskılanması veya durdurulması ile HBV DNA'nın baskılanmasıdır. Bunun yanında ALT düzeyinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanması da hedeflenmektedir. Uzun dönemde siroz, hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların önlenmesi ile yaşam kalitesinde iyileşme ve yaşam süresinde uzama sağlanmaktadır (77,78).

## **KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA KULLANILAN İLAÇLAR**

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılacak ilacın risk yarar profili uygun olmalı, kalıcı etkinlik sağlamalı, toksik etkisi olmamalı veya minimal olmalı, direnç gelişimi minimal olmalıdır (78).

### **-İNTERFERON TEDAVİSİ**

Hepatit B virüs infeksiyon'unun kronikleşmesinde nedeni tam olarak aydınlatılmamış bir immun yetersizlik tablosunun olduğu kabul edilmektedir (79).

İnterferon iki mekanizma ile antiviral etki gösterir. Birincisi immun modülatör etkisi ile HBV ile infekte hepatosite karşı hücrel immun yanıtı artırır. İkincisi direk antiviral etki ile viral DNA sentezini inhibe eder (80).

Yapılan çalışmaların meta analizinde standart interferon üç-altı aylık tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama virolojik yanıt, ortalama HBeAg kaybı ve HBsAg kayıp oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (81). Standart interferon, pegile interferonlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda pegile interferonların daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Günümüzde interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle (pegilasyon) uzamış plazma ömrüne sahip pegile interferonlar kullanılmaktadır. Klasik interferonlardan farklı olarak pegile interferonların haftada bir kez kullanım kolaylığına sahip olmakla birlikte yan etki açısından bir farklılık saptanmamıştır (73,82,83).

Pegile interferonların en sık görülen yan etkileri; üst solunum yollarında grip benzeri yakınmalar, baş ağrısı, yorgunluk, ciltte lokal reaksiyon, iştahsızlık, bulantı, artralji, myalji, kilo kaybı, emosyonel değişiklikler, depresyon ve hematolojik (lökeni, nütropeni, trombositopeni) yan etkilerdir. Bu yan etkiler gelişirse doz ayarlaması yapılır veya gerekirse ilaç kesilir (84).

### **-Tedavi etkinliğinin izlenmesi**

HBV DNA düzeyinin moleküler yöntemle kantitatif olarak ölçülmesi, antiviral tedavinin etkili olup olmadığını, verilen tedavinin süresini ve dozunu belirlememize, gerektiğinde tedavi protokolünü değiştirmemize yardımcı olur (68,73).

### **-Mutant virüsün tanısı**

### **-Antiviral ilaç direncinin saptanması**

HBV ilaç direnç testleri; tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler veya ilaç varlığında HBV'nin hücre içerisinde replikasyonunu direk ölçen fenotipik testler ile yapılabilmektedir. HBV direnç tayininin, serum HBV DNA ve ALT düzeyi yükselmeden önce belirlenebileceği gösterilmiştir. İlaç direnci gelişmesiyle hastalığın aktivitesinde artış olacağından, aktivite gelişmeden ilaç direncinin saptanması klinik açıdan önemlidir (68,73).

## **KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ**

Kronik HBV enfeksiyonunun takibi dikkatli yapılmadığında hastaların üçte birinden fazlasında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişebildiğinden ciddi bir hastalıktır (74). Antiviral tedavi kullanımı ve hepatosellüler karsinom için araştırma enstitülerinin kurulmasıyla morbidite ve mortalitede anlamlı azalmalar sağlanabilir (75).

Tedaviye karar verme üç adımda gerçekleştirilebilir. Birinci adımda, HBV enfeksiyonlu bireyler tanımlanmalıdır, hastaların çoğu ya asemptomatiktir yada hastalıklarının farkında değildirler. Risk taşıyan gruplarda bu amaçla HBsAg, anti-HBs testleri yapılmalıdır. İkinci adımda, bu hastaların kronik enfeksiyonları HBsAg'nin en az altı ay pozitif olması ile gösterilmeli, Kronik enfeksiyon fazı (Tablo-2); karaciğer fonksiyon testleri, HBeAg ve anti-HBe gibi serolojik testler ve HBV DNA ölçümü yapılarak tespit edilmeli. Son adımda, kronik HBV enfeksiyonu olduğu tespit edilen hastalar sağlık hizmeti sunumu konusunda güvence altına alınmalı, yaşam boyu karaciğer fonksiyon testleri, serolojik testler ve HBV DNA düzeyine bakılması sağlanmalıdır. Enfeksiyonun inaktif, reaktif veya unstabil fazına bakılmaksızın her altı ay'da bir bakılması tercih edilebilir (75).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardan immun tolerans (HBeAg pozitif, HBV DNA>20.000 iü/ml, normal ALT) fazındakiler ile inaktif HBsAg taşıyıcıları (HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc pozitif, normal ALT) tedavi edilmeden 6-12 ay

Dekompanse karaciğer sirozu olanlarda ciddi infeksiyon ve hepatit alevlenmesi riskinden dolayı önerilmemektedir. Ayrıca immün süpresif hastalarda kontrendikedir (85).

## **-LAMİVUDİN**

Kronik HBV infeksiyon'u tedavisinde 1998 yılında FDA onayı almış, güvenilirliği ve etkinliği ıspatlanmış bir nükleozid (Sitozin) analogu olan lamivudin, stoplazmada bulunan enzimler vasıtasıyla fosforillenip yeni yapılmakta olan viral DNA'ya bağlanır. Böylece viral DNA sentezi ile replikasyonu sonlandırır (85,86).

Kronik HBV infeksiyon'unda Lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılır. Kronik böbrek yetersizliğinde doz ayarı gerekir (kreatinin klirensi<50 ml/dk olunca) (85,86).

Lamivudinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda HBV DNA düzeyindeki azalma, ALT düzeyindeki normalleşme, HBeAg serokonversyonu ve karaciğer histolojisindeki düzelme anlamlı olarak elde edilmiştir (86,87).

HBeAg pozitif hastalarda yapılan çalışmada bir yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversyonu ve histolojik düzelme anlamlı yüksek değerlerde çıkmış ve HBeAg serokonversyonu tedavi süresiyle orantılı olarak artmıştır (76).

HBeAg negatif hastaların tedavisinde ne kadar süre kullanılacağı net değildir. Yapılan çalışmalar lamivudinin bir yıl kullanımdan sonra hastaların çoğunda HBV DNA'yı baskıladığı, ancak tedavi kesildikten sonra çok yüksek düzeylerde relaps geliştiği görülmüştür. Bu yüzden HBV DNA negatifleşmesi elde edilmesinden sonra altı ay daha lamivudin verilmesi önerilmektedir (76).

Lamivudin ayrıca interferon alfa tedavisine yanıtız hatalarda, kompanse ve dekompanse sirozu olanlarda güvenle kullanılabilir (76).

Kronik HBV tedavisinde tedavi süresi uzadıkça lamivudine karşı direnç gelişme sıklığının artması lamivudin kullanımını sınırlayan en önemli özelliğidir. Lamivudin direnci en sık HBV polimeraz geninin YMDD motifindeki mutasyon (rtM204V/I) sonucu

Adefovir böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla değişmeden atılır. Atılmadan önce metabolize olmaz (103). Adefovire bağlı renal toksisite HBV tedavisindeki düşük dozlarda nadir görülürken HIV tedavisinde kullanıldığı yüksek dozlarda nefrotoksisite gelişir (76). Renal toksisitenin şiddeti ve sıklığı tedavi dozu ve süresi ile ilişkilidir (103). Böbrek yetersizliği olanlarda doz ayarlanmasına gidilmelidir. Kreatinin klirensi 20-49 ml/dk arasında iken günde bir 10 mg, 10-19 ml/dk arasında iken 3 günde bir 10 mg, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda haftada bir gün 10 mg önerilir (76). Orta ve ileri karaciğer yetersizliği olanlarda Adefovir farmakokinetiği ile ilgili belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Adefovir 12-36 saat arası uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez verilebilir.

Adefovir hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik HBV de biyokimyasal, virolojik ve histolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (97,98). Adefovir'le 144 hafta süren uzun dönem tedavide biyokimyasal virolojik ve histolojik cevabın sabit olduğu gösterilmiştir (78). Kronik HBV'li olgularda Adefovirin antiviral etkinliğinin HBV genotipi, HBeAg durumu veya ırktan etkilenmediği gösterilmiştir (104). Bu çalışmada 96. haftaya kadar hiçbir hastada Adefovire direnç gözlenmezken, 96. haftadan sonra sadece 1 hastada direnç saptanmıştır (105).

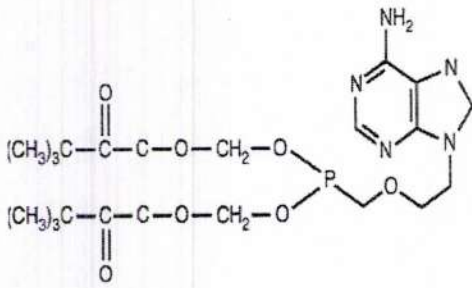
Kompanse HBeAg negatif kronik HBV li hastaların plasebo kontrollü 48 haftalık tedavi sonrası Adefovir alan hastalarda histolojik, virolojik ve biyokimyasal iyileşme anlamlı olarak daha iyi iken yan etki profili plaseboya benzer bulunmuştur. Bu süreç dahilinde adefovire direnç gelişmemiştir (98). Lamuvidin dirençli Kronik HBV'li hastalarda devam eden Lamuvidin tedavisine Adefovir eklenmesiyle veya Adefovir ile değiştirilmesiyle hastalarda virolojik ve biyokimyasal iyileşme olduğu görülmüştür (106-109).

HBeAg pozitif lamivudine dirençli kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada; lamivudine adefovir eklenmesi ile adefovir monoterapisine geçilen grup arasında ortalama HBV DNA düzeyinde düşme, ALT normalleşme oranları ve HBeAg kaybı oranları benzer bulunmuştur (110). Buna bağlı olarak lamivudine direnç gelişen hastalarda tek başına adefovir tedavisin yeterli olduğu ve lamivudine devam etmenin bir faydası olmadığı ileri sürülmüştür (110,111).

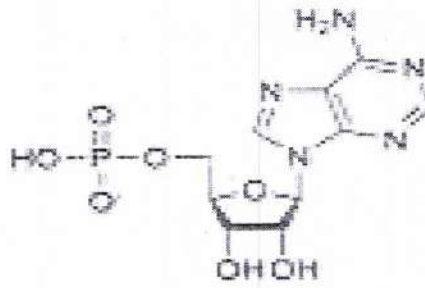
Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli olgularda etkilidir. Etkinliği lamivudine kıyasla daha az olmakla beraber direnç gelişimi lamivudinden daha azdır ve daha geç gelişir. Adefovire direnç, HBV DNA polimerazının D domaininin 236. kodonunda N236T ve B domaininin 181. kodonunda A181V mutasyonu gelişmesiyle ilgilidir (76,112).

Adefovir lamivudine dirençli kronik HBV enfeksiyon'lu karaciğer transplantasyonlu hastalarda, dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda ve HIV ko-enfeksiyonlularda etkili olduğu ispatlanmıştır (99,113).

Adefovire direnç gelişimi nadirdir (106). Ancak adefovir tedavisi kesildikten sonra yüksek oranda relaps geliştiğini gösteren çalışmaların varlığı nedeniyle tedavinin ne kadar süreceği konusu net değildir (78,128-130).



Adefovir dipivoksil



Adenozin monofosfat

## -ENTEKAVİR

Sedece HBV'ye etkili asiklik guanozin derivativesidir. Başlangıç çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmalar, histolojik ve biyokimyasal özelliklerde iyileşmeye ve yüksek oranda HBV DNA süpresyonuna mükemmel etkili olduğunu göstermiştir (114,115). HBeAg ve HBsAg klirensi diğer nükleozid analogları ile aynıydı. Entekavire antiviral direnç tedavinin bir ve ikinci yılında % 1'den daha az ortaya çıktı (116). Buna karşıt olarak daha önceden lamivudin direnci olanlarda ya entekavir direnci veya hafif yanıt oranları raporlandı (117). Entekavire dirençli HBV türleri adefovire duyarlıdır. Başlangıç raporları HBeAg

gelişmektedir (88). Bu mutasyonun sıklığı her geçen yıl artarak dört yılın sonunda % 67'lere kadar ulaştığı görülmüştür (89).

HBV polimeraz geninde YMDD mutasyonu gelişmesi ile lamivudin'e klinik ve virolojik yanıt azalır (90). Lamivudin direnci hepatit progresyonunda artış, siroz gelişimi, sirozlularda dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom gelişmesi gibi klinik kötüleşmeyi arttırır (91,92). Bu amaçla klinik kötüleşme olmadan belirli aralıklarla lamivudin direnç testi yapılması önerilmektedir(76). Yapılan çalışmalarda HBV DNA'nın ölçülebilir düzeye gelmesi YMDD mutasyonunun ön habercisi olduğu gösterilmiştir (93).

YMDD mutasyonu ile ilişkili olabilecek faktörler: tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, vücut kitle indeksi, başlangıç ALT düzeyi, başlangıç virolojik yanıtının yetersiz oluşu olarak bulunmuştur (94).

Lamivudin tedavisi genellikle çok iyi tolere edilir, yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi rapor edilmemiştir (76). Laktik asidoz ve pankreatit nadirde olsa ilaca bağlı görülebilmektedir (85,86).

### **-ADEFOVİR DİPİVOXİL**

Adefovir dipivoxil adefovirin oral alınabilen bir ön ilacıdır (95). Antiretroviral reverse transkriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoxil oral alındıktan sonra gastrointestinal sistemde absorpsiyon süresince ve sonrasında hızlı bir şekilde spesifik olmayan esterazlarla enzimatik hidrolize uğrar ve adefovir oluşur. Hücre içinde fosforilasyon reaksiyonlarına uğrayarak aktif molekül olan adefovir difosfata dönüştürülür. 10 mg/gün tek doz olarak alındığında maximum plazma konsantrasyonuna ortalama 45-100 dk sonra ulaşır. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %60 olup plazma farmakokinetiği yemeklerden etkilenmez (96).

Adefovir dipivoxil 2002 yılında FDA onayı almış Lamuvidin'e dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir adenin dinükleotid analogudur (97-99). Aynı zamanda diğer Hepadnaviruslar, retroviruslar ve Herpes virüslerine karşı etkinliği gösterilmiştir (100). Bununla beraber Lamuvidin, Emtrisitabin, Fansiklovir ve anti-HBV Immünglobuline direnci olduğu bilinen tüm HBV virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (101,102).

pozitif ve HBeAg negatif her iki hasta grubunda da iki yıllık entekavir tedavisi ile hastaların % 85'inden fazlasında saptanamayacak düzeyde HBV DNA düzeyi elde edilmiştir (118).

### **-EMTRİCİTABİNE (L-fluorocytidine)**

Etki gücü ve direnç paterni lamivudine benzeyen bir L-nükleozid analogudur. Randomize kontrollü çalışmalarda emtricitabine 200 mg/gün dozunda 52 haftalık tedavisi ile HBV DNA saptanamayacak düzeyde saptanan hasta oranları HBeAg pozitif olanlarda % 39 iken HBeAg negatiflerde % 79 idi (karşılaştırıldığında plasebo alıcılarında % 2 idi) (119). Direnç oranları HBeAg pozitiflerde % 17 iken HBeAg negatiflerde % 3'tü ve direnç paterni lamivudine benzerdi. Bu nedenle emtricitabine ve lamivudinin direnç paternleri ve yanıt oranlarının ikisinde benzerdir (118).

### **-TELBİVUDİN (L-deoxythymidine)**

Hücre kültürü ve hayvan modellerinde HBV'ye güçlü etkili bir L-nükleozid analogudur. Faz II çalışmalarında telbivudin tedavisi HBV DNA'da 5.8-6.5 log<sub>10</sub> düzeyinde düşme sağladı (120,121). Devam eden çok merkezli büyük çalışmalarda telbivudin tedavisi ile HBeAg kayıp oranları lamivudin ile karşılaştırıldığında benzerdi (%26 ya karşı%23), fakat telbivudin ile daha yüksek oranda HBV DNA kaybı oldu (%60-%40) (122). Telbivudine direnç oranları lamivudinden daha düşüktü ve sadece rtM204I mutasyonu olmaksızın rtM204V/rtL180M saptandı. Bu nedenle telbivudin lamivudinden daha düşük direnç oranları ve güçlendirilmiş etkili olması olasıdır, fakat direnç oranları kabul edilmiş diğer tedavilerden oldukça yüksektir (118).

### **-TENOFVİR DİSOPROXİL FUMARATE**

HBV ve HIV'in ikisine in vivo ve in vitro güçlü etkili bir asiklik adenin nükleotid analogudur (123). Tenofovir HIV enfeksiyonunda kullanılmak için lisans aldı ve HIV/HBV co-infeksiyonlu hastalarda yaygın olarak değerlendirildi (124-126). Tenofovir adefovirden daha güçlü ve lamivudine dirençli HBV türlerine etkili bir ajan gibi görünmektedir. Lamivudin direnci olmaksızın HIV ko-infeksiyonu ve HBeAg pozitif kronik hepatit B topluluklarında küçük karşılaştırmalı çalışmalar sürmektedir. Tenofovir, lamivudine dirençli ve adefovire yanıt yetersizliği olanlarda kurtarıcı olabilir (127). Bu sonuçlar tenofovirin

## GEREÇ VE YÖNTEM

### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

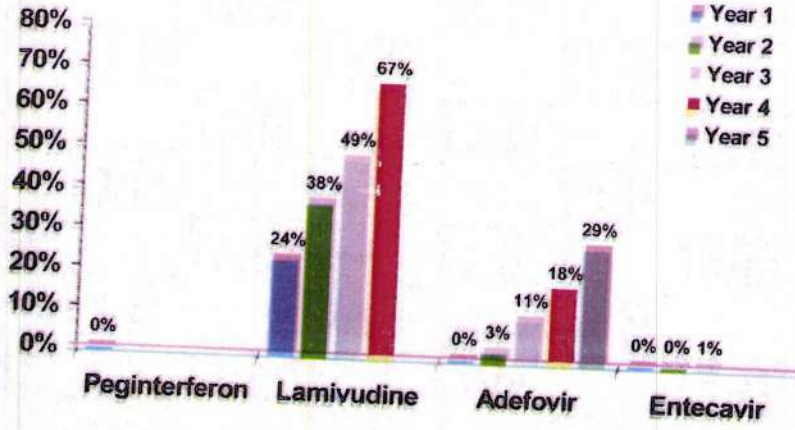
Bu çalışmada Ocak 2004 ile Eylül 2008 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HBV enfeksiyon'u nedeniyle tek başına adefovir tedavisi almış ve tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiş 29 olgunun dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu olgulardan HBV DNA pozitifliği ile birlikte serum ALT düzeyi son altı ayda en az iki defa normalin üst sınırından iki kat veya daha fazla yüksek olan olgular adefovir tedavisine uygun olan olgular olarak kabul edildi. Adefovir olgulara 10 mg/gün dozunda ve değişik sürelerle verildi.

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- Aktif hepatit C virus enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, veya hepatit D virus enfeksiyonu olanlar.
- İntravenöz uyuşturucu kullanımı.
- Malignite.
- Gebelik.
- Karaciğer transplantasyonu.
- Otoimmün hepatit.
- Hemakromatoz.
- HBV DNA düzeyi adefovir tedavisi süresince en az üç ayda bir ve lamivudin tedavisi sonrası ilk altı ay boyunca üç ayda bir ve sonra altı ayda bir ölçülmeyen olgular.
- Serum ALT düzeyi adefovir tedavisi süresince ve tedavi sonrası üç ayda bir ölçülmeyen olgular.

### **Değerlendirmeye alınan değişkenler:**

Dosya bilgileri incelenerek olguların yaş ve cinsiyet bilgileri ve adefovir tedavisi öncesi boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı olup olmaması, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi kaydedildi. Ayrıca adefovir kullanım süresi ve adefovir tedavisi başladıktan sonra serum HBV DNA'nın negatif bulunduğu tedavi ayı bilgileri de kaydedildi. Olgular adefovir tedavisi alırken 3 ayda bir HBV DNA düzeyi ve serum ALT düzeyi ölçüldü. Adefovir tedavisi sonlandıktan sonra ilk altı ay



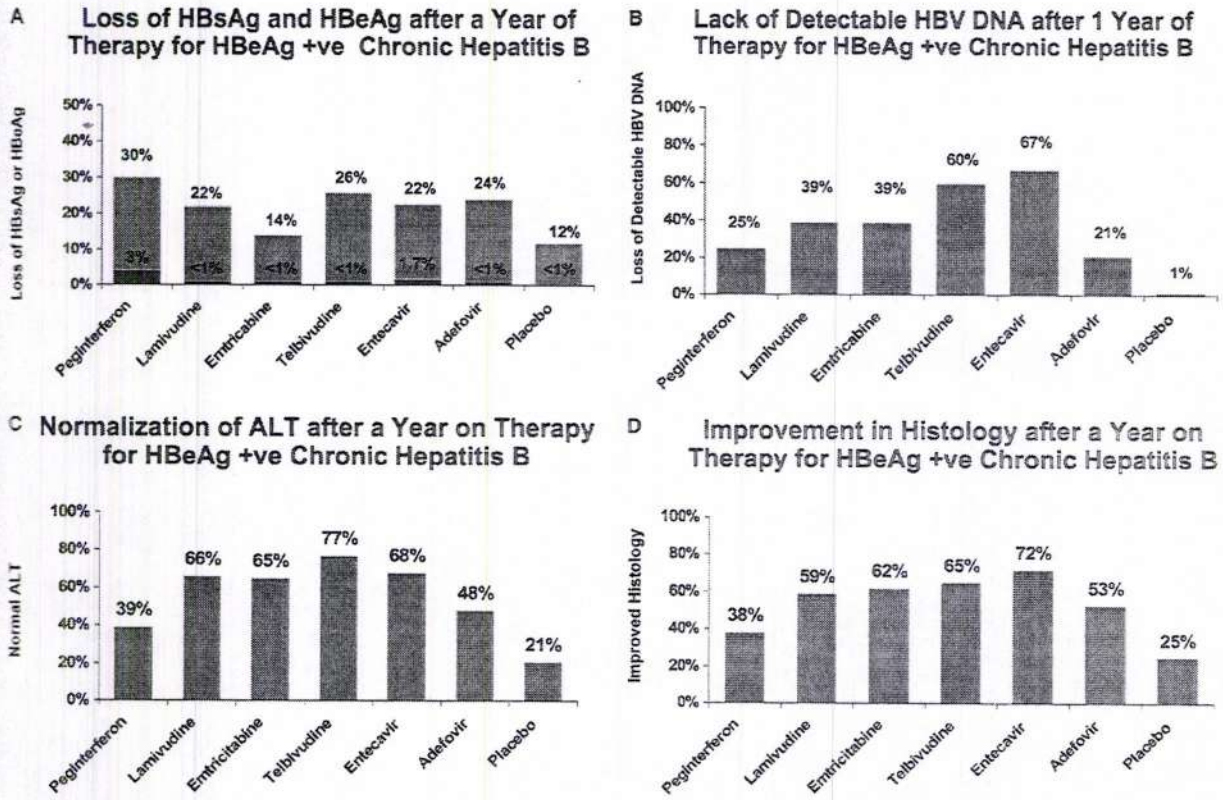
Şekil-6. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan 4 ilacın genotipik direnç oranları (118).

Kronik hepatit B tedavisinde ülkemizde de lamivudin direnci önemli bir sorundur. Lamivudin direnci geliştiğinde alternatif tedavilerin verilmesi siroz, hepatosellüler karsinom gibi son dönem karaciğer yetersizliğine gidişi yavaşlatacağı bilinmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda verilebilecek tedavi seçenekleri sınırlı olmakla birlikte adefovir bu amaçla kullanılan bir ilaçtır.

Literatürde antiviral ilaçların kullanımında en büyük sorun direnç gelişimi ve alınan yanıtın sürekli olmaması gibi görünmektedir. Antiviral ilaçların etkinliği ve direnç gelişimiyle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen tedavi kesildikten sonra relaps gelişimi ile ilgili fazla çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmamızda amacımız adefovir tedavisi kesilen ve relaps gelişen hastalarda relaps gelişimini etkileyen parametreleri bulmaktır.

lamivudine dirençli hastalarda seçilen ilaç olabileceğini ve tipik HBV tedavisinde eninde sonunda adefovirin yerine geçebileceğini ileri sürmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde tenofovirin faz III çalışmalarına yeni başlanmıştır (108).

Diğer antiviral ajanlar çalışma aşamasında olan Clevudin ve timisindir (76).



**Şekil-5.** 48. haftada kullanılan değişik son noktalara göre HBeAg + kronik hepatit B'nin tek ajanla tedavisinin bir yıllık sonuçları: (A): HBeAg ve HBsAg kaybı (B): PCR ile HBV DNA'nın saptanamaması (C): ALT'nin normal aralığına düşmesi (tedavi öncesi eleve olanlar arasında) (D): Histolojik aktivite indeksini kullanarak hepatik histolojide iyileşme (118).

boyunca üç ayda bir ve daha sonra altı ayda bir HBV DNA ölçümü yapılırken üç ayda bir serum ALT düzeyi ölçüldü. Adefovir tedavisi sonrası HBV DNA' nın pozitifleştiği ve serum ALT düzeyinin normalin üst sınırının iki katını geçtiği süreler kaydedildi.

#### **Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi:**

Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksi modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede dört parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve intralobular nekroz) sıfırdan dörde kadar derecelendirildi (bu skora sisteminde toplam skorun iki veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skorda 16 olarak belirlenmişti. Fibrozis skorunun dört olması ise siroz olarak kabul edilmişti). Çalışmaya alınan olgular fibrozis skoru 0-1-2 olan ve 3-4 olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Olgular ayrıca Knodell skoru  $> 8$  ve  $\leq 8$  olan olgular olarak iki gruba daha ayrıldı.

#### **HBV DNA ve adefovir genotipik direnç ölçümü:**

Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 15 olguda hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene Corp., USA, saptama aralığı 142.000-1.700.000.000 kopya/ml) ve 14 olguda bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2.000- 100.000.000 kopya/ml) ve RT-PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30- 110.000.000 İÜ/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, Quiagen DNA izolasyon kiti, Almanya, saptama sınırı 20 İÜ/ml) yöntemleriyle ölçüldü. Hibridizasyon yöntemi 15 olguda ve sadece adefovir tedavisi öncesi kullanılmış olup olguların tedavi sırasındaki ve tedavi sonu takiplerindeki HBV DNA düzeyleri bDNA sinyal güçlendirme ve RT-PCR (real time polymerase chain reaction) yöntemleriyle ölçülmüştü. Lamivudine genotipik direnci ölçmek için InnoLipa HBV DR revers hibridizasyon II v 2 (Bayer diagnostics, USA) yöntemi kullanıldı.

#### **Adefovir virolojik ve biyokimyasal yanıtın tanımlanması:**

Olgularda adefovir tedavisine virolojik yanıt tedavi sırasında HBV DNA negatifleşmesi ve biyokimyasal yanıt serum ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesi olarak kabul edildi. Adefovire yanıt adefovir tedavisi sonunda virolojik ve biyokimyasal yanıtı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların genel özelliklerine ilişkin veriler Tablo 6 ve Tablo 7' de özetlenmiştir.

	Ortalama ± standart sapma	Alt sınır-üst sınır
Yaş (yıl)	48,31±10,78	28 -65
Serum ALT düzeyi (İÜ/L)	216,79±165,20	24 -626
Serum DNA düzeyi (x 10 <sup>3</sup> İÜ/ml)	39.500,46±6.0679,60	0,85- 206.829,00
Adefovir kullanım süresi (ay)	21,91±6,49	3,50- 38,00
Virolojik yanıt sonrası adefovir kullanım süresi (ay)	14,51±7,43	0,00 -35,00
Adefovire virolojik yanıt süresi (ay)	7,39±5,61	3,00 -24,50
Adefovir ile tedavi süresi (ay)	21,91±7,3	3,50 -38,00
Tedavi başlananlarda Takip süresi (ay)	28,37±8,89	3,50 -42
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,14±4,09	19,82 -36,57
Knodell skoru	9,00	1,00 -14,00
Fibroz skoru	1,00	0,00 -4,00

**Tablo 6:** Olgulara ait bazı veriler

Adefovirle tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen ve tedavisi kesilen olguların tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıtla kalma birikimli olasılıkları hesaplandı ve virolojik ve biyokimyasal nükse etki eden değişkenler incelendi.

### **İstatistik:**

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait yaş, serum ALT düzeyi, serum DNA düzeyi, adefovir kullanım süresi, virolojik yanıt sonrası adefovir kullanım süresi, adefovir virolojik ve biyokimyasal yanıt süreleri ortalama  $\pm$  standart sapma ve alt ve üst sınırlar verilerek ifade edildi. Cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, lamuvidin direnci olup olmaması, karaciğer fibroz skorunun 0, 1, 2 veya 3, 4 olması ve Knodell skorunun  $> 8$  veya  $\leq 8$  olması durumları ise olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi.

Çalışmamızın sonlanma noktaları olarak adefovir tedavisi sonrası virolojik nüks oluşması ve biyokimyasal nüks oluşması alındı. Takip süresi olarak adefovir tedavinin bittiği andan itibaren virolojik ve biyokimyasal nüks gelişen süre ve hastanın herhangi bir sebeple takip dışı kaldığı süreler alındı. Çalışmaya alınan olgularda takip süresi olgudan olguya çok değişken olduğu için HBV enfeksiyonu virolojik ve biyokimyasal nüksüne ilişkin kümülatif insidens (birikimli olasılık) eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda log rank testi) kullanıldı. Virolojik ve biyokimyasal nükse etki eden bağımsız değişkenlerin incelenmesinde Cox regresyon analizi yöntemi kullanıldı.

Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Adefovir tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüksün tanımlanması:**

Adefovir tedavisi sonrası virolojik nüks HBV DNA' nın tekrar pozitifleşmesi ve biyokimyasal nüks ise serum ALT düzeylerinin normal üst sınırın iki katını geçmesi olarak tanımlandı.

Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek vücut kitle indeksleri (VKİ) bulundu.

**Olguların çeşitli değişkenler açısından gruplandırılması:**

Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyine göre:

≥200.000 iü/ml

<200.000 iü/ml

Tedavi öncesi serum ALT düzeylerine göre:

≥149 iü/l

<149 iü/l

Lamivudin direncine göre:

Var

yok

Adefovir virolojik cevap ayına göre:

>6 ay

≤6 ay

Virolojik cevap sonrası adefovir kullanma süresine göre:

>23 ay

≤23 ay

Yaşa göre:

> 49 yaş / ≤ 49 yaş

VKI' ne göre:

≥25/ <25

Karaciğer biyopsisinde Fibroz skoru:

Fibroz skoru=0,1,2

Fibroz skoru=3,4

Karaciğer biyopsisinde knodell skoru:

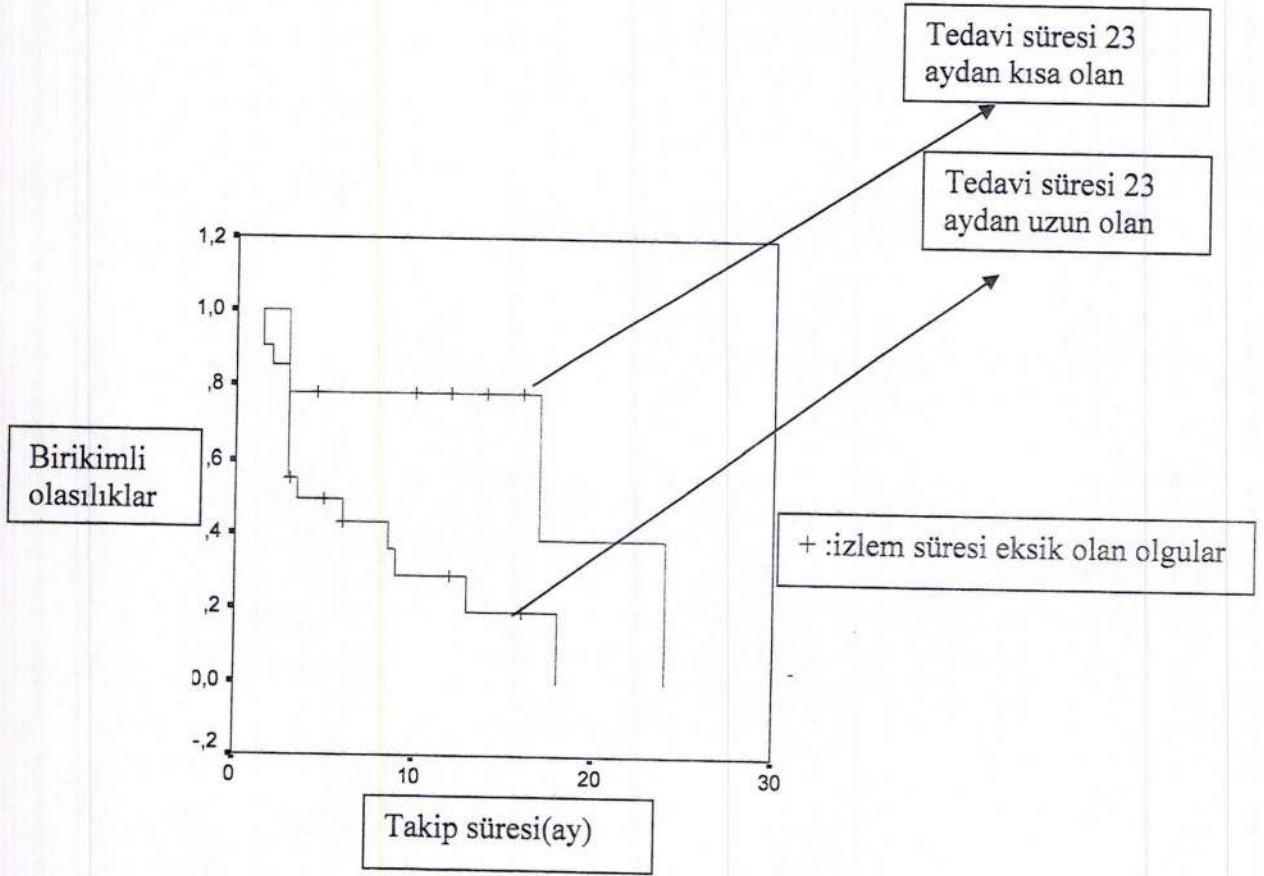
>8

≤8

		Sayı (n)	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	11	37,9
	Erkek	18	62,1
<b>Alkol kullanımı</b>	Yok	23	79,3
	Var	6	20,7
<b>Hbeag durumu</b>	Yok	27	93,1
	Var	2	6,9
<b>Lamivudin direnci</b>	Yok	23	79,3
	Var	6	20,7
<b>Karaciğer fibrozu skoru</b>	0, 1, 2	22	75,9
	3, 4	7	24,1
<b>Knodell skoru</b>	≤ 8	10	34,5
	> 8	19	65,5

**Tablo 7:** Olgulara ait bazı veriler

Yaptığımız çalışmada olgularda cinsiyeti kadın olanların biyokimyasal yanıtı kalma süreleri erkek cinsiyete göre daha uzundu ( $P=0,0482$ ), alkol almayanların biyokimyasal yanıtı kalma süreleri alkol alanlardan anlamlı olarak daha uzun süreydi ( $P=0,0130$ ), ve tedavi süresi 23 aydan uzun olanların biyokimyasal yanıtı kalma süreleri tedavi süresi 23 aydan az olanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ( $P=0,0277$ ) (Tablo-8).



**Şekil-8.** Tedavi süresi ile biyokimyasal yanıt kalma sürelerini gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Tedavi süresi 23 aydan uzun olan olguların biyokimyasal relaps gelişme süreleri tedavi süresi 23 ay'dan kısa olanlara oranla anlamlı olarak daha uzundu (P:0,0227).

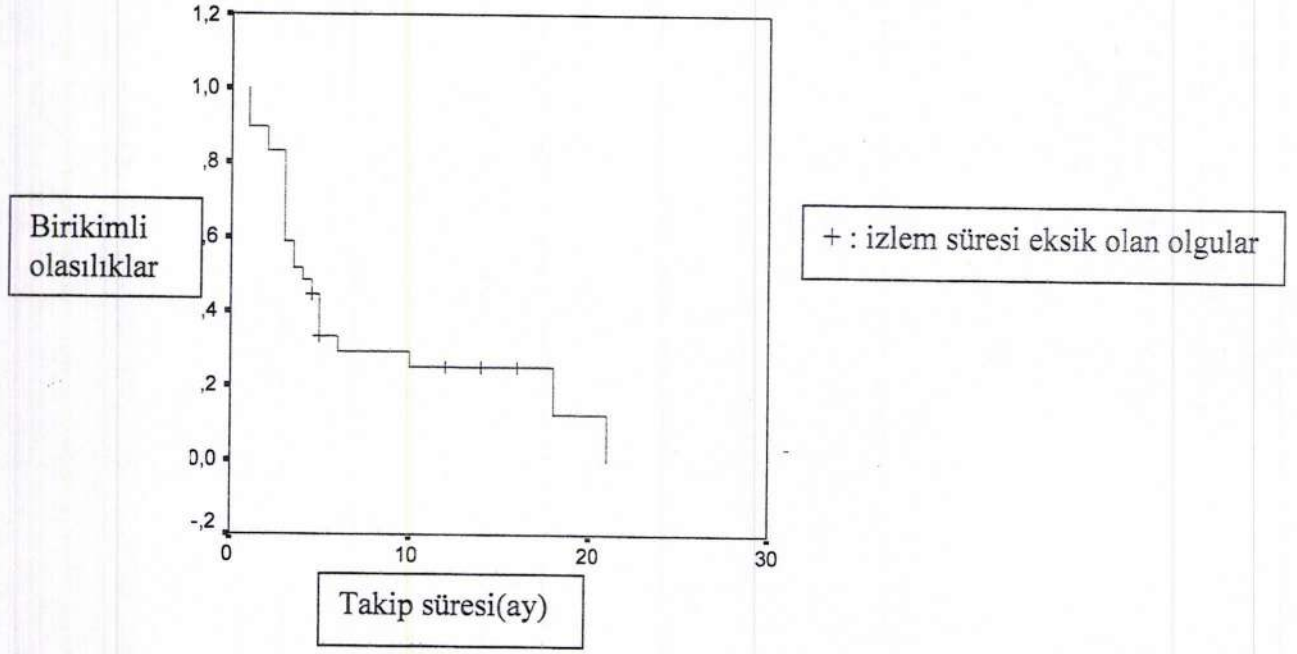
		Relaps gelişme ortalama süresi (ay)	Standart hata	Ortanca	P
Yaş (yıl)	≤ 49	7,59	1,46	5,00	0,3399
	> 49	6,89	2,06	3,00	
Cinsiyet	Kadın	9,10	2,84	5,00	0,4994
	Erkek	6,89	1,52	3,00	
Alkol kullanımı	Yok	8,72	1,73	4,50	0,1555
	Var	4,25	1,34	3,00	
Alt düzeyi	>149	8,43	1,91	3,5	0,6315
	≤149	6,53	1,98	4,00	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	<25	9,34	2,48	3,00	0,5899
	≥25	6,13	1,48	4,50	
Karaciğer fibrozu skoru	0, 1, 2	7,40	1,60	4,00	0,8979
	3, 4	8,93	3,34	3,50	
Knodell skoru	≤ 8	7,30	2,41	3,5	0,7617
	> 8	7,54	1,66	5,00	
DNA düzeyi (x 10 <sup>3</sup> İÜ/ml)	≤ 200	7,60	3,04	5,00	0,5416
	> 200	7,10	1,52	3,50	
HBeAg durumu	Yok(-)	7,42	1,42	4,00	0,7402
	Var(+)	8,5	5,30	1,00	
Lamivudin direnci	Var	3,75	0,69	3,50	0,9254
	Yok	7,78	1,56	4,00	
Adefovir ile tedavi süresi (ay)	≤ 23	10,83	3,30	5,00	0,1274
	> 23	5,97	1,35	3,00	
Adefovire yanıt ayı(ay)	≤ 6	7,11	1,53	4,00	0,7711
	>6	7,50	1,99	3,5	

**Tablo-9.** Değişkenlerin çeşitli durumlarının ortalama virolojik yanıtı kalma sürelerine göre karşılaştırılması.

		Relaps gelişme ortalama süresi (ay)	Standart hata	Ortanca	P
Yaş (yıl)	≤ 49	11,17	1,95	13,00	0,4526
	> 49	9,01	2,30	3,00	
Cinsiyet	Kadın	15,58	3,35	17,00	0,0482*
	Erkek	8,04	1,60	3,00	
Alkol kullanımı	Yok	12,45	2,03	17,00	0,0163*
	Var	4,92	1,72	3,00	
Alt düzeyi	>149	9,36	2,00	6,00	0,5108
	≤149	11,77	2,65	9,00	
Bmi (kg/m <sup>2</sup> )	<25	11,98	2,89	9,00	0,9653
	≥25	10,08	1,89	8,50	
Karaciğer fibrozu skoru	0, 1, 2	11,21	2,10	9,00	0,7844
	3, 4	9,43	3,14	3,00	
Knodell skoru	≤ 8	11,68	3,35	8,50	0,9399
	> 8	10,00	1,70	9,00	
DNA düzeyi((x 10 <sup>3</sup> İÜ/ml)	≤ 200	8,35	3,30	6,00	0,6369
	> 200	10,66	1,65	13,00	
HBeAg durumu	Yok(-)	10,39	1,77	8,50	0,6026
	Var(+)	12,50	2,47	9,00	
Lamivudin direnci	Var	3,75	0,37	3,00	0,2974
	Yok	11,48	1,89	13,00	
Adefovir ile tedavi süresi (ay)	≤ 23	16,61	3,58	17,00	0,0227*
	> 23	7,69	1,49	3,50	
Adefovire yanıt süresi (ay)	≤ 6	9,43	1,92	6,00	0,6216
	>6	11,18	2,57	8,50	

**Tablo-8.** Değişkenlerin çeşitli durumlarının ortalama biyokimyasal yanıtı kalma sürelerine göre karşılaştırılması.

Çalışmamızda ele aldığımız değişkenlerden (yaş, cins, alkol kullanımı durumu, başlangıç alt düzeyi, boy, kilo, karaciğer knodell, fibroz skoru, HBeAg durumu, HBV DNA düzeyi, lamivudin direnci ve tedavi süresi) hiçbiri virolojik relaps (virolojik yanıtı kalma) süresi üzerine anlamlı etki göstermedi (Tablo9).



**Şekil-9.** Viral relaps ortalama sürelerini gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Viral relaps ortalama süresi (viral yanıtta kalma süresi)  $7,65 \pm 1,41$  ay olarak saptandı.

Cinsiyet'in kadın veya erkek olmasının, Tedavi süresinin 23 ay'dan uzun olup olmaması ve alkol alma durumunun incelendiği çok değişkenli analiz sonucunda bu değişkenlerin biyokimyasal yanıtı kalma durumuna etki eden bağımsız değişkenler olmadığı sonucuna ulaşıldı ( $P>0,05$ )(Tablo 6).

	Odds oranı	Beta	P
Alkol	2,296	0,831	0,115
Tedavi süresi	2,528	0,928	0,230
Cins	1,383	0,324	0,639

**Tablo-10.** Biyokimyasal Relapsa (biyokimyasal yanıtı kalma süresi) etki eden bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizini gösteren Tablo.

## SONUÇ

Adefovir dipivoxil 2002 yılında FDA onayı almış Lamuvidin'e dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir adenin dinükleotid analogudur. Bununla beraber Lamuvidin, Emtrisitabin, Fansiklovir ve anti-HBV Immünglobuline direnci olduğu bilinen tüm HBV virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Adefovir dipivoxil kullanımı konusundaki önemli konulardan biride kullanım süresinin ne kadar olacağı ve adefovir'e karşı düşük oranlarda da olsa gelişen ilaç direncidir. Günümüzde adefovir'in etkinliği, güvenliği ve uzun süreli tedaviye yanıtın tahmin edilmesiyle ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Yayınlamış bu çalışmalarda etkinlik ve güvenliği ispatlanmakla beraber adefovire yanıtın tahmin edilmesindeki parametrelerde gösterilmiştir.

Literatürde HBeAg durumu, serum HBV DNA titresi, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve cinsiyetin adefovire yanıtı; lamivudin direnci durumu, yaş, HBV genotipi ve siroz varlığının adefovire direnç gelişimini etkilediği öne sürülmüştür. Ancak uzun süreli adefovir tedavisinin kesilmesinden sonra relaps gelişimini etkileyen faktörler konusunda literatürde pek çalışma yapılmamıştı.

Sonuç olarak: Kronik hepatit B'li adefovir tedavisi almış biyokimyasal ve virolojik yanıt elde edilmiş hastalarda relaps gelişimi ve relapsa etki eden faktörleri incelediğimiz çalışmamızın bulguları adefovir tedavisi sonrası biyokimyasal ve virolojik nüks gelişme olasılığının çok yüksek olduğunu ve nüks gelişebilecek olguları tahmin etmemize yardımcı olabilecek bir değişkenin olmadığını düşündürmüştür. Nüksün erken tanısı için tedavisi kesilen olguların yakından takibi gerekmektedir.

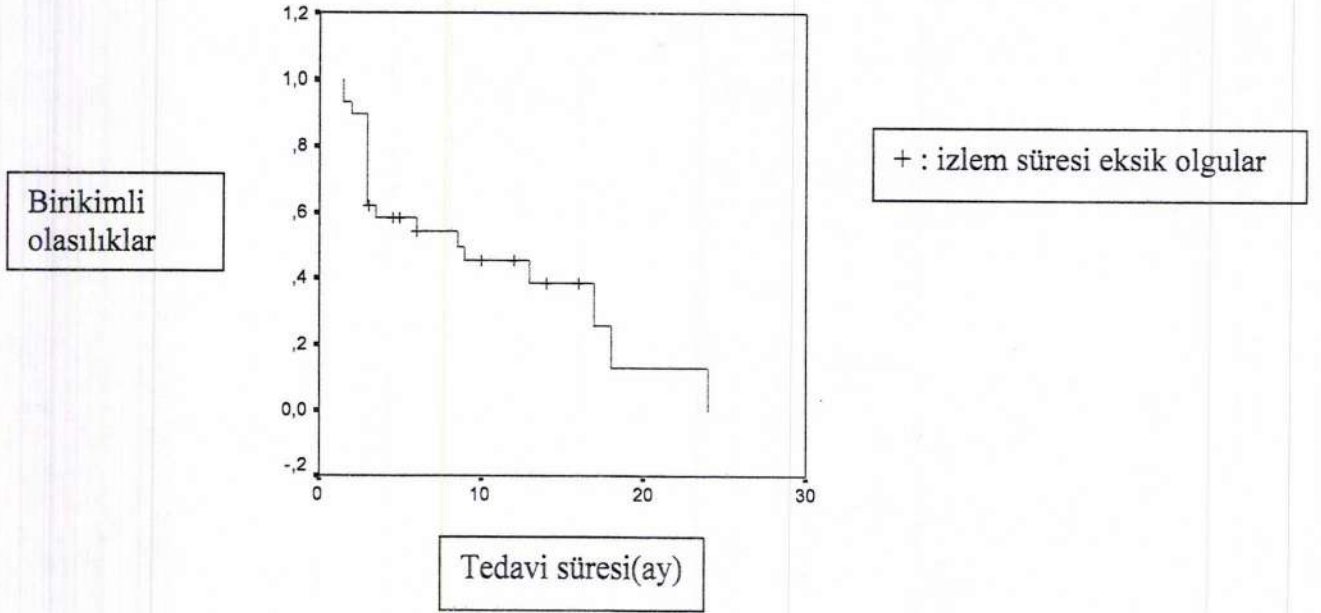
## ÖZET

Kronik hepatit B infeksiyonu tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu hastalığın tedavisindeki hedef siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini engellemektir. Bunun da en iyi bilinen yolu HBV DNA düzeyini azaltmaktır. 2002 yılında FDA onayı alan Adefovir bu amaçla kullanılan, lamivudine dirençli ve mutant HBV türlerinede etkili bir nükleotid analogudur.

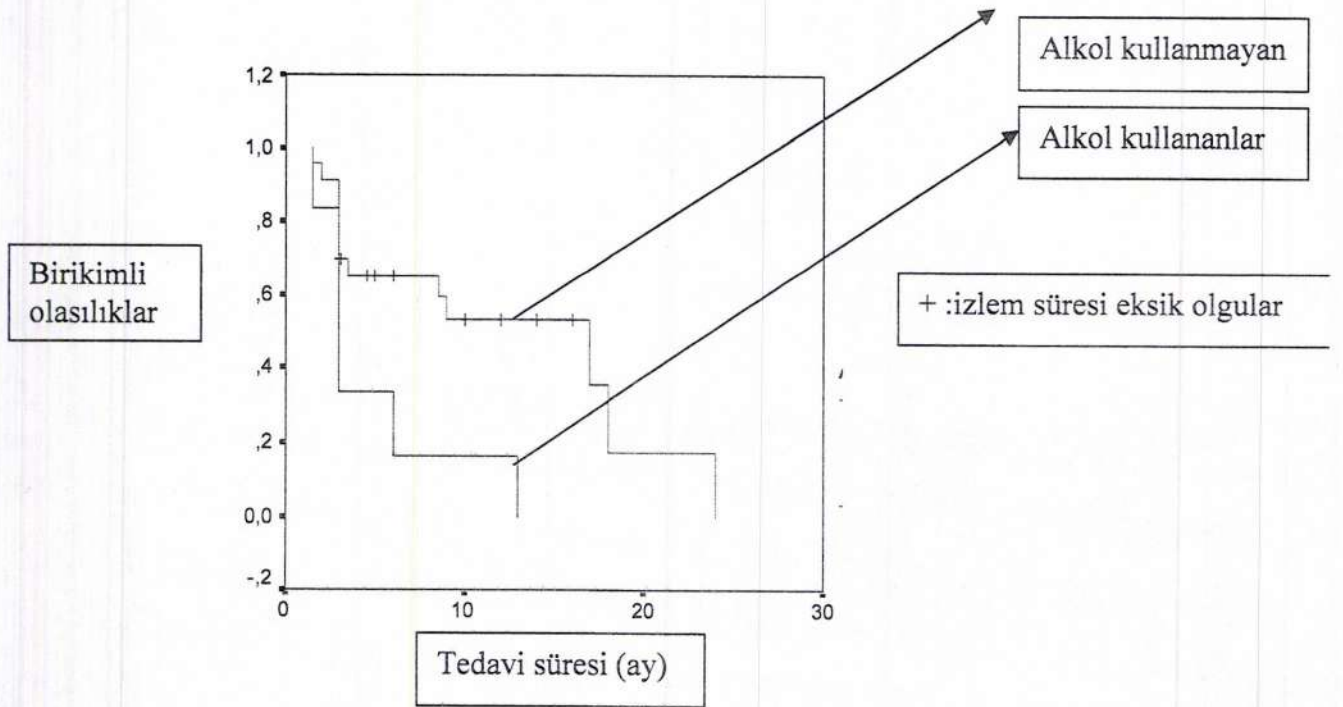
Bu çalışmada Ocak 2004 ile Eylül 2008 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HBV infeksiyon'u nedeniyle tek başına adefovir tedavisi almış ve tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiş 29 olgunun dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Dosya bilgileri incelenerek olguların yaş ve cinsiyet bilgileri ve adefovir tedavisi öncesi boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı olup olmaması, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi kaydedildi. Ayrıca adefovir kullanım süresi ve adefovir tedavisi başladıktan sonra serum HBV DNA'nın negatif bulunduğu tedavi ayı bilgileri de kaydedildi. Adefovir tedavisi sonlandıktan sonra ilk altı ay boyunca üç ayda bir ve daha sonra altı ayda bir HBV DNA ölçümü yapılırken üç ayda bir serum ALT düzeyi ölçüldü. Adefovir tedavisi sonrası HBV DNA'nın pozitifleştiği ve serum ALT düzeyinin normalin üst sınırının iki katını geçtiği nüks süreleri kaydedildi.

Çalışmamızda HBeAg pozitif hasta sayısı sadece iki (% 6,9)' idi. Bunlardan sadece birinde birinci ayda nüks gelişti. HBeAg negatif hastalarımızdaki birikimli viral nüks olasılıkları 3.ayda:% 42, 6.ayda:% 71, 12.ayda:% 75 iken 24.ayda:% 100'dü. Biyokimyasal nüks birikimli olasılıkları 3.ayda:% 38, 6.ayda:% 46, 12.ayda: % 55 iken 24. ayda:% 100'dü.

Çalışmanın sonucunda adefovir tedavisi sonrası biyokimyasal ve virolojik nüks gelişme olasılığının çok yüksek olduğu ve nüks gelişebilecek olguları tahmin etmemize yardımcı olabilecek bir değişkenin olmadığı sonucuna varılmıştır.



**Şekil-6.** Biyokimyasal relaps ortalama süresi (biyokimyasal yanıtı kalma süresi)  $10,63 \pm 1,70$  ay olarak saptandı.(Adefovir dipivoxil tedavisine biyokimyasal yanıt alındıktan sonra yanıtı kalma süresini gösteren Kaplan-Meier eğrisi).



**Şekil-7.** Alkol kullanımı ile biyolojik yanıtı kalma birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Alkol kullanmayanlarda alkol kullananlara oranla biyokimyasal relaps gelişim (biyokimyasal yanıtı kalma) süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p:0,0163$ ).

tedavi sonu uzun süreli takip edilmiş ve ortalama 10.6 aylık takip sonucunda 10 hastanın beşinde (%50'sinde) biyokimyasal ve virolojik nüks geliştiği görülmüştür (129). Bizim çalışmamızda HBeAg pozitif olan sadece iki olgu vardı ve bu olgulardan birinde birinci ayda virolojik nüks ve 9. ayda biyokimyasal nüks gelişti. Diğer olgu 16. ayında olup virolojik ve biyokimyasal nüksleri yoktu.

Kronik hepatit B'de Nukleos(t)ide analog temelli tedaviyi kesmek olası mı? Adlı bir makalede HBeAg pozitif hastalarda nukleos(t)ide analogları tedavisiyle HBeAg serokonversyonu elde edildikten sonra tedavinin kesilmesinden sonra vakaların % 44-80'inde virolojik relaps ve %30-70'inde biyokimyasal relaps geliştiği rapor edilmiştir (130). Bizim çalışmamızda HBe Ag pozitif hasta sayısı sadece iki (% 6,9)'idi. Bunlardan sadece birinde birinci ayda nüks gelişti. HBeAg negatif hastalarımızdaki birikimli viral nüks olasılıkları 3. ayda: %42, 6. ayda: %71, 12. ayda: %75 iken 24. ayda: %100'dü. Biyokimyasal nüks birikimli olasılıkları 3. ayda: %38, 6. ayda: %46, 12. ayda: %55 iken 24. ayda: %100'dü.

Çalışmamızda incelemeye aldığımız hiçbir değişkenin virolojik nüks gelişimi üzerine etki etmediği ve alkol kullanımı ve adefovirle tedavi süresinin  $\leq 23$  ay olması durumlarında biyokimyasal nüksün daha çabuk geliştiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Literatürde adefovir tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks gelişimine etki eden değişkenleri inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmanın bulguları adefovir tedavisi sonrası biyokimyasal ve virolojik nüks gelişme olasılığının çok yüksek olduğunu ve nüks gelişebilecek olguları tahmin etmemize yardımcı olabilecek bir değişkenin olmadığını düşündürmüştür.

20. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002;35:1274-1276.
21. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* 1986;46:429-436
22. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol* 2001;75:5343-5351.
23. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997; 71: 1310-1316.
24. Jay H, Hoofnagle,1 Edward Doo,1 T. Jake Liang,2 Russell Fleischer,3 and Anna S.F. Lok4. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
25. Ganem D: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott., Raven Press, 1996; 2703-37.
26. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
27. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990; 1204-31.
28. Badur S: Hepatit B virusu (HBV): moleküler viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K. (Ed) *Viral Hepatit '94*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1994;65-90.
29. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Piels BN, Knipe DM (Eds). *Fundamental Virology*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1991; 989-1021.
30. Lemon SM, Thomas DL: Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
31. Akan E: Viral hepatitler: Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, İzmir, Saray Kitapevleri 1994; 502-49
32. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T: The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Semin immunopathol* 1995; 17: 149-66.
33. Lau JYN, Wrihl TL: Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335-40
34. Wang G-H, Seeger C: The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. *Cell* 1992; 71: 663-70.
35. Hepatitis B virus. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human. *Hepatitis viruses Volume 59*. Lyon 1994: 45-163.
36. Feitelson MA, Duan L-X, Guo J, Blumberg BS: X region deletion mutants Associated with surface antigen-positive hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1810-9.
37. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (edt). *Viral Hepatit* 2003;121-128
38. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:64-69
39. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis, Mandell GL, Bennett JE, Doline R (eds). *Principles and Practice of infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441.
40. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. *Viral Hepatit B Derg* 2003; 8. 160-165.
41. Awaidy S, Abu-Elyazeed R, Al Hosani H et al. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in pregnant woman in oman, Qatar and the United Arab Emirates. *J Infect* 2006;52:202-206.

42. Özdemir D, Kurt H. HBV infeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Ed:Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatit 2005. 1. Baskı. Orhan matbaası.2007:108-117.
43. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group – Part I. *Weekly Epidemiological Record*, 1992, 67: 11-15.
44. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde hepatit B virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 10-15.
45. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of Hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1976-1980.
46. Gunther S, Fischer L, Pult I, et al. Naturally occurring variants of hepatitis B virus. *Adv Virus Res* 1999; 52: 25-137.
47. Carman WF, Trautwein C, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1996; 24: 489-493.
48. Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, Biswas R, Waggoner JG, Wilson L, et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994;43:155-8.
49. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı 2007: 118-122.
50. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-616.
51. Stevens, CE, Beasley, RP, Tsui, J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771.
52. Beasley, RP, Hwang, LY, Lin, CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146:198.
53. Coursaget, P, Yvonne, B, Chotard, J, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987; 22:1.
54. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92:1844.
55. Koff RS. Viral hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993: 492-577.
56. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC. *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. London, Churchill Livingstone, 1993:185-205.
57. Hoofnagle, JH; Doo, E; Liang, TJ; Fleischer, R; Lok, AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-1075.
58. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203-207
59. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
60. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/ membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987;92:220-225.
61. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-219.

## TARTIŞMA

Adefovir dipivoxil 2002 yılında FDA onayı almış Lamuvidin'e dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir adenin dinükleotid analogudur (97-99). Aynı zamanda diğer Hepadnavirusler, retroviruslar ve Herpes virüslerine karşı etkinliği gösterilmiştir (100). Bununla beraber lamivudin, emtricitabin, famsiklovir ve anti-HBV immunglobuline direnci olduğu bilinen tüm hepatit B virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (101,102).

Ortalama 40 hafta adefovir dipivoxil alan lamivudine dirençli genotip C HBV enfeksiyonlu 35 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada adefovir tedavisi kesildikten sonra 9 hasta takibe devam edilmiştir. Tedavi sonu takibe devam edilen bu 9 olgu tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıtı olgulardı. Adefovir tedavisi kesildikten sonra 9 hastanın 8'inde (% 90) 12 hafta içinde virolojik ve biyokimyasal nüks gelişmişti (128). Bizim çalışmamızda ise 3. aydaki virolojik nüks oranı %42 biyokimyasal nüks oranı %38 iken 24 ayın sonunda vakaların tümünde (%100) nüks gelişmişti. Olgularımızda nüks gelişiminin bu çalışmaya göre daha geç oluşması genotipik farklılıktan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda HBV genotipi tesbit edilmemişti ve genotip C HBV ile enfeksiyonun diğer genotiplere göre daha agresif gidişli olduğu bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu 185 olguya 48 hafta süreyle adefovir tedavisi verilmiş ve bu olgulardan 40'ında tedavi kesilip, 48 hafta daha takip edilmişlerdir. Bu olgularda, tedavinin 48. haftasında % 51'inde virolojik yanıt ve % 72'sinde biyokimyasal yanıt varken tedavi sonrası 48. haftada % 92 virolojik nüks ve % 68 olguda da biyokimyasal nüks gelişti (78). Bizim çalışmamızda bu çalışmadaki değerlere yakın olarak 12. aydaki birikimli virolojik ve biyokimyasal nüks olasılıkları sırasıyla % 76 ve % 54 bulundu.

HBeAg pozitif 30 hastanın alındığı bir çalışmada 16 hastaya adefovir ve emtricitabin kombinasyon tedavisi ve 14 hastaya adefovir tedavisi 96 hafta verilmiş ve bu hastalardan 10'unda HBeAg serokonversiyonu ile virolojik ve biyokimyasal yanıt gelişmiştir. Bu 10 hasta

## KAYNAKLAR

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (7): 395-403.
2. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262(5132): 369-70.
3. World health organization. Hepatitis B. Fact sheet WHO/204, revised october 2000. Geneva: WHO.
4. Mahoney FJ: Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Rev* 1999;12:351-66.
5. Robinson WS:Hepadnaviridea: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds). *Principles and Practice of Infectious disease*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990; 1204-31.
6. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993;104:955-63.
7. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000;64;(1):51-68.
8. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1614: 89-96.
9. Ganem D,schneider R. Hepadnaviridea: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Hovley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 2923-2970.
10. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106(2): 199-209
11. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Ed:Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral hepatit 2005*. 1. Baskı. Orhan matbaası.2005:128-146
12. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 761-795.
13. Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH.immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987; 28: 14-25.
14. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94
15. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007:96-107.
16. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
17. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B Genotypes. *Vaccine* 2005; 23:2409-2423
18. Leblebicioğlu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 537-541.
19. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-1209.

82. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS ve ark. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250.
83. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AML ve ark. Long-term follow-up peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364.
84. Van Zonneveld M et al. The safety of pagylated interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation; *Aliment pharmacol Ther* 2005,21: 1163-1171.
85. Dienstag JL, Schiff ER, Wright, TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256.
86. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
87. Goodman Z, Dhillon AP, Wu PC, Gray F, Atkins M, Stevenson C, Barber J, Brown N, Crowther L, Woessner M. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Hepatol* 1999;30(suppl 1):59.
88. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviralresistant human hepatitis B mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33:751.
89. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(suppl):A60.
90. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
91. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42:173-179.
92. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
93. Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N ve ark. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology* 2007; 45: 1179-1186.
94. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung N, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine 49 therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
95. Kramata P, Votruba I, Otova B, Holy A. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases alpha, delta and epsilon. *Mol Pharmacol* 1996;49:1005-1011.
96. Annaert P, Kinget R, Naesens L, De Clercq E, Augustijns P. Transport, uptake, and metabolism of the bis (pivaloyloxymethyl)-ester prodrug of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine in an in vitro cell culture system of the intestinal mucosa (Caco-2). *Pharm Res* 1997; 14: 492-6.
97. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Sievert W, Schiffman M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.

98. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
99. Perrillo RP, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
100. De Clercq E. Therapeutic potential of phosphonylmethoxyalkylpurines and -pyrimidines as antiviral agents. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:319-326.
101. Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998; 28:1669-73.
102. Birkus G, Gibbs CS, Cihlar T. Comparative effects of adefovir and selected nucleoside inhibitors of hepatitis B virus DNA polymerase on mitochondrial DNA in liver and skeletal muscle cells. *J Viral Hepat* 2003;10:50-54.
103. Bronson JJ, Ho HT, De Boeck H, Woods K, Ghazzouli I, Martin JC, Hitchcock MJ. Biochemical pharmacology of acyclic nucleotide analogues. *Ann N Y Acad Sci* 1990;616:398-407.
104. Westland C, Yang H, Delaney W, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine resistant hepatitis B viruses in patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2005;12:67-73.
105. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, Gutfreund K, Lamy P, Murray A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-134.
106. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, Gutfreund K, Lamy P, Murray A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-134.
107. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. *Lancet* 2001;358:718-723.
108. Peters M, Hann H-W, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat A, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart C. Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis (abstr). *Hepatology* 2002;36:374A.
109. Schiff ER, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, Terrault N, Marcellin P, Lama N, James C, Fry J, Namini H, Brosgart C. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine resistant HBV in patients post liver transplantation (abstr). *Hepatology* 2001;34:446A.
110. Peters MG, Hann HW, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
111. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:333-7.
112. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
113. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38: 1419-1427.
114. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al for the BEHoLD A1463022 Study Group. A randomized comparison of entecavir to

## SUMMARY

The infection of chronic hepatitis B is an important cause of morbidity and mortality in the world. The aim of the treatment of this disease is to inhibit prognosis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The best way to accomplish this is to decrease the HBV DNA levels. Adefovir, which was approved by FDA in 2002, is a nucleotide analogue used in this manner, resistant to lamivudine and also effective on the mutant HBV species.

In the current study, files of 29 cases who were treated only with adefovir due to chronic HBV infection and who responded virologically and biochemically at the end of the treatment were evaluated retrospectively in the Turkish Ministry of Health Istanbul Education and Research Hospital Chronic Hepatitis Polyclinic between January 2004 and September 2008. By analyzing the files, age and gender information, height, body weight, existence of alcohol misuse, Knodell score and fibrosis score in the liver biopsy, serum HBV DNA levels and serum ALT levels of the cases were recorded. Also, course of adefovir usage and information about the month in which serum HBV DNA levels were negative after beginning of adefovir treatment were recorded. After the adefovir treatment ended, serum ALT levels were measured once in every 3 months, whereas HBV DNA levels were measured once in every 3 months during the first 6 months and later once in every 6 months. After the adefovir treatment, recurrence times in which HBV DNA became positive and serum ALT levels were over 2-fold of upper levels of normal levels were recorded.

In this study, the number of HBeAg positive patients was only 2 (6.9%). Recurrence was developed only in one patient in the first month. The cumulative viral recurrence possibilities in our HBeAg negative patients were 42% in 3 months, 71% in 6 months, 75% in 12 months and 100% in 24 months. The biochemical recurrence cumulative possibilities were 38% in 3 months, 46% in 6 months, 55% in 12 months and 100% in 24 months.

As a result of the study, it was concluded that the possibility of biochemical and virological recurrence after adefovir treatment was very high and there was not any variable that could help us to determine the cases in which recurrences could develop.

62. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985;89:732-735.
63. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
64. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
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;135:759-768.
66. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
67. Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell GL, Bennelt JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious disease*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85.
68. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61.
69. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV Virological assesment. *J hepatol* 2006; 44:71-6
70. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover RH. *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th ed, Washington, D.C.:ASM Pres 2003:1464-79.
71. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1901-6.
72. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji cilt 2, Nobel Tıp kitabevleri*, 2002:135-70.
73. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
74. Bruix, J; Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–1212.
75. Brian J. McMahon. Natural History of Chronic Hepatitis B – Clinical Implications. *Medscape J Med*. 2008; 10(4): 91.
76. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507–539.
77. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis B. September 14-16, 2002. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S3-S25.
78. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
79. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds) *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. Churchill Livingstone, London, 1993, p: 185-205.
80. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003; 39:S93–S98.
81. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422- 1427.

- lamivudine for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
115. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al for the BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir for HBeAg-negative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entecavir to lamivudine for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
  116. Colonna R, Rose R, Levine S, Baldick J, Pokornowski K, Plym M, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2005;42(Suppl 1):573A.
  117. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
  118. Jay H, Hoofnagle,1 Edward Doo,1 T. Jake Liang,2 Russell Fleischer,3 and Anna S.F. Lok4 Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
  119. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
  120. Lai C-L, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, et al. A dose finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *HEPATOLOGY* 2004;40:719-726.
  121. Lai C-L, Leung N, Teo E-K, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129:528-536.
  122. Lai C-L, Gane E, Hsu C-W, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs. lamivudine [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):222A.
  123. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003;37:944-950.
  124. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-1847.
  125. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med* 2003;348:177-178.
  126. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *HEPATOLOGY* 2006; 44:1110-1116.
  127. van Boëmmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325.
  128. Kim do Y, Kim HJ, Lee CK, Suh JH, Kim DH, Cho YS, Won SY, Park BK, Park IS. Efficacy of Adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudin-resistant hepatitis B virus genotype C infection. *Liver Int.* 2007 Feb;27(1):47-53.

129. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW, Yueng YH, Wong A, Rousseau F, Yuen KY, Naoumov NN, Lau GK. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2008 May;48(5):714-20.
130. Bronowicki JP, Nani A, Barraud H, Cadranet JF. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue based therapy in chronic hepatitis B. *Gastroenterol clin biol* 2008 Jan;32(1 Pt 2):S50-5.