

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARININDA
İNTERFERON ALFA-2 b + LAMİVUDİN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

DR. AZİZ DURSUN KIRIKÇI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ

VAN-2008

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARININDA
İNTERFERON ALFA-2 b + LAMİVUDİN
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

DR. AZİZ DURSUN KIRIKÇI

UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimimde katkıları olan Yüzüncü Yıl Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ hocama, Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ hocama, Yrd. Doç. Dr. Hasan IRMAK hocama, Yrd. Doç. Dr. Turan BUZĖAN hocama, tezimin hazırlanmasında yardım ve desteğini gördüğüm ve aynı zamanda eğitimimde katkısı olan Yrd. Doç. Dr. M. Kasım KARAHOCAGİL hocama, Yrd. Doç. Dr. Aydın DEVECİ hocama

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Mustafa BERKTAŐ hocama

İstatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Bioistatistik
Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Sıddık KESKİN hocama

Bütün mesai arkadaşlarıma ve servis hemşiremiz Emine UÇAR'a

Bu süreçteki en büyük yardımcım sevgili eşim Fazilet KIRIKÇI ve kızlarım Ayőe Gizem ve Fatma İrem'e teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

1.Kabul ve Onay.....	I
2.Teşekkür.....	II
3.İçindekiler.....	III
4:Simgeler ve Kısaltmalar.....	IV
5:Tablolar.....	V
6.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
7.GENEL BİLGİLER.....	2
7.1. VİRUSUNUN YAPISI	2
7.2. GENOMİK ÖZELLİKLER.....	3
7.3. REPLİKASYON STRATEJİSİ.....	5
7.4. HBV ANTİJENLERİ VE SEROLOJİSİ.....	5
7.5.HBV VARYANLARI.....	9
7.6.EPİDEMİYOLOJİ.....	11
7.7. KLİNİK BULGULAR.....	15
7.7.1.Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları.....	15
7.7.2.Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	16
7.7.3.Mutant virus enfeksiyonlarının Kliniği.....	20
7.8.KRONİK HEPATİT B’NİN PROGNOZU.....	20
7.9.SEROLOJİ VE TANI.....	20
7.10.TEDAVİ	24
7.10.1.İnterferonlar	
7.10.2Nukleozid Analogları	
8.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
9.BULGULAR.....	36
10.TARTIŞMA.....	42
11:ÖZET.....	46
12:SUMMARY.....	47
13.KAYNAKLAR.....	48
14.ÖZGEÇMİŞ.....	58

1.KISALTMALAR

HBV: Hepatit B virüsü

HBsAg: Hepatit B yüzey (surface) antijeni

Anti HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor

HBcAg: Hepatit B kapsid (capsid) antijeni

Anti HBc: Hepatit B kapsid antijenine karşı oluşmuş antikor

HBcAg: Hepatit B kor (core) antijeni

Anti HBe: Hepatit B kor antijenine karşı oluşmuş antikor

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HBIG: Hepatit B Immunoglobulin

ELISA: Enzym linked immunosorbent assay

PCR: Polimerase chain reaction

IFN: İnterferon

LAM:Lamivudin

HAİ:Hepatik Aktivite İndeksi

FDA:Food Drug Administration

TABLÖLAR

1: HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı:.....	7
2: İnfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler...	23
3: Hastaların Temel Özellikleri.....	36
4: Tedavi sonrası virolojik cevap oranları.....	36
5: Tedavi öncesi ve sonrası ALT, HBV-DNA değişiklikleri.....	37
6: Tedavi öncesi ve tedavi bitiminde HBe-Ag/anti-HBe değişiklikleri.....	39
7: Tedavi sonrası biyokimyasal cevap oranları.....	40
8: Tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal cevap birlikteliği.....	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan hepatit B infeksiyonunun bugün için dünyada yaklaşık 350 milyon insanı infekte ettiği sanılmaktadır (Lee WM, 1997). Türkiye’de ise hepatit B taşıyıcılığı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber ortalama % 3,9–15 arasındadır (Kılıçturgay K, 2001).

Sağlıklı yetişkinlerde akut infeksiyondan sonra kronikleşme oranı %5’dir (Ökten A, 2003). Kronik hepatit B (KHB) karaciğer sirozuna ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinoma gelişme riski nedeniyle insanlık için önemli bir problemdir (Sönmez F ve ark, 2002). Bu nedenle sorunun çözümü için aşı ve diğer profilaktik önlemlerin alınması gerekmektedir.

Kronik hepatit B infeksiyonunun tedavisi hastalığın sonuçları itibariyle gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Kronik HBV’de tedavinin amacı virusun temizlenmesi, semptomların kontrol altına alınması, inflamasyonun azaltılması ve uzun vadede siroz ve HCC (Hepatosellüler kanser) gelişiminin önlenmesidir. Kronik HBV infeksiyonu tedavisinde kullanılması FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanan ilk ilaç alfa-interferondur (Bilgiç A, Özacar T, 2002). Alfa-interferon ile vakaların ancak %30-35’inde replikasyon önlenmekte ve karaciğer enzimlerinin normal seyri sağlanmaktadır (Wong K ve ark, 1993). Daha sonraki yıllarda kronik HBV’de tek başına veya alfa-interferonla birlikte kullanıldığında tedavi başarısını arttırdığı gözlemlenen nükleozid analogları tedavide kullanılmaya başlanılmıştır.

Bu çalışmamızda 2000–2006 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen ve alfa-interferon alfa-2b/lamivudin kombinasyon tedavisi verilen 24 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi sonuçları etki açısından değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk defa Blumberg ve Alter'in 1965'de Avustralya antijenini bulmasıyla tanımlanmıştır (Blumberg BS, Alter HJ, 1967). Bu gelişmenin ardından 1970 yılında Dane, elektron mikroskopuyla 42 nm.'lik viral partikülü gösterdi (Dane DS ve ark, 1970). Dane partikülünün yüzeyinde daha önce "Avustralya antijeni" olarak tanımlanmış yüzey antijeni bulunduğu ve ayrıca bir çekirdek antijeni içerdiği gösterildi. 1971 yılında Krugman, ısı ile inaktive edilen hepatit B yüzey antijeni pozitif serumların immunojenik olduğunu ve aşı olarak kullanılabileceğini gösterdi (Bilgiç A, Özacar T, 2002). Bundan sonraki yıllarda virüsün moleküler yapısının çözülmesi ile aşılama çalışmaları ve tedavi alanında önemli mesafeler kat edilmiştir.

VİRUSUN YAPISI

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus genusunda yer alan 42 nm. çapında sferik biçimde ve zarflı bir virüstür. Hızlı replikasyon yeteneğine sahip, kısmen çift sarmallı, 3.2 kilo baz uzunluğunda sirküler DNA genomu içerir.(Dane DS ve ark, 1970).

Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), infektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimi içerir (Bilgi A, Özacar T, 2002). Hepatit B virüsü sadece insanları ve şempanzeleri infekte eder.

HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikleri bakımından birbirine benzemeyen 3 partiküle rastlanılır (Robinson WS, 2002).

1: 42 nm çapında, infektif özellikte, viryon yapısında, küresel şekilli Dane partikülleri,

2: yaklaşık 22 nm çapında içinde nükleik asit içermeyen non-infektif, küresel partiküller (HBsAg),

3: özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumlarında bulunan, 22 nm. çapında 50–500 nm uzunluğunda nükleik asit içermeyen, non-infektif tübüler partiküller.

Her üç form da infekte konak serumunda yüksek miktarda (200–500 µg/ml) ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup immünojeniktir. Yüzey antikoru (anti-HBs) ile reaksiyon verirler. Non-infektif formlar serumda daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm.'lik küresel partiküller oluşturur. Viryonun iç bölümünü 27–28 nm. çapında heksogenel nükleokapsid (iç çekirdek) oluşturur. Kor partikülünün içinde endojen viral DNA polimeraz ve bununla ilişkili olarak tek bir molekül şeklinde kısmen çift sarmallı sirküler DNA bulunur. Dane partikülünün miktarı 10^1 - 10^9 /ml arasında iken non-infektif partiküllerin miktarı 10^{13} /ml veya daha fazladır (Kılıçturgay K, 2001).

HBV'nin infektivitesini 30–32° C'de altı ay, -20°C'de 15 yıl koruduğu gösterilmiştir. HBV serumda 60°C'de 1 saat süreyle infektivitesini kaybetmez. Ancak 160°C'de kuru ısıda bir saatte infektivitesi kaybolur (Bilgi A, Özacar T, 2002).

GENOMİK ÖZELLİKLER

HBV kısmen çift zincirli sirküler bir DNA taşır. DNA'nın molekül ağırlığı 2.3×10^6 daltondur (Echevarria JM, Avellon A, 2006). G-C oranı % 49 dur. HBV-DNA; 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1888–2700 nükleotid içeren kısa S (veya pozitif) zincir olmak üzere iki zincirden oluşmuştur. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla birlikte her birinin 3'-5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. İki zincir arasında değişik uzunlukta tek bir zincir vardır. Negatif zincirin 5' ucunda sentez sırasında primer olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken, pozitif zincirin 5' ucunda aynı

işlevi yerine getiren bir RNA oligomeri vardır. Negatif zincirin 3' ucunda ise 9–10 nükleotidlik artık uç mevcuttur. Bu alan, viral replikasyon sırasında pozitif DNA zincirinin sentezindeki “template switching” işlemindeki DNA polimerazın etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, kısmen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar (Ganem D,1996).

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, HBV genom yapısının ortaya konmasında, nükleotid dizilişi ve gen bölgelerinin belirlenmesinde büyük katkılar sağlamıştır. HBV’de genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S; C; X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame: ORF) sahiptir. ORF’ların transkripsiyonu promoter (başlatıcı) ve enhancer (güçlendirici) denilen dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 1 promoter ve 2 enhancer bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içerisinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat arttıran bir elemanın varlığı da tanımlanmıştır. HBV-DNA’daki genler arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde iç içe geçmiş durumdadırlar. Bu nükleik asit dizilerinin transkripsiyonu; başlatıcı ve güçlendirici denilen düzenleyici dizinler tarafından düzenlenmektedir. HBV genomunda tanımlanmış olan başlatıcı (pre-S1 prom, S prom, X prom, pre-C prom) ve 2 güçlendirici (Enh 1 ve Enh 29) düzenleyiciler vardır. Uzun sarmalda yer alan S geni yüzey proteinleri, C geni kapsid proteinlerini, X geni x proteinini ve P geni de DNA polimerazı kodlamaktadır. Fakat başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde üç (pre-S1, pre-S2, S), C geni üzerinde iki (pre-C ve C) bölge bulunmaktadır. Böylece dört adet protein kodlayan nükleik asit dizisi olmasına rağmen yedi değişik polipeptit üretilmektedir. Bu yapılar sayesinde çift sarmallı, kıvrımlı ve sirküler şeklindeki DNA molekülü oluşmaktadır (Thiollais P ve ark,1985).

REPLİKASYON STRATEJİSİ

HBV replikasyonunun ilk aşaması, virüsün hedef aldığı hücreye bağlanarak iç kısımlara geçebilmesidir. HBV'nin hepatositlere bağlanmasında, pre-S bölgesinin rolü olduğu düşünülmektedir (Monadpour D, Wants JR, 1995). Virüsün, hedef hücrelerle teması takiben serbest kalan HBV DNA'sı, hücre çekirdeğine geçer ve DNA polimerazın etkisiyle sonuçta süper kıvrımlı, tamamı çift sarmallı, çember şeklinde DNA molekülü meydana gelir.

Konak hücre RNA polimerazın etkisiyle bu DNA'dan "pregenom" şeklinde mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir. Daha sonraki aşamada yapısal proteinleri ile DNA polimeraz ve revers transkriptaz gibi enzimler sentezlenir. Bu esnada pre-genom, oluşan core partikülü içine yerleşerek yeni DNA replikasyonu başlatır. (+) RNA'dan DNA polimerazın reverse transkriptaz etkisi ile (-) DNA iplikçığı sentezlenir. Önce RNA-DNA hibrid molekülü, daha sonra (-) DNA iplikçığı kalıp olarak kullanılarak, (+) DNA zincir sentezi başlar. Bu arada geride kalan RNA molekülü sindirilip yok edilir. Sonuçta (+) DNA zinciri tamamlanmadan kesilir ve ortaya cccDNA molekülünü içeren viral partikül, konak hücrenin dışına çıkar (Fattovich G, ve ark, 1988).

HBV ANTİJENLERİ VE SEROLOJİSİ

HBV enfeksiyonunun tanısı, takibi, prognozun tayini ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi; bazı viral antijenler ve bu antijenlere karşı serumda oluşmuş olan özgül antikorların incelenmesiyle yapılabilmektedir.

Kılıf (yüzey) proteinleri: S geni tarafından kodlanan yüzey proteinleri (HBs), hem Dane partikülünün yüzeyinde, hem de infekte hastaların serumlarında saptanan 22 nm. çapındaki küresel ve tübüler partiküllerin yapısında bulunmaktadır. Yüzey

proteinleri, molekül ağırlıkları 24.000–42.000 arasında değişen altı farklı polipeptidin değişik oranlarda bir araya gelmesi ile oluşur. Gerçekte tek bir gen tarafından kodlanan bu proteinlerdeki farklılıkların nedeni, sentezin aynı gen üzerinde farklı kodonlardan başlamasıdır. Pre-S1, pre-S2 ve S olarak adlandırılan bu gen bölgelerinin başlangıç kodonları farklı olmakla birlikte ortak 3' ucunda sonlanırlar. Böylece üç ana protein sentezlenmektedir. Bunlar: L (large), M (middle), ve S (small) proteinleridir. (Gerber MA, Thung SN, 1989., Kıyan M, 2001).

L proteini; gen üzerindeki pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinin tümünün okunmasıyla sentezlenen, 39 kDa molekül ağırlığında ve 389 amino asitten oluşan kılıfın en büyük proteinidir. Virüsün hepatosite bağlanmasında rolü olduğuna inanılmaktadır. (Terraud NA, Wright TL, 1996). Dane partikülünün oluşumu, bir araya gelmesi ve konak hücreden salınması için S ve L proteinlerinin mutlaka sentezlenmiş olması gerekmektedir (Gerber MA, Thung SN, 1989., Kıyan M, 2001).

S + pre-S2 bölgesinde sentez edilen M proteini, 33 kDa molekül ağırlığında 281 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. HBV'nin hepatositlere adsorbsiyonunda rol oynadığı düşünülen yapılardan biri de M proteinidir. L ve M proteinleri hastalığın erken evrelerinde görülmekte ve bu proteinlere karşı gelişen antikorların serumda gösterilmesi iyileşme belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Genin S bölgesi tarafından sentez edilen S proteini 24 kDa molekül ağırlığında ve 226 aminoasitten oluşmuştur. HBsAg'nin büyük kısmını oluşturan S proteini, kılıfın major proteini olarak kabul edilir.

HBs üzerinde en az beş antijenik determinant (a, d/y, w/r) bulunmaktadır. Bunun nedeni S proteinini oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarıdır. Bu determinantlardaki değişiklikler HBsAg subtiplerinin oluşumunu sağlamaktadırlar. HBs subtipleri, biyolojik açıdan benzer özelliklere sahiptirler, ancak yeryüzündeki dağılımları farklılık gösterir (Kıyan M, 2001).

HBV genotiplerinin belirlenmesinde altın standart, tüm HBV genomu DNA dizisinin filogenetik yöntemlerle karşılaştırılmasıdır. Bugüne kadar HBV'nin tanımlanmış 8 ana genotipi vardır ve bu genotipler A'dan H harfine kadar adlandırılmıştır (Echevarria JM, Avellon A, 2006). Bu genotipler, genomlarını oluşturan tüm nükleotidler göz önüne alındığında %10–14 arasında nükleotid farklılığı gösterir. Genotip A en fazla nükleotid farklılığı gösteren tiptir. Bu genotipler farklı coğrafi dağılım göstermektedirler (Bozdayı AM, 2003). Türkiye'de yapılan genotip çalışmalarında HBV genotip D'nin tüm HBV enfeksiyonlarının %100'ünden sorumlu olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan subtip çalışmaları da yine en fazla görülen subtipin ayw olduğunu ortaya koymuştur (Bozdayı AM, 2003).

Tablo 1: HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı:

<u>Genotip</u>	<u>Subtip</u>	<u>Coğrafi dağılım</u>
A	adw2, ayw1	Kuzey Batı Avrupa, ABD, Orta Afrika
B	adw2, ayw1	Tayvan, Japonya, Endonezya, Çin, Vietnam
C	adw2, adrq+, adrq-, ayr	Doğu Asya, Tayvan, Kore, Çin
D	ayw2, ayw3	Akdeniz Bölgesi, Hindistan, Batı Afrika
E	ayw4	Batı Afrika
F	ayw4q-, adw2, ayw4	Orta ve Güney Amerika
G	ayw2	Fransa, ABD
H	ayw2	ABD

HBsAg lipoprotein yapısında olup, serumda veya diğer vücut sıvılarında Dane partikülünün bir komponenti olarak veya 20–22 nm çapında küre veya silindirik biçiminde ayrı olarak bulunur. Serumda varlığı, akut HBV enfeksiyonunu ve kanın infekte olduğunu gösterir. HBsAg karakteristik olarak hastalığın klinik ve

biyokimyasal özelliği belirmeden 1–6 hafta önce, yani inkübasyon döneminde belirir, nekahat döneminde kaybolur. Bu antijene spesifik Anti-HBs haftalar veya aylar sonra belirir ve ömür boyu varlığını korur. Bu nedenle saptanması, daha önce HBV enfeksiyonunu ve kısmen ileriye yönelik korunmayı gösterir. HBsAg akut hepatit olgularında 2–6 ay içinde kaybolur. Varlığının 6 aydan fazla sürmesi durumunda hastalığın kronikleşmesi söz konusudur (Kıyan M, 2001).

Cor proteinleri: C geni; C ve pre-C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Bu gen, HBcAg ve HBeAg olmak üzere, antijenik özellikleri farklı, ortak determinantlar içeren iki değişik protein sentezlemektedir. Serumda var olan HBeAg, spesifik olarak albumin immünoglobulin ve antitripsine bağlanma özelliğine sahip olduğundan yapısındaki HBcAg ile ilgili determinantlar maskelenir. Bu nedenle HBeAg, anti-HBe'ye bağlanabilirken, anti-HBc ile reaksiyon vermez. HBeAg'nin viral replikasyon için gerekli olmadığı saptanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonunda bir prekor mutantının tanımlanmasından sonra HBeAg ve anti HBe'nin vireminin saptanmasında güvenilir parametreler olmadığı saptanmıştır (Özsan M, 2007). HBcAg kanda sadece Dane partikülleri içinde, hepatositlerde ise nükleusta yer alır. Çekirdeğe karşı antikor (Anti-HBc) genellikle hastalığın klinik olarak ortaya çıkışı ile belirir ve giderek azalarak yıllar ve yaşam boyunca devam eder. Anti-HBc ayrıca kronik HBsAg taşıyıcılarında bulunur. Bunlarda IgG sınıfındadır, akut enfeksiyonlarda IgM ön plandadır.

Core proteinlerinden bir diğeri P proteindir. P geni HBV-DNA'nın yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturan en uzun gendir. P proteini 832 aminoasitten oluşmuş olup 92 kDa ağırlığındadır. Revers transkriptaz, endonükleaz, DNA ve RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. P proteini üzerinde amino uçtan karboksil uca doğru düzenlenmiş değişik fonksiyonel determinantlar tanımlanmıştır. Oldukça immünojenik bir özelliğe

sahip olan P proteininin varlığı, serumda bulunan anti-DNA polimeraz antikorları ve sentetik peptit antijenleri ile gösterilebilir (Kıyan M, 2001).

X proteini; HBV genomu üzerindeki en küçük bölge olan X geni tarafından sentezlenir. X geni transkripsiyonel transaktivatörler olarak görev yapan iki protein

sentezler. Bu gen tarafından sentezlenen HBxAg; 154 aminoasitten oluşmuş, 16 kDa molekül ağırlığında olup fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu proteinin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol oynayabileceğine ait veriler mevcuttur. HBxAg'nin HBV transkripsiyonunu aktive ettiği tespit edilmiştir. Ancak yapılan in vitro çalışmalar bu proteinin gen ekspresyonu veya HBV replikasyonu için gerekli olmadığını ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda HBxAg'nin, HBV ile infekte hastaların karaciğerlerinde eksprese olduğu gösterilmiştir. X sekansına karşı oluşan antikorlar, HCC ve HBV ile infekte karaciğer dokularındaki X proteinin saptanmasında kullanılmış ve HBxAg'nin, yüzey ve kor antijenlerinden az olduğu tespit edilmiştir. X sekansına ait sentetik peptitler, hasta serumlarında anti-HBx antikorlarının saptanmasında kullanılmış ve bu marker'in HCC'nin erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Freitelson MA ve ark, 1995, Hsia CC ve ark, 1996).

HBV VARYANLARI

Son yıllarda HBV suşlarında görülen genetik varyasyonlar, hastalığın epidemiyoloji ve seyrinin yanı sıra aşı ile korunma olgusunu da önemli oranda etkilediğinden, virolog ve moleküler biyologların ilgisini çekmektedir.

Özellikle RNA virüsleri ve retrovirüslerde, viral genotip varlığı ve aynı konakta çeşitli varyantların bir arada bulunabileceği gösterilmiştir. Bu heterojenite, RNA replikasyonu ve revers transkripsiyonu esnasında, olması gerekenden farklı bir

nükleotidin devreye girmesinden kaynaklanır. Replikasyon aşamasında, pregenomik RNA ara kademesini kullanması nedeniyle, diğer DNA virüslerine oranla, HBV'de daha fazla mutasyona rastlanılmaktadır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan nükleotid farklılıkları HBV suşları arasında %12 oranında görülmektedir (Serter D, 1997).

HBV suşlarında görülen belli başlı mutasyonlar şunlardır:

- a. Pre-S bölge mutasyonları:** bu bölgeye ait mutasyonlar, kronik hepatitli hastalarda ve HCC'li hastalarda bildirilmiştir
- b. Kılıf bölgesi mutasyonları:** ya HBsAg'nin rutin tarama testleri ile saptanamamasına ya da var olan Anti-HBs'ye rağmen bireylerin yeniden HBV ile infekte olmasına yol açmaktadır.
- c. Pre-core bölgesi mutasyonları:** genellikle HBV'nin aktif viral replikasyonun söz konusu olduğu, ancak HBeAg'nin görülmediği tablolara yol açar.
- d. Core bölgesi mutasyonları:** Pre-core mutantların gösterilmesini takiben diğer gen bölgelerindeki değişimler araştırılmaya başlanmıştır.
- e. Sero-negatif HBV:** araştırmacıların HBV 2 olarak tanımladıkları etkene ait sekans incelemeleri yapıldığında, orijinal HBV suşundan farklılıkları açıklığa kavuşturulamamıştır.
- f. HBx mutantları:** Amerika'da hemodiyaliz hastalarında HBxAg ve Anti-HBx araştırılmış, bazen hiçbir serolojik göstergesi olmayan ama transferazları yüksek olgularda pozitif bulunmuştur.

Precore/core genlerindeki mutasyonlar sonucunda bu bölgelerde kodlanan antijen farklılaşmakta ve bu durum, kronik HBV olgularının patogenezi etkilemektedir (Serter D, 1997).

EPİDEMİYOLOJİ

HBV enfeksiyonu ciddi bir toplumsal sağlık problemi olmasının yanında, tedavi giderleri ve iş kayıplarına da sebep olması nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bugün dünya nüfusunun yarısına yakını HBV ile infekte olmuştur ve her yıl 50 milyon insan HBV ile infekte olmaktadır. Dünya genelinde HBV ile ilişkili yıllık ölüm 1–2 milyon olarak tahmin edilmektedir (Lee WM, 1997). Bu derece yaygın

ve ciddi bir hastalık olan HBV ile mücadelede başarılı olunması için epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

HBsAg ve Anti-HBs gibi serumda kalıcı markırların varlığı sayesinde, HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmektedir. İnfeksiyonun dağılımı, çeşitli coğrafik bölgelerde çok değişkenlik göstermektedir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı göz önüne alınarak dünya, düşük, orta ve yüksek riskli bölgelere ayrılmıştır (Taşyaran MA, 2001).

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgeler; Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey Orta ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerdir. HBsAg taşıyıcılığı %2'nin altındadır (Rogez SR, Denis F, 2004). Bu bölgelerde enfeksiyon çoğunlukla adölesanlarda ve yetişkinlerde görülür. Vakaların 2/3'ü 15–29 yaş arasındadır. Bunlarda cinsel temas en önemli bulaş yoludur. Genel popülasyonda enfeksiyon oranı düşük iken, homoseksüeller, birden fazla seksüel partnerli heteroseksüeller ve İV ilaç bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda ve bazı etnik gruplarda enfeksiyon insidansı yüksektir (Robinson WS, 2002).

HBV endemisitesinin orta olduğu bölgeler; Ortadoğu, Akdeniz havzası, Orta-Latin Amerika, Güney Avrupa, Rusya gibi ülkelerdir. Bu bölgelerde HBsAg taşıyıcılığı %2–7 arasındadır(Rogez SR, Denis F, 2004). Türkiye orta endemiste bölgesindedir.

Asya ve Afrika gibi epidemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. 10 yaşına kadar nüfusun %70-90'ı infekte olmaktadır (Lee WM, 1997). Afrika'da özellikle batı bölgelerinde HBsAg pozitifliğinin %7–20 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda Avrupa'da, HBV enfeksiyonunda belirgin bir düşüş olmuştur. Bu; yaşam koşullarında düzelme, çekirdek aile, sağlık koşullarında düzelme, tek kullanımlık enjektör ve sağlık malzemelerinin kullanılması ile açıklanabilir. Örneğin

Yunanistan'da 1973–1987 yılları arasında 4–9 yaş grubunda taşıyıcılık, %15,1'den %0,9'a gerilemiştir (Papaevangelou G, 1994).

Endemisitenin benzer olduğu bölgelerde, bulaşma yolları risk grupları açısından farklılık gösterir. Sağlıklı bireyler arasında taşıyıcılık oranı; tropikal bölgelerde ılıman bölgelerden, erkeklerden kadınlardan, kırsalda şehirden, bazı topluluklarda ve kötü sosyoekonomik şartlarda daha yüksektir. Yaşla beraber antikör prevelansı da artmaktadır (Taşyaran MA, 2001).

HBV'nin Bulaşma Yolları

HBV'de en önemli kaynak insandır. İnfeksiyon kaynağı, akut Hepatit B'li insanlar, kronik taşıyıcılar ve bunlardan elde edilen kan ve kan ürünleridir.

Hepatit B virüsünün dört ana bulaşma paterni vardır; infekte kan ya da vücut salgıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, infekte olan anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal bulaşma). HBV'nin en yoğun olduğu vücut sıvıları potansiyel olarak infeksiyözdür (Taşyaran MA, 2001).

***Parenteral**

- Kan ve kan ürünleriyle temas ve transfüzyon
- Kontamine iğne, enjektör, bistüri, sonda vs.
- Hemodiyaliz
- Damardan uyuşturucu kullanımı
- Oral cerrahi
- Akapunktur, kulak delme, traş vs.

***Perinatal/Vertikal**

***Horizontal**

***Cinsel temas**

Parenteral Bulaşma: Parenteral bulaşma paterni en çok araştırılan ve en iyi bilinen bulaşma şeklidir. Parenteral HBV bulaşı, tüm endemisite bölgelerin için önemli bir bulaşma yoludur (Taşyaran MA, 2001).

Parenteral bulaşma, virüsle kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi aletler, enjektör, i.v ilaç kullanımı, diş fırçası, müköz membranlara sıçrama gibi nedenlerle olur (Lee WM, 1997). Bu nedenle Hemofili başta olmak üzere, sık kan veya kan ürünleri verilen, hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz hastaları, HBV için en riskli gruplardır Doğal olarak bu bulaşma zincirinin net bilinen ilk halkası, kan ve kan ürünleridir.

Taşıyıcılık oranı yüksek olan ülkemizde 1986'dan itibaren kan bankalarında, tarama testlerinin uygulanması, 1987'den itibaren tek kullanımlık enjektörlerin uygulanmaya konması ile bulaşıcılık oranlarında azalma görülmüştür.

Kapı kolu, mobilyalar, diyaliz gereçleri ve malzemelerin üzerinden alınan sürüntü örneklerinin %11-21'inde HBsAg pozitif bulunmuştur. Yine endemik bölgelerde HBV yaygınlığından sivrisinekler sorumlu tutulmuşsa da, günümüzde sadece mekanik bir neden oldukları, HBV bulaşmasında önemli rolleri olmadığı kabul edilmektedir (Hyams KC, 1989).

Perinatal Bulaşma: Taşıyıcı anneden çocuğa geçiş, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile infekte maternal sıvılarla bebeğin temasıyla olur. Doğum sırasında bulaşma, cilt sıyrıkları, mukoza penetrasyonu, vaginal kanaldan geçişte anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanıyla temas ve plasenta hasarı sonucu fetal ve maternal dolaşımın karışması gibi nedenlerle meydana gelir (Comella LT ve ark, 1992).

Anneden fetusa bulaşma, gebelik esnasında değil de, genellikle doğum sırasında olmaktadır. HBeAg pozitif olup normal vaginal doğum yapan annelerde bulaşma, sezeryanla doğum yapan annelerden 2-2,5 kat fazla bulunmuştur.

Kronik HBV taşıyıcı anneler virüsü daha çok bebeklerine perinatal dönemde geçirirler. Özellikle HBsAg ve HBeAg pozitif olan kronik taşıyıcı anneden bebeğe geçiş riski daha fazladır (Ülgenalp İ, Orhan E, 1996). HBsAg ve HBeAg bulaştırma yönünden önemlidir. Akut infeksiyonda, bu antijenlerin pozitifliği 1–3 ay sürebilir. Ancak son yıllarda, HBV-DNA ile ilgili hibridizasyon ve özellikle PCR çalışmalarının yaygınlaşması HBeAg/Anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşkuların doğmasına yol açmıştır.

HBsAg pozitif annelerin infeksiyonu bebeklerine bulaştırma olasılığı, her coğrafi bölgede farklılık gösterir. Örneğin, uzak doğu ülkelerinde HBeAg taşıyıcılığı yüksek oranda olduğu için, perinatal bulaşma ilk trimestirde çok sık olmaktadır (%70-90). Buna karşılık sadece HBsAg taşıyıcılığının sık olduğu Afrika ülkelerinde perinatal bulaşma az olmaktadır (Rogez SR, Denis F, 2004, Zuckerman, 1984).

Yenidoğan döneminde virüsün alınması durumunda, immün sistemin henüz immatür olması nedeniyle çoğu vaka kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır. Özellikle HBeAg pozitif olan annelerin bebeklerine virüsün bulaşması ve sonunda kronik hepatit taşıyıcısı olma riskleri %90'dan fazladır ve bunların %80-90'ı kronikleşmektedir.(Rogez SR, Denis F, 2004).

Horizontal Bulaşma: Aile içi bulaşma, orta ve yüksek endemisiteli bölgelerde önemli bir bulaşma yoludur. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve sosyo-ekonomik durum, HBV'nin bulaşma oranını artırmaktadır. Horizontal yolun mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte bu tür bulaşmanın; kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir (Taşyaran MA, 2001).

Gelişmiş ülkelerde bu tip bulaşma çok azdır. Özellikle ilk ve orta öğretim yıllarında HBV bulaşması, çocuklar ve gençler arasında yayılmakta, 18–20 yaşlar arasında normal popülasyondaki taşıyıcılık oranına yakın hale gelmektedir (Değertekin H, 2003).

Seksüel Bulaşma: HBV'nin başlıca bulaşma yollarından biridir. Tüm endemisite bölgeleri için geçerli olmakla beraber, düşük endemisiteli bölgeler için daha önemli bir bulaşma yoludur.

Homoseksüeller arası cinsell temas, HBV için en riskli bulaşma şeklidir. Rektal mukoza travmalarına bağlı kan teması, riski arttırmaktadır. Kandan daha az virüs bulunsa da, genital sekresyonlar, heteroseksüel temas sırasında da bulaşmaya neden olmaktadır. Çoğul seksüel partneri ve başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu riski, partner sayısı artmasına paralel olarak, 3–11 kat, diğer bir veneryal hastalık olmasına bağlı olarak da 2–3 kat artmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Hepatit B enfeksiyonu akut veya kronik olarak iki ana formda klinik bulgulara neden olur.

Akut Viral Hepatit Kliniği:

Akut viral hepatitte (AVH) enfeksiyonun seyri; inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir (Taşyaran MA, 2007).

İnkübasyon devresi 2–6 aydır. Bunu 1 hafta ile 2 ay arasında değişen sürelerde yorgunluk, zayıflama, anoreksi, sağ hipokondrium ağrısı, 39 dereceyi geçmeyen ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi non-spesifik semptomlar gözlenen prodrom dönemi izler. Myalji, fotofobi, atralji olguların 1/3'ünde görülür. Artrit, anjioödem, makulopapüler döküntü, ürtiker, hematüri, proteinüri immün sistem yoluyla ortaya çıkan bulgulardır. Klinik bulgular özellikle infantlarda şiddetlidir. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-10'unda akut hepatit klinik belirtileri görülmektedir

Bazı hastalarda ateş atalji ve ürtikeri içeren serum hastalığına benzer sendrom gelişebilir. Klinik görünüm anikterik formdan ilerleyici ikter ve bazı hastalarda (>%1) fulminan hepatit şeklinde seyredebilir. Hepatitin şiddeti yaşla birlikte artar (Howard CT, 2006, Taşyaran MA, 2007).

HBV infeksiyonunda, konağın immün cevabı, akut viral hastalıktan iyileşmesinden ya da hastalığın kronikleşmesinden sorumlu olabilmektedir (Taşyaran MA, 2007). Hepatit B infeksiyonu vakalarında, virüsün kendisi hepatositlere etkili olmayıp, karaciğer hücre hasarı konakçının immünolojik reaksiyon paternlerine bağlıdır. Hepatosellüler hasarın en iyi göstergeleri, aspartat aminotransferaz (AST-SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT-SGPT)'dir. Genel olarak normalin on katı ve üzeri değerler tanı için gereklidir. AVH'de, prodrom döneminde serum transaminazları yükselmeye başlar. İkterik dönemde en yüksek düzeylere çıkar, iyileşme döneminde azalarak normal düzeylere iner. Fulminan formda çok yüksek serum seviyeleri olmayabilir (Ökten A, 1994).

Sarılık ilk 24 saatte ya da ilk haftada görülebilir. Sarılığın derecesi değişkendir. Bu dönemde ağırlı hepatomegali ve bazen splenomegali bulunabilir. Sarılıklı dönem

çocuklarda 2–3 hafta, erişkinlerde 4-6 hafta kadar sürer. Tam klinik ve biokimyasal düzelme ise, sarılığın başlangıcından 3 ay sonra oluşur (Robinson WS, 2002).

Bilinç bulanıklığı, somnolans, asteriksis gibi bulgular, fulminan hepatit gelişimine işaret eder. %1–2 olguda gelişebilmektedir. Prognozu kötüdür, mortalitesi %63–93 varabilmektedir (Rogez SR, Denis F, 2004).

Nadiren serum bilirubin düzeyinin 10mg/dl üzerinde seyrettiği, kaşıntı, diyare, kilo kaybıyla giden ve ikterin 12 haftaya kadar uzayabildiği kolestatik seyir görülebilir. Burada kolestaz enzimleri, özellikle alkalin fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) artar. Aminotransferazlar ise hafif yüksektir, tanı koydurucu düzeylerde değildirler. Karaciğer biyopsisinde aşık kolestaz bulguları vardır. Bu

formun, ekstrahepatik kolestazdan ayırt edilmesi büyük önem taşır. Prognozu çok iyidir, iyileşme tamdır (Sherlock S, 1985).

Hepatit B'de ekstrahepatik bulgular: Olguların %10–20 kadarında ekstrahepatik bazı belirtiler ortaya çıkabilir. Bunlar;

- 1) Geçici serum hastalığı benzeri bazı belirtiler,
- 2) Poliarteritis nodoza,
- 3) Glomerulonefrit ve
- 4) Miks krioglobulinemidir

Kronik Hepatit B Kliniği:

Hastalığın kronikleşmesi kişinin yaşına ve immün sisteminin durumuna bağlıdır. Tüm dünyada önemli bir problemdir. Akut infeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Erişkinde kronikleşme % 3–5 iken, çocukta %20–50, yenidoğanda %90–95 düzeylerindedir (Leblebicioğlu H, 2004).

Kronik infeksiyon gelişme oranlarındaki bu farklılık büyük ihtimalle, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir (Taşyaran MA, 2007). Yenidoğan döneminde infekte olan bebeklerin ancak %10 kadarı infeksiyonu intrauterin olarak almıştır; geri kalanı perinatal olarak infekte olmaktadır. Kronikleşmenin nedeni ne olursa olsun kronik B hepatitinin üç dönemi olduğu kabul edilmektedir. Bunlar;

1) İmmün tolerans dönemi: Hastalığın endemik bulunduğu bölgelerde çoğunlukla vertikal geçişle perinatal dönemde alınan infeksiyonda bebeğin immün sisteminin olgunlaşmamış olmasından dolayı virusa karşı yetersiz immün cevapla karakterizedir. Bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yetersiz immün cevap oluştuğu için virüs alabildiğince çoğalmakta (yüksek HBV-DNA), fakat karaciğer hücreleri tahrip olmadığı için ALT düzeyleri normal bulunmaktadır. İmmün tolerans döneminin tipik özellikleri şunlardır:

- HBe Ag pozitifliği
- Yüksek HBV-DNA düzeyi
- Normal ALT
- Karaciğer biyopsisinde normal veya nonspesifik değişiklikler

Bu dönemde infeksiyona karşı immün cevap olmadığı için muhtemelen HBeAg serokonversiyon ihtimali de çok azdır (Akarca US, 2003). Bu nedenle tedavi önerilmez. İmmün tolerans dönemindeki hastalarda prognoz iyidir (Mert A, 2007).

2) İmmün klirens dönemi: Geç çocukluk, adolösan ve genç erişkin döneminde alınan akut HBV enfeksiyonları iyileşmeyip kronikleştiğinde HBe pozitif kronik hepatit B tablosu oluşmaktadır. Ayrıca perinatal dönemde alınan HBV enfeksiyonu uzun süreli immün tolerans döneminden sonra üçüncü-dördüncü dekatlarda virusun antijenik yapısındaki bazı değişiklikler nedeniyle immün tolerans bozulur ve konakçı virüsle infekte hepatositlere karşı immün cevap oluşmaya başlar.(Balık İ, 2001, Mert A, 2007). Bunun sonucunda;

- a) infekte hepatosit kitlesi azaldığı ve hücre içi virüsü baskılayan sitokinler salgılandığı için HBV DNA düzeyi düşer.
- b) Hücre harabiyetinden dolayı ALT düzeyi yükselir.
- c) Eğer karaciğer biyopsisi yapılırsa karaciğerde aktif inflamasyon görülür.
- d) Bu dönemde HBeAg serokonversiyon oranı yükselir.

Genellikle her yıl hastaların %5–10 HBeAg serokonversiyonu oluşur. HBeAg serokonversiyon oranı hasta popülasyonları arasında farklılık gösterir. Genotip A ve B ile infekte olanlarda daha siktir (Howard CT, 2006).

İmmün klirens döneminde hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak alevlenme dönemlerinde hastalarda akut hepatite benzeyen sarılık, halsizlik gibi dekompanseasyon belirtileri görülebilir. İmmün klirens dönemi ne kadar aktif ve ne kadar uzun sürerse hastaların siroz olma ihtimalleri o kadar artar (Akarca US, 2003).

3) Geç dönem(inaktif dönem): İmmun klirens sırasında hastalarda infekte hepatositlerin büyük oranda temizlenmesi ve hücre içi virusün baskılanması sonucunda kalıcı bir HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği meydana gelir. Enzimler normale inmiştir. Virus replikasyonunu ve bir ölçüde antijen ekspresyonunu azaltığı için immün sistemden tekrar kaçmıştır. Virusun varlığının göstergesi HBsAg pozitifdir. İnaktif taşıyıcılık döneminde hastalarda hiçbir klinik bulgu olmaz (Akarca US, 2003). Karaciğer enzimleri ve ultrasonografisi normaldir ve karaciğer biopsisi normal veya minimal değişiklikler görülür (Raimonda G ve ark, 2003). Bu dönemde kaldığı sürece hastalığın prognozu son derece iyidir. Hepatosellüler karsinoma beklentisi dışında hastalarda olumsuz bir seyir görülmez (Akarca US, 2003).

Ancak inaktif taşıyıcılarda ileriki yıllarda HBV DNA pozitifliği, ALT yüksekliği, bazen de HBeAg reversiyonu görülebilir. Böylesi bir alevlenmenin % 20–30 civarında olduğu sanılmaktadır. İnfeksiyonu erişkin dönemde alan hastalarda genellikle ilk dönem olan immün tolerans dönem görülmemektedir. Hastalar akut hepatitin devamı olarak immün klirens dönemine girmektedirler (Akarca US, 2003).

Mutant Virus İnfeksiyonlarının Kliniği

HBV mutantlarından klinik olarak en dikkat çekici olanı HBeAg sekresyonu yapmayan mutantlardır HBeAg (-) mutantların en yaygını ve en iyi bilineni HBV genomunun prekor bölgesindeki 83'üncü bazdaki A-G değişmesidir. Böylece stop kodunu meydana gelerek HBeAg sentezi durdurulmuş olur. Bu hastalar infeksiyonun ileri dönemlerini temsil ettikleri ve immün tolerojen sayılan HBeAg'den mahrum oldukları için karaciğerdeki hastalık daha ileri evrelerde ve aktiftir. Teşhis edildiklerinde hastaların % 50'den fazlasında orta-ağır nekroinflamasyon, % 29-38'inde siroz bulunmaktadır. Spontan kalıcı remisyona girme ihtimali çok düşüktür (Akarca US, 2003).

Kronik B Hepatitinin Prognozu

HBV infeksiyonunun çoğu karaciğer komplikasyonları ile sonuçlanmaz. Ancak dünyada yılda 1 milyon kişinin HBV ile ilgili siroz ve komplikasyonları ile öldüğü bilinmektedir (Akarca US, 2003). Kronik hepatitli olgularda siroz, portal hipertansiyon, varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlar görülebilir. Şiddetli hepatiti olan olguların %50'sinde dört yıl içinde, orta şiddette kronik aktif hepatiti olan olguların %30'unda altı yıl içinde siroz gelişebilir. Hepatosellüler kanser riski kronik hepatiti olan olgularda % 0,2/yıl'dır. Hepatosellüler kanser olgularının %75'inde etiolojide HBV rol oynamaktadır (Leblebicioğlu H, 2004). Uzak Doğu'da HBsAg taşıyıcılarında, olmayana göre hepatosellüler karsinom gelişme riskinin 300 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Howard CT, 2006).

SEROLOJİ VE TANI

1980'lerden sonra yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde hem serolojik tanı yöntemlerin duyarlılıkları artmış, hem de moleküler tanı tekniklerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bugün serolojik ve moleküler tanı yöntemleri;

Akut infeksiyonun erken tanısı, akut ve kronik infeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi ve vireminin kalıcılığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Moleküler yöntemlerden ayrıca serolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya gidilmesinde, değişik hepatit B serolojilerinin varlığında antiviral tedaviye karar verme ve tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonlar sonucu ortaya çıkan mutant suşların araştırılmasında ve HCC oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında da yararlanılmaktadır (Robinson WS, 2002).

HBV ile infeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV infeksiyonlarının özgül tanısını yapmak amacıyla hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bu

serolojik göstergelere ait bilgiler çoğu zaman HBV infeksiyonunun seyrinde beklenen bir seyir izlemekle birlikte, bazen beklenenin dışında tablolarla karşılaşılabilir. Bunlardan birisi, HBV DNA'nın pre-core bölgesinde meydana gelen mutant suşların meydana getirdiği infeksiyon sırasında hastada anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun devam ettiği bir infeksiyon tablosunun görülebilmesi, diğer bir tabloda da hastada HBeAg 'nin sentezlenmesine rağmen serumda aktif viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanmamasıdır (Özsan M, 2007).

Akut HBV infeksiyonu sırasında HBsAg virüse ait ilk saptanan antijendir. HBsAg hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmakta, seviyesi giderek yükselerek akut infeksiyon sırasında pik yapmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2–6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır. Bundan bir müddet sonra serumda buna karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikoru ortaya çıkmakta ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadır (Özsan M, 2007). HBsAg'nin ortadan kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikoru ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg, hem de anti-HBs antikoru negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV infeksiyonundan sonra anti-HBs antikoru oluşması hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı göstermektedir. Kronik HBV infeksiyonlarında ise anti-HBs antikoru saptanamamaktadır. Anti-HBs, akut HBV infeksiyonu dışında hepatit B aşılması sonrasında bir immün cevap olarak oluşmakta veya hepatit B immüno globülin (HBIG) verilmesiyle ve anneden bebeğe pasif olarak da transfer edilebilmektedir. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir.

Akut infeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından (genellikle 12–14 hafta) kısa bir süre sonra anti-HBe antikoru ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikoru ortaya

çıkması viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiğini göstermektedir.

HBeAg'nin serumdaki varlığının 3–4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitifliğini devam ettirmesi ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırır

HBcAg erken dönemde süratle spesifik antikorlu ile birleştikten sonra serumda saptanamaz. Bugün serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc, HBsAg serumda saptandıktan kısa bir süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülür. İlk önce beliren anti-HBc antikorlu IgM'dir. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır, bundan sonra titresi azalmaya başlar ve ortaya çıktıktan 4–8 ay sonra kaybolur. Anti-HBc IgM sınıfı antikorların görülmesinden sonra IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkar ve bunlar genellikle hayat boyu kalıcıdır (Özsan M, 2007).

Anti-HBc IgM akut enfeksiyonun pencere döneminin tek göstergesidir. Anti-HBc IgM kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmektedir. Ancak akut dönemdeki IgM titresi oldukça yüksek düzeyde iken, kronik enfeksiyonda düşük seviyelerde olmaktadır.

Anti-HBc IgG'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını gösterir, ancak akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt etmez. Bütün serolojik göstergelerin negatif olmasına karşılık tek başına anti-HBc IgG'nin pozitif olması şu durumlarda saptanabilir;

- 1:**Hepatit B enfeksiyonundan iyileşmiş ve anti-HBs düzeyi saptanamayacak seviyede olan kişiler,
- 2:**HBs Ag'nin saptanamayacak seviyede olduğu kronik enfeksiyonlu kişiler,
- 3:**Uzamış pencere dönemi,
- 4:**Yalancı pozitiflik ve
- 5:**Kan transfüzyonunu takiben veya anneden bebeğe antikorların pasif olarak aktarımı.

Tablo 2. İnfeksiyonun tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler.

Gösterge	İnkübasyon peryodu	Akut enfeksiyon	Eski enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	- ^a
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	± ^b	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	± ^c	-
HBV DNA ^d	± ^d	+	± ^d	+ ^d	-

a)1-2 hafta içinde yapılan HBV aşılması yalancı pozitif teste yol açabilir. Aşı antijeni düşük seviyelerde tespit edilebilir

b)Kronik olarak enfekte bireylerde pozitif olabilir

c)Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar genellikle saptanabilir düzeyde HBeAg veya anti-Hbe'ye sahiptirler. Nadiren hem HBeAg hem de anti-Hbe beraberce saptanabilir

d)Metodlar sevsitivite ve standardizasyon bakımından farklı olmaktadır (Özsan M, 2007)

HBV-DNA: Organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma riski fazladır. Akut viral hepatit B'de transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde, düşmeye başlar. HBV-DNA önceleri dot blot hibridizasyon yöntemiyle ölçülürken, son 1-2 yıldır daha hassas olan PCR (Polimeraz Chain Reaction) ile araştırılmaktadır (Bilgi A, Özacar T, 2002).

HBsAg negatif olan kişilerin kanlarında, PCR yöntemiyle HBV-DNA saptanması, HBV'nin eradike edilmesindeki zorluğun bir göstergesi ise de, PCR'ın çok hassas bir yöntem olması nedeniyle düşük düzeydeki HBV'nin de gösterilebileceği unutulmamalıdır. HBV enfeksiyonundan sonra, kimi hastalarda HBsAg negatifleştiği halde, HBV-DNA'sının persistansı, HBV genomunun enfeksiyon sırasında geçirdiği mutasyonlara bağlanmaktadır. Bu mutasyon sonucunda HBsAg sentezinin azaldığı, HBeAg yapımının durduğu ve viral replikasyonun yapılmadığını gösteren çalışmalar vardır (Kıyan M, 2001).

TEDAVİ

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde günümüze kadar birçok ajan denenmiştir ve çalışmalar halen devam etmektedir. Bu ajanları şöyle sıralayabiliriz:

- 1) İnterferonlar:
 - a. İnterferon alfa-2a ve alfa-2b
 - b. Pegile interferonlar
- 2) Nükleozid Analogları:
 - a. Birinci kuşak nukleozid analogları: Asiklovir, gansiklovir, ribavirin, vidarabin, didanosin, zalsitabin, zidovudin.
 - b. İkinci Kuşak Nükleozid Analogları: Fialuridin, famsiklovir, lamivudin, adefovir, entekavir.
- 3) İmmünomodülatür ajanlar: Kortikosteroidler, interferon gama, timosin, levamisol, koloni stimüle edici faktörler, interlökinler, HBV aşıları.
- 4) Moleküler biyolojik yöntemler: DNA aşıları, antisensoligonükleotidler, ribozimler, dominant negatif mutantlar.

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hedeflenen amaçlar:

- 1) HBV replikasyonunun supresyonu
 - a. Serumda HBV-DNA'nın temizlenmesi
 - b. HBeAg kaybı, anti-HBe oluşması
- 2) Karaciğerde düzelme
 - a. Serum ALT düzeyinin normalleşmesi
 - b. Biyopside nekroinflamatuvar aktivitede azalma
- 3) HBV'nin eradikasyonu
 - a. HBsAg kaybı, anti-HBs oluşumu
 - b. Serumdan HBV-DNA'nın temizlenmesi
 - c. Karaciğerden HBV-DNA'nın temizlenmesi
- 4) Siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi, yaşam süresinin uzaması

İNTERFERONLAR

İnterferonlar ilk kez 1957'de Isaacs ve Lindemann tarafından gündeme getirilmiştir. Virüse maruz kalmış hücrelerden salgılanan bu maddelerle muamele

edilmiş diğer hücrelerin virüs replikasyonuna “interferans” (araya girme) gösterdiği saptanmış ve bu proteinlere interferon adı verilmiştir. 1960’lı yılların sonlarında, virüsle infekte binlerce donör kanı kullanılarak üretilebildiğinden yaygın olarak kullanılmamıştır. 1982 yılından itibaren, rekombinant DNA teknolojisi sayesinde interferon geni taşıyan plazmidin yerleştirildiği E.coli’nin çoğalmasıyla saf olarak rekombinant insan interferonu üretilerek çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanılmıştır. 1992 yılında kronik HBV infeksiyonunda FDA onayı alan ilk ilaç olmuştur (Dianza F ve ark, 1990).

İnterferonlar, geniş biyolojik etkiye sahip, çeşitli indükleyicilerin varlığında salgılanan son derece etkili sitokinlerdir. Yapısal, biyokimyasal ve antijenik özellikleriyle birbirinden farklı üç gruba ayrılırlar.

Alfa İnterferon (Alfa-IFN): Çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından çift sarmallı RNA (dsRNA), tümör nekrosis faktör-alfa (TNF-alfa), IL-1 ve virüslerin uyarısıyla üretilir. Aktiviteleri birbirine benzeyen, her biri farklı bir gen tarafından kodlanan 30 kadar alt tipi vardır. Alfa-IFN alt tiplerini kodlayan genler 9. kromozomda yer alır ve %90 oranında homoloji gösterirler. 116 aminoasit içerirler ve 18.000 ila 20.000 arasında değışen molekül ağırlığına sahiptirler. Hepsi pH 2’de stabildir. İnsan hücrelerinin çoğunda bulunan interferon reseptörleri alfa ve beta için ortak olup, 21. kromozomdaki bir gen tarafından sentezlenmektedir (Dianza F ve ark, 1990).

Beta İnterferon (Beta-IFN): Virüslerin, dsRNA ve poliribonükleotidlerin uyarısıyla fibroblastlar ve epitelial hücrelerden kaynaklanırlar. Beta-IFN genleri de 9. kromozomda bulunur ve alfa IFN genleri ile %45 oranında benzerlik gösterirler. Beta-IFN, 20 kDa molekül ağırlığında, 166 aminoasitten oluşan tek tip bir proteindir. Alfa ve beta IFN’ların aminoasitlerinden üçte biri aynı pozisyonlarda bulunur. Bu yapısal benzerliği ve reseptör ortaklığı nedenleriyle etkileri de (antiviral ve immünomodülatör) birbirine benzer. Bu nedenlerle alfa ve beta IFN’lara tip I interferonlar da denilmektedir (Dianza F ve ark.,1990).

Gama İnterferon (Gama-IFN): Tip II ya da immün interferon diye de adlandırılan bu tip, 143 aminoasitlik bir glikoprotein olup antijenik, kimyasal özellikleri ve reseptörü tip I interferonlardan ayrıdır. 12. kromozomdaki bir gen tarafından kodlanan gama-IFN, çeşitli antijen, mitojen ve IL-2'nin uyarısıyla CD4+ ve CD8+ T hücreleri, NK hücreleri ve makrofajlardan salınır.

Gama-IFN reseptörleri 6. kromozomda yer alan bir gen tarafından sentez edilirler ve bu reseptörler fibroblast, lenfosit, trombosit, monosit, tümör ve insan plasenta hücrelerinde bulunmaktadır. Tip I IFN'lara göre antiviral etkinliği çok az olup immunomodülatör özelliği daha belirgindir (Dianzani F ve ark, 1990).

İnterferonların Etki Mekanizması: IFN'lar çeşitli hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Reseptöre bağlanan interferon molekülü, hücrede başlıca antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etki gösterirler (Dianzani F ve ark, 1990, Asmuth ve ark, 2004)

Antiviral Etki: İnterferonlar, virüsün hücreye integrasyonunu ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Virüsler konak hücreye integre olunca interferon genleri stimüle edilir ve interferon sentezlenerek ekstrasellüler sıvıya sekrete edilir. İnterferonlar hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak antiviral genleri uyararak antiviral maddelerin sentezi ile viral replikasyonun inhibisyonuna neden olur. Sentezlenen bu maddeler, infekte olmayan diğer hücreleri de virüsten korurlar (Dianzani F ve ark, 1990).

İnterferonlar, intrasellüler antiviral olayları, bazı hücre içi enzim miktarlarını arttırarak aktive ederler. Bu enzimlerden 2'-5' oligoadenil sentetaz; küçük bir takım oligonükleotidlerin sentezine neden olur. Bu oligonükleotidler de dsRNA varlığına endojen ribonükleazları aktive ederek, viral RNA sentezini durdururlar. Diğer bir hücre içi enzim olan protein kinaz ise interferon ile etkilenmiş hücrede dsRNA'ya bağımlı olarak aktive olur, protein P-1 (ribozoma bağlı protein) ve ELF-2'nin (elongation initiation factor-2) fosforilasyonu ile aktivasyonuna yol açarak, ribozom ünitelerinin mRNA ile birleşmelerini engellemektedir. Böylece viral proteinlerin sentezi önlenir.

Alfa ve beta-IFN'lar, gama-IFN'a nazaran bu iki hücre içi enzimin aktivasyonunu daha fazla uyarırlar ve bu enzimlerin aktivasyonu da antiviral etkiyle doğru orantılıdır (Dianzani F ve ark, 1990, İkedo et al, 1986).

Bu enzim sisteminin aktivasyonunun yanı sıra; alfa- ve beta- ve gama IFN'lar, NK(Natural Killer) hücrelerin aktivitelerini arttırarak, virüsle infekte hücrelerin eliminasyonuna neden olur. Ayrıca NK hücreler de alfa interferon salgılamaktadır.

Gama-IFN makrofajların aktivasyonlarını arttırarak, infekte hücrelerin öldürülmesini sağlar. Viral antijenlerin, hücre yüzeyindeki MHC sınıf-I molekülleri ile sitotoksik T lenfositlere sunulması, alfa ve beta-IFN'lar tarafından arttırılarak infekte hücrelerin eliminasyonu hızlandırılır. İnterferonların indirekt antiviral etkileri, NK hücreler ve makrofajların aktivasyonunun arttırılması, viral antijenlerin hücre yüzeyine MHC sınıf-I molekülleriyle eksprese edilmesiyle ortaya çıkar (Dianzani F ve ark, 1990).

İmmünomodulatör Etki: İnterferonlar, immünitede ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan çok sayıda hücreden salınmakta ve dolayısıyla bu hücrelerin regülasyonunda etkili olmaktadır. İnterferonların en önemli immünomodulatör etkisi, hücre yüzeyindeki MHC antijenlerinin ekspresyonunu arttırmasıdır. Bunu yanı sıra interferonların, hücrel immünite ve antikor sentezi düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını arttırma, NK hücre aktivitesini arttırma gibi çok çeşitli etkileri de vardır (Dianzani, F ve ark, 1990, Dumoulin FL ve ark, 2004).

Antijen sunan hücreler, antijeni yüzeylerindeki MHC sınıf I molekülleri ile yardımcı T hücrelerine sunarlar. Sitotoksik T lenfositler de MHC sınıf I moleküllerini yüzeyinde taşıyan hücreleri hedef olarak kullanır. Gama-IFN daha etkin olmak üzere tüm interferonlar, hücrelerin (örneğin; infekte hepatosit) yüzeyindeki MHC sınıf I moleküllerinin sayıca artışını sağlar. Böylece infekte hepatositin yok edilmesi sağlanır. İnterferon yokluğunda infekte hepatosit tanınmamakta ve dolayısıyla yok edilemediğinden infeksiyon eradike edilememektedir. HBV infeksiyonunun

kronikleşmesinde; interferon üretiminde genetik veya edinsel bir defektin patogeneizde yer alabileceğine dair deliller mevcuttur. Yapılan çalışmalarda HBsAg taşıyıcılarında, kronik HCV ve HDV hastalarında endojen interferon üretim defekti saptanmıştır (Dianzani F ve ark,1990).

Ayrıca gama-IFN; IL-2 ve TNF etkisiyle monositler, makrofajlar, aktif T lenfositler ve B lenfositler üzerinde bulunan MHC sınıf II moleküllerinin sayısını ve ekspresyonunu arttırmaktadır. Yine monosit üzerinde IgG'nin bağlanacağı Fc reseptörlerinin sayısını ve affinitesini de arttırmaktadır. Özellikle gama-IFN, T lenfositlerin proliferasyonunu ve sitotoksitesini artırmakta ve makrofajlar ile NK hücreler üzerine direkt olarak aktive edici etki göstermektedirler. Yine gama-IFN, IL-2 varlığında B lenfositlerin mutasyonuna neden olarak immünoglobülin sentezi sağlamaktadır (Dianzani F ve ark, 1990).

Antiproliferatif Etki: İnterferonlar; normal ve malign hücrelerin büyümelerini, hücre siklusunun tüm basamaklarında durdurabilmektedirler. Ayrıca c-myc, c-fos, c-ras, c-src gibi birçok hücreyel protoonkogeni inhibisyona uğratmaktadır. Çeşitli büyüme faktörlerinin (PDGF, EGF, FGF, M-CSF) aktivitesini antagonize etmektedir. Antiproliferatif etkilerini de yine hücre içi enzimleri arttırmak suretiyle oluşturmaktadırlar. Özellikle alfa-IFN ile yapılan çalışmalar, interferonların tümör hücresi üzerine direkt inhibitör etkide bulunduğunu, antiproliferatif etki gösterdiğini ve bazı tümörlerde hücre differansiasyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir (Dianzani F ve ark, 1990).

İnterferonun Yan Etkileri: Kronik HBV infeksiyonunda yaygın olarak kullanılan interferon genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri nedeniyle çok nadiren tedavinin kesilmesine yol açabilen bir ajandır. İnterferonun yan etkilerini erken ve geç yan etkiler olarak değerlendirebiliriz.

Erken yan etkiler sıklıkla ateş, üşüme, titreme, kas-baş ağrısı ile karakterize “flu-like sendrom” olarak adlandırılan bir tablodur (Hoofnagle JH, 1997). Bazı vakalarda ek olarak diare ve kusma da görülebilir. İlk dozu tam olarak kullanılan bazı

hastalarda ise konfüzyon, delirium, koma, hipotansiyon, siyanoz ve şok bile tarif edilmiştir. “flu-like sendrom” tedaviye başlayan olguların hemen hepsinde ilk enjeksiyonu takiben 4–12 saat içinde açığa çıkar ve 5–10 saat içinde kendiliğinden geçer. Bu bulgular müteakip enjeksiyonlardan sonra giderek azalır. İnterferon uygulanımından 15–30 dakika önce oral asetaminofen verilirse bu yan etkiler azaltılmış olur ve hastaların tedaviye tolerabilite ve adaptasyonu artar. Düşük dozlarda başlayarak ideal doza tedricen arttırılması ve interferonun yatmadan önce uygulanarak yan etkilerinin uykuda geçirilmesine izin verilmesi, erken dönem yan etkilerin en aza indirilmesinde yararlı yöntemlerdir (Balık İ, 2001).

Tedavinin devamı ile geç yan etkiler görülmeye başlar (Hoofnagle JH ve ark, 1997). En sık olarak aşırı halsizlik ve kas ağrıları sorun yaratır ve bazen doz azaltmak gerekebilir. Saç dökülmesi genellikle tedavinin son aylarında ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. %15 vakada psikolojik yan etkiler vardır, özellikle hikâyesinde psikolojik problemleri olanlar risk altındadır. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olan en önemli gruptur (Horsmans Y, 2006). Bu psikolojik yan etkilerin olabileceği hastalara tedaviden önce anlatılmalıdır, birçokları karaciğer hastalığı ile bağlantısını kuramaz ve tehlikeli problemler olabilir. Hafif vakalarda uygun ilaç, psikolojik destek ve ilaç dozunu azaltmak yeterli iken ağır vakalar (akut psikoz, delirium intihar düşünceleri) tedavinin kesilmesini gerektirir (Kalyoncu A ve ark, 2005, Shakil ve ark, 1996). İnterferon tedavisi ile kemik iliği depresyonu sık olmakla beraber şiddetli değildir ve hematolojik parametreler ancak %25–50 düşer. %50’den fazla düşme halinde ilaç dozu azaltılmalıdır (Balık İ, 2001). İnterferon tedavisi alan hastaların bir kısmında oto antikorlar oluşur (Gregoria GV ve ark, 1996). Ancak bu durum tedavi gerektirmez ve bunların çok az bir kısmında (<%2) klinik tablo oluşur. Bu durum daha çok hipo veya hipertroidi şeklinde kendini gösterirken daha nadir olarak hemolitik anemi, romatoid artrit, SLE, Sialoadenit, glomerulonefrit, interstisyel pnömöni, sarkoidosis ve tip 1 DM’da tarif edilmiştir (Balık İ, 2001, Dumoulin FL ve ark, 2004). Tedavinin kesilmesiyle oto antikor titreleri azalır veya kaybolurken otoimmün klinik tablolar da düzelir. Tedavi esnasında çıkan interferon antikorları ise yine geçici ve düşük titrede olup nadiren etkinliğini azaltırlar (Balık İ,

2001). Bütün bu yan etkiler zaten sınırlı olan cevabı olumsuz yönde etkiler ve %10–40 vakada interferon dozunu azaltmak gerekir.

İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları:

- 1-Dekompanse siroz
- 2-Ciddi kardiovasküler hastalık
- 3-Böbrek yetmezliği
- 4-İntihar eğilimi olan hastalar
- 5-Ciddi lökopeni veya trombositopeni
- 6-Gebelik veya laktasyon
- 7-Otoimmün hastalıklar
- 8- Üreme çağındaki bir kadının tedavi süresince kontrapsepsiyon kullanmayı kabul etmemesi (Sümbül M, 2005)

PEG-İNTERFERON: Pegilasyon teknolojisi, interferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması ile uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır.

NUKLEOZİD ANALOGLARI

Nukleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlarla yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nukleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nukleozid 5'trifosfatlara fosforillenir; ardından virus spesifik polimerazlar ile etkileşir. Her bir nukleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etkinlik gösterirken, toksisite açısından farklılıklar görülür.

Hepatit B tedavisinde ilk denenen DNA polimeraz inhibitörleri adenin arabinozid ve aköz monofosfat türevidir. Her ikisi de sınırlı etkileri ve nöromusküler toksisiteyi nedeniyle tedavide kendilerine uzun süreli yer bulamamışlardır (Beşışık F, 2007).

Lamivudin:

Kronik hepatit B'de kullanılmaya başlanan ilk oral nukleozid analogudur. Tedavi sırasında iyi tolere edilir ve yan etkileri hafiftir (Dienstag JL, 2005). Sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV-DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. HBV-DNA titresini 4,4 log azaltır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV-DNA ve ALT azalması nisbeten eş zamanlıdır, sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz 100mg/gün'dür (Beşışık F, 2007).

HBeAg pozitif hastalarda Anti HBe serokonversiyonu; üçüncü ayda % 10- 15 , 12. ayda %15- 20, 18. ayda % 20 -36. ayda %40' dır . Serokonversiyon, hastaların 2/3' ünde kalıcıdır; bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde HBsAg de negatifleşebilir.

HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde HBV-DNA ve ALT cevabı; HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir (Zoulim F, 2006). YMDD varyantlar HBV-DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile bir aradadır. Dolayısıyla tedavinin birinci yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2. yılda % 60'a kadar geriler. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entekavire ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini kolaylaştırır. (Beşışık F, 2007).

Adefovir dipivoksil

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adenosin monofosfatın fosfonat nükleotit analogu olan adefovirin, PO etkili prodrug formudur. Hem revers transkriptazı hem de DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilir ve terminal zinciri meydana getiren DNA içerisine girer (Asmuth DM ve ark, 2004). Bağırsaklarda hızla

aktif metaboliti olan adefovire çevrilir. Yarılanma süresi 7,5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu ile olur.

HBV-DNA titresini 3–4 log azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için böyle bir etki minimaldir. Lamivüdin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır. (%2,2/yıl). Direnç gelişimden sorumlu N236 T ve A181V olmak üzere iki mutasyon tanımlanmıştır.

Türkiye’de Hepsera 10 mg tablet ticari ismi ile bulunmaktadır. Erişkin dozu 10 mg/gündür. Alınış şekli aç tok fark etmez. Kreatinin klirensi < 50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir.

Lamivudin direnci sebebi ile lamivudinden adefovire geçilirken, akut alevlenmeyi engellemek için 3 ay süre ile her iki ilacın bir arada kullanılması ve ardından lamivudinin kesilmesi önerilmektedir (Beşışık F, 2007).

Entekavir

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nukleozid) siklopentil guanosin analogudur. Lamivudinden ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür (Craxi A ve ark, 2006). HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV-DNA titresini 4,6 log azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir. Lamivudin dirençli suşlara da etkilidir (Craxi A ve ark, 2006). Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile infeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. Baraclude ticari isim ile bulunur. 0.05 mg/ml (210 mL) oral solüsyon ve 0,5 mg ve 1 mg tabletleri vardır. (Beşışık F, 2007)

Gıdalar emilimini geciktirir ve anti viral etki %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Erişkin dozu, daha

nce nklozit analogu tedavisi almamıř olgularda 0.5mg/gün; Lamivudin dirençli olgularda 1mg/gündür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ocak 2000-Ocak 2006 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi (YYÜTF) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen ve INF-alfa 2b ile lamivudin kombinasyon tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların dosya ve takip formlarından elde edilen bilgiler retrospektif olarak değerlendirildi.

Kronik hepatit B tedavisi, 6 aydan daha uzun bir süre boyunca HBsAg pozitif olan hastalarda ALT seviyesi 1,5 katından daha yüksek, HBV-DNA pozitif ve karaciğer histopatolojisinde Knodell hepatit aktivite skoru 4'ten daha yüksek olan hastalara uygulanmıştı. Tedavi olarak; haftada üç kez subkutan yolla 10 milyon ünite İNF-alfa 2b (Intron A, Schering-Plough, IRLANDA) ve oral yolla günde 100 mg lamivudin (Zeffix, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) kombine tedavisi uygulanmıştı.

Viral hepatit B serolojik markırları Enzim Immunoassay (EİA) yöntemi ile Abbot makro ELİSA cihazında, HBV-DNA ise hibrid capture sistemi (BAYER DİAGNOSTİK) veya COBAS AMPLİCOR (ROCHE) PCR yöntemleriyle çalışılmıştı.

Karaciğer biyopsileri perkütan ince iğne aspirasyon yöntemiyle hepafix biyopsi seti (Braun AG, Melsungen, Germany) kullanılarak yapılmıştı. Bütün biyopsi örnekleri YYÜTF Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmişti. Birbirine bitişik en az 3 portal alan içeren biyopsi örnekleri uygun materyal olarak kabul edilerek, biyopsiler Knodell'in Hepatit Aktivite İndeksine (HAI) göre skorlanmıştı.

Tedavi öncesinde bütün hastalar otoimmün hastalık ve tedavide kullanılacak ilaçlar için herhangi bir kontraendikasyona sahip olup olmadıkları araştırılmıştı.

Hastalara ilk interferon dozları hastanede doktor kontrolünde yapılırken, sonraki dozlar hastaların kendileri tarafından hastane dışında deltoid, karın cildi ve uyluk bölgesine subkutan olarak yapılması öğretilmişti. Hastalar yan etkiler açısından bilgilendirilmiş ve enjeksiyonlar öncesinde parasetamol 500 mg tablet almaları önerilmişti. Buna rağmen oluşacak yan etkilerin hastalar tarafından kaydedilmesi ve bir sonraki ziyaretlerinde bildirilmesi istenerek, bütün yan etkiler takip formlarına işlenmişti.

Sonuçlar 12 aylık kombinasyon tedavisinin bitiminde HBV-DNA negatifliği (virolojik cevap), ALT normalizasyonu (biyokimyasal cevap), HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu ve HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu açısından değerlendirildi.

Demografik veriler ve diğer veriler ortalama standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi.

Çalışmamızda istatistiksel analizler için Chi-kare ve Z test yöntemi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ve KHB tanısı ile izlenen 17'si erkek 7'si kadın toplam 24 hastanın; yaş ortalaması $27,0 \pm 9.04$ idi. Tedaviye alınan hastaların tümünde (%100) HBs Ag ve HBV-DNA, 13'ünde (%54,2) HBe Ag, 11'inde (%45,8) Anti-HBe (+) idi (Tablo-2). Hastaların tümünde ALT değerleri normalin en az 1,5 katı ve üzerinde idi.

Tablo-3: Hastaların Temel Özellikleri.

	ERKEK	KADIN
HASTA SAYISI	17	7
YAŞ ORTALAMASI	29.35 ± 2.28	21.29 ± 1.84
HBeAg POZİTİFLİĞİ	8	5
Anti-HBe POZİTİFLİĞİ	9	2
HBV-DNA POZİTİFLİĞİ	17	7

Tedavi öncesi tüm hastaların HBV-DNA'sı (+) idi. Tedavi sonrası hastalar virolojik cevap yönünden değerlendirildiğinde toplam 13 (%54,2) hastada virolojik cevap tespit edildi. Bunların 6'sı (%54,5) HBeAg negatif hastalarken 7'si (%53,8) HBeAg pozitif (Tablo-4). Virolojik cevap açısından HBeAg pozitif hastalar ile HBe negatif hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$)

Tablo-4: Tedavi sonrası virolojik cevap oranları

	Virolojik Yanıt Yok	Virolojik Yanıt Var	Toplam
HBeAg Negatif	5	6	11
HBeAg Pozitif	6	7	13
Toplam	11	13	24

Ki-kare (χ^2) = 0.001, DF = 1, p = 0.973

Tedavi bitiminde 16 hastanın (% 66,7) ALT düzeyleri normal değerlere indi (<41U/L). ALT düzeyleri normalleşen hastaların 10'unda (% 62,5) HBV-DNA negatifleşirken, 6 (% 37,5) hastada HBV-DNA pozitifliği devam etti. HBV-DNA'sı pozitif seyreden 10 hastadan 4'ünün ALT düzeyleri yüksek idi (Tablo-5).

Tablo-5: Tedavi öncesi ve sonrası ALT, HBV-DNA değişiklikleri

	Yaş	Cins	ALT-1 (U/L)	HBV- DNA-1	ALT-2 (U/L)	HBV- DNA-2	ALT-3 (U/L)
FB	26	E	64	+	55	+	28
GA	25	K	66	+	14	-	19
HÖ	40	E	199	+	127	+	190
ASS	38	E	98	+	57	+	321
MK	28	E	147	+	68	+	34
MK	27	K	84	+	39	+	21
DG	21	K	109	+	60	-	14
RT	13	K	66	+	35	-	22
HB	27	E	85	+	42	+	68
MG	49	E	73	+	93	+	183
ÖB	30	E	88	+	229	-	78
PS	17	K	91	+	47	-	33
KG	44	E	137	+	77	-	39
BY	22	K	112	+	63	-	18
İE	35	E	77	+	45	+	35
EH	31	E	85	+	39	+	34
GS	18	E	94	+	77	-	22
GS	18	E	65	+	55	-	38
MG	17	E	359	+	136	+	26
NY	19	E	60	+	47	-	58
KK	29	E	91	+	67	-	63
MK	28	E	99	+	32	-	32

MHÖ	22	E	61	+	34	-	23
FDC	24	K	63	+	95	-	68

ALT-1: Tedavi öncesi değerler, **ALT-2:** Tedavinin 6. ayındaki değerler, **ALT-3:** Tedavi bitimindeki değerler, **HBV-DNA-1:** Tedavi öncesi değerler, **HBV-DNA-2:** Tedavi bitimindeki değerler.

Tedavi öncesi tüm hastalarda HBs-Ag pozitifliği, tedavi sonrasında 1 (% 4.17) hastada HBs-Ag/anti-HBs serokonversiyonu oluştu. HBs-Ag/anti-HBs serokonversiyonu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$).

Tedavi öncesi 13 (%54,2) hastada HBe-Ag pozitif idi. Tedavi sonrasında 5 (%36) hastada HBe-Ag/antiHBe serokonversiyonu gelişti (tablo-6). HBe-Ag/antiHBe serokonversiyonu tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Tedavi öncesi HBe-Ag pozitif 13 hastanın tümünde HBV-DNA pozitif idi. Tedavi sonrası HBe-Ag pozitif hastaların 7'sinde HBV-DNA negatifleşirken 8'inin ALT düzeyleri normal seviyelere indi. Tedavi sonrası HBe-Ag pozitif hastaların 6'sında HBV-DNA pozitifliği devam etmekteydi (tablo-4). Tedavi öncesi hastaların 11'i (% 41,7) anti-HBe pozitif idi. Tedavi sonrasında ise anti-HBe pozitifliği %50' ye yükselmiş, HBe-Ag pozitiflik oranı % 58,3'den % 50'ye düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.01$).

Tedavi öncesi anti-HBe pozitif 11 hastanın tümünde HBV-DNA pozitif idi. Tedavi sonrası anti-HBe pozitif hastaların 6'sında (%54,5) HBV-DNA negatifleşirken (tablo-4), 8'inde (% 72,7) ALT düzeyleri normal düzeye indi.

Tablo-6. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminde HBe-Ag/anti-HBe değişiklikleri

	HBe-Ag Tedavi Öncesi	Anti-HBe Tedavi Öncesi	HBe-Ag Tedavi Sonrası	Anti-HBe Tedavi Sonrası
FB	+	-	-	+
GA	+	-	-	+
HÖ	+	-	+	-
ASS	-	+	-	+
MK	-	+	-	+
MK	+	-	+	-
DG	-	+	-	+
RT	+	-	-	+
HB	+	-	+	-
MG	+	-	+	-
ÖB	-	+	-	+
PS	+	-	-	+
KG	-	+	-	+
BY	-	+	-	+
İE	-	+	-	+
EH	-	+	-	+
GS	+	-	+	-
GS	+	-	+	-
MG	+	-	+	-
NK	-	+	-	+
KK	+	-	-	+
MK	-	+	-	+
MHÖ	-	+	-	+
FDC	+	-	+	-

Tedavi öncesi hastaların ALT düzeyi normalin üst sınırının en az 1,5 kat üzerindedir. Tedavi bitiminde 16 hastanın (% 66,3) ALT seviyesi normal düzeylerde bulundu. ALT seviyeleri normale düşen hastaların 10'unda (% 62,5) HBV-DNA negatifleşmiş, 6'sında ise (% 37,5) HBV-DNA pozitifliği devam etmekteydi.

Tedavi öncesi hastaların ALT düzeylerinin ortalaması $103,0 \pm 12,9$ IU/L iken, tedavinin altıncı ayında $68,0 \pm 9,2$ IU/L'ye, tedavi sonrasında ise $62,2 \pm 14,6$ IU/L'ye düşmüş ve bu düşüşler istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.001$).

ALT düzeyi normale düşen hastaların tedavi öncesi 9'unun HBe-Ag 'si pozitif, 7'inin anti-HBe' si pozitif idi (Tablo-6). Tedavi öncesi HBe-Ag pozitif hastalar ile anti-HBe pozitif hastaların tedavi bitiminde biyokimyasal cevap açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo-7)

Tablo-7: Tedavi sonrası biyokimyasal cevap oranları

	Biyokimyasal Cevap Yok	Biyokimyasal Cevap Var	Toplam
HBeAg Negatif	4	7	11
HBeAg Pozitif	4	9	13
Toplam	8	16	24
Ki-kare (χ^2) = 0.084, DF = 1, p = 0.772			

Tedavi sonrası 8 (%33,3) hastada biyokimyasal ve virolojik cevap birlikteliği mevcuttu (Tablo-8).

Tablo-8: Tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal cevap birlikteliği

	V+B Yok	V+B Var	Toplam
HBeAg Negatif	7	4	11
HBeAg Pozitif	9	4	13
Toplam	16	8	24
Ki-kare (χ^2) = 0.084, DF = 1, p = 0.772			

V: virolojik cevap

B: biyokimyasal cevap

Tedavi öncesi hastaların 21'ine karaciğer biopsisi yapıldı. HAI ortalaması $8,4 \pm 3,8$, fibrosis ortalaması 1.53 ± 0.26 idi. Ancak tedavi sonrasında sadece 1 hasta tekrar biyopsi olmayı kabul etmişti. Bu yüzden karşılaştırma yapılamadı.

Tedavi sırasında en sık görülen yan etki ateş, baş ve kas ağrılarıydı. Bu yan etkilerin dışında ayrıca halsizlik, saç dökülmesi, bulantı, kusma ve uyku bozukluğu gibi yan etkiler de gözükmekteydi. Ancak hiçbir hastada tedaviyi sonlandıracak bir yan etki görülmemiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik hepatitlerin tedavisinde son 10 yılda büyük gelişmeler olmuştur. Ancak gelinen noktada sonuçlar hala beklentinin altındadır. İnterferon ve nukleozid analogları gibi ilaçların infekte hepatosit nükleusunda bulunan cccDNA'ya etki etmediği ve bu nedenle başarı oranının düşük olduğu anlaşılmıştır. cccDNA; tedavi ile süprese edilen virüs replikasyonunun idamesini sağlayarak HBV infeksiyonunu devam ettirmektedir (Balık İ, 2003).

Ancak kronik hepatitlerin tedavi sonuçları ve hastalığın komplikasyonları göz önüne alındığında bu hastalara tedavi verilmesi gerektiği açıktır. Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde kullanım onayı almış ilaçlar interferon alfa, lamuvidin, adefovir ve entekavir'dir (Asselah T ve ark, 2005).

Standart 4–6 aylık INF monoterapisi HBe-Ag (+) olguların ancak % 25-40'ında kalıcı cevap sağlayabilmektedir. Bu kalıcı cevap oranı HBeAg (-) olgularda daha düşüktür (Anonymous, 2003). Nükleozid analoglarının kullanıma girmesi hepatit B tedavisinde önemli bir köşe taşı olmuştur. Yakın zamana kadar lamivudin onay almış ve en çok kullanılan ajandı, son yıllarda buna adefovir dipivoksil ve entekavir de eklenmiştir.

Ancak monoterapiler ile elde edilen tatmin edici olmayan sonuçlar nedeniyle kombine tedavi seçenekleri araştırılmaya başlanılmıştır. En çok üzerinde çalışılan kombinasyon rejimi İnterferon + lamuvidin kombinasyonudur. Bu rejim gerek interferon naiv, gerekse önceki tedavilere cevapsız olgularda en çok tecrübe edilmiş olandır (Bozkaya H, 2003). Bu kombinasyonun uygulanmasındaki gerçek, her iki ilacın da Hepatit B'ye etkin olduklarının bilinmesi ve etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle kombinasyonun aditif/sinerjik etki gösterme potansiyelidir.

Kronik hepatit B'li olgularda tedavi cevabının değerlendirilmesinde serum ALT düzeyleri, HBV-DNA ve HBe-Ag/Anti-HBe serokonversiyonunun takibi önemli

parametrelerdir ve 2–4 haftalık aralıklarla ALT, tedavi öncesinde ve sonunda ve 6 ay sonra HBs Ag, HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA bakılmalıdır (Hoofnagle JH ve ark, 1997). HBe-Ag/Anti-HBe serokonversiyonu ile infektivite ve replikasyonda baskılanma meydana gelir.

Çin’de 90 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (Deng et al, 2003) hastalar 1:1:1 oranında randomize edilerek, üç gruba ayrıldı ve gruplara sırasıyla 12 ay LAM+İNF kombinasyonu, tek başına LAM ve tek başına İNF tedavisi verildi. Tedavi sonunda HBeAg/Anti-HBe serokonversiyon oranları sırası ile % 46,7, % 13,3 ve % 33,3 oranında tespit ettiler. Schalm ve arkadaşlarının (Schalm SW ve ark, 2000) yaptıkları bir çalışmada INF ile tedavi edilen hastalarda 52. haftada % 19 oranında HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu oluşurken, INF+LAM kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda % 29 oranında serokonversiyon sağladılar. Sarin ve arkadaşlarının (Sarin SK ve ark, 2005) 38 hastada yaptıkları çalışmada % 37.8 oranında HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonu elde ettiler. Barbaro ve arkadaşlarının (Barbaro G ve ark, 2001) 151 hastada yaptığı çalışmada da kombinasyon tedavisiyle %33, lamuvidin monoterapisiyle % 15 oranında serokonversiyon elde ettiler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yenice ve arkadaşlarının (Yenice N ve ark., 2006) yaptığı 24 hastalık çalışmada % 58.6, Gül ve arkadaşlarının (Gül HC ve ark., 2000) yaptığı 23 hasta üzerindeki bir çalışmada ise % 66 oranında HBeAg/Anti-HBe serokonversiyon elde edildiği rapor edildi. Yalçın ve arkadaşlarının (Yalçın K ve ark, 2003) yaptıkları çalışmada 1 yıllık tedavi sonucunda interferon + lamivudin kombinasyonu ile % 45, interferon monoterapisiyle % 19 serokonversiyon elde ettiler. Bizim çalışmamızda ise % 36 oranında serokonversiyon oranı elde edilmiş olup, HBeAg/Anti-HBe serokonversiyon oranımız yurtiçi çalışmalara göre düşük görünmekle beraber yurtdışı çalışmalara benzer bulunmuştur. Bu farklılığın hasta takibindeki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızın 11’inde (% 41,7) anti-HBe pozitif saptandı. Bu yüksek oran bizim toplumumuzda hepatit B virusunun yüksek oranda prekor mutant olduğunu göstermektedir. Bu durum tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Bu hastalarda tedavi cevabı ALT normalizasyonu ve HBV-DNA’nın negatifleşmesi ile değerlendirilir. HBeAg negatif hastalarda yapılan bir çalışmada 12 aylık kombinasyon tedavisi

sonunda % 93 oranında biyokimyasal cevap ve virolojik cevap elde edilmiştir (Tatulli I ve ark, 2001). Jaboli ve arkadaşlarının (Jaboli F ve ark, 2002) interferon alfa+lamivudin kombinasyonu ile interferon ve lamivudin tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada 12 ay tedavi sonunda HBV-DNA negatifleşmesini sırasıyla % 88, % 55 ve % 99, ALT normalizasyonunu % 84, % 53 ve % 91 oranında bulurken tedavi bitiminden 6 ay sonra interferon+lamivudin grubunda HBV-DNA negatifleşmesini % 44, interferon grubunda % 25 ve lamivudin grubunda % 33 buldular. Uzun dönemde HBV-DNA klirensi ve ALT normalizasyonunu sadece lamivudin kullananlara göre daha etkili buldular, ve kombinasyon rejiminin lamivudin dirençli varyantların ortaya çıkmasını önlemek için daha etkili olduğunu gördüler. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 12 aylık kombinasyon tedavisi sonunda % 92.3 virolojik, % 51.3 biyokimyasal cevap elde edilmiştir (Yurdaydın C ve ark, 2005). Bizim çalışmamızda kombinasyon tedavisi ile anti HBe pozitif hastalarda tedavi sonrası HBV-DNA negatifleşmesini % 54,5, ALT normalizasyonunu % 72.7 olarak tespit ettik. Bu sonuç daha önce yayımlanan sonuçlarla karşılaştırıldığında virolojik yanıt açısından daha düşük ve biyokimyasal cevap açısından benzer bulunmuştur.

Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg'nın spontan negatifleşme oranı % 0,5–2/yıl'dır. Avrupa çalışmalarında, interferon tedavisinin ilk yılında hastaların % 5-10'unda HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu saptamışlardır (Keffe EB ve ark, 2004). Değişik çalışmalarda bu oran % 6,9–25 olarak bulunmuş olup (Balık İ, 2001), bizim çalışmamızda ise 1 olguda HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu görülmüştür (% 4.17). Bu farklı sonuçların nedeni, çalışmalardaki takip ve değerlendirme kriterleri ile ırk veya ülkeler arasındaki enfeksiyonun alınma yaşı arasındaki farklılıklara bağlı olabilir.

İnterferona bağlı yan etkilerden en sık görüleni flu-like semptomlardır. En sık görülen hematolojik yan etki ise lökopeni ve trombositopeni iken tedavi sonrası bu bulguların kaybolduğu bildirilmiştir (Çelen MK ve ark, 2004). Hastalarımızın çoğunda “flu-like” semptomlar ve halsizlik görüldü. Hematolojik yan etkiler hiçbir hastamızda doz azaltımına gidecek veya tedaviye son verilmesini gerektirecek kadar ciddi boyutlarda görülmedi. Yapılan bir çalışmada, interferon ve lamivudin kombine edildiklerinde birbirlerinin farmakokinetikleri üzerine belirli bir etkide bulunmadıkları

gözlemlenmiş ve güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (Multimer D ve ark, 1998). Bizim çalışmamızda da yan etki profili bakımından kombinasyon tedavisinin güvenli olduğu ve hastalar tarafından tolere edilebilecek düzeyde olduğu gözlemlendi.

ÖZET

Kırıkçı A.D, Kronik Hepatit B hastalarında interferon alfa 2b+ lamivudin kombinasyon tedavisinin etkinliği, Y.Y.Ü.Tıp Fakültesi, İnfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, VAN, 2008

Bu çalışmada, kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde, interferon alfa-2b ile nükleozid/nükleotid analogu olan lamivudin kombinasyon tedavisinin etkinliği retrospektif olarak araştırılmıştır.

Çalışma grubu serolojik ve histolojik olarak kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konulan 7'si kadın 17'si erkek 24 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların 13'ü HBeAg pozitif, 11'i anti-HBe pozitif kronik hepatit B hastasıydı.

Hastalara 6 ay, haftada 3 kez 10 milyon ünite interferon alfa 2b ve oniki ay 100 mg/gün lamivudin verilmişti.

Tedavi sonunda HBe Ag pozitif hastaların 5'inde serokonversiyon gelişirken, 1 hastada HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu oluştu. Tedavi sonunda tüm hastaların ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde normalizasyon saptanmıştır. Anti HBe pozitif hastalarda tedavi sonrası HBV-DNA negatifleşmesini % 54,5, ALT normalizasyonunu ise % 72,7 olarak tespit ettik.

Tedavi süresince hiçbir hastada tedaviyi yarıda bıraktıracak ya da doz azaltımı gerektirecek düzeyde yan etki oluşmadı. Bu yönüyle kombinasyon tedavisinin güvenli ve tolere edilebilen bir tedavi şekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak uyguladığımız interferon alfa-2b ile lamivudin kombinasyon tedavisinin güvenli ve tolere edilebilir olduğu, ancak etkinlik açısından yeterli olmadığı görülmektedir. Bu nedenle interferonun başka nükleozid/nükleotid analogları ile yapılacak kombinasyon tedavileri araştırılmalıdır.

SUMMARY

Kırıkçı A.D, Activity of interferon alfa 2 b+ lamivudine combination therapy in Chronic Hepatitis B patients, Yuzuncı Yıl University, School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinic Microbiology, Thesis of Specialization, VAN, 2008

In this study, retrospective activity of interferon alfa-2b and nucleozid/nucleotid analog of lamivudin combination were investigated in chronic hepatit B infected patients.

Total of 24 chronic hepatit B patients (7 female and 17 male) diagnosed using serological and histological tests were used. Thirteen of 24 patients were positive in HBeAg and eleven of 24 were anti-HBe positive.

Patients were treated with interferon alfa 2b (10.000.000 IU, 3 time in a week during 6 months) and lamuvidin (100 mg/kg daily during 12 mounths).

While seroconversion was determined in 5 patients in the HBe Ag positive, HBsAg/anti-HBs seroconversion was determined only in one patient. Normalisations of ALT values of all the patients were determined statistically significant at the end of the treatment ($P<0.05$). HBV-DNA negativity level determined as 63.7 %, ALT normalisation as 72.7 % after the treatment.

During the treatment, any side effect that would require ending the treatment was not occured. It can be concluded that combination threapy is safe and tolarable in the chronic hepatit B patients.

As a result of this study, interferon alfa-2b and lamivudin combination threapy is safe and tolarable but not enough in effectivity. Combination threapy including interferon with the another nucleozid/nucleotid analogs study must be performed.

KAYNAKLAR

Akarca US (2003). Hepatit B virusu infeksiyonu doğal seyri. Çakaloğlu Y, Ökten A (Eds). Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri. 65–77.

Anonymous (2003). EASL International consensus conference on hepatitis B. J Hepatol. 39: 3–25.

Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP (2004). Treatment for hepatitis B. Clin Inf Dis. 39: 1353–1362.

[Asselah T, Ripault MP, Castelnau C](#) (2005). The current status of antiviral therapy of chronic hepatitis B. J Clin Virol. 34: 115–124.

Balık İ (2001). İnterferonlar ve kronik hepatit B’de kullanımı. Kılıçturgay K, Badur S (Eds). Viral hepatit 2001.135–151.

[Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM](#) et al (2001). Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. J Hepatol. 35: 406–411.

Beşışık F (2007). Kronik B hepatiti tedavisinde nükleozid analogları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2007.196–202.

Bilgi A, Özacar T (2002).Hepatit B virusu. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). Nobel tıp kitapevi. 1350–1369.

Blumberg BS, Alter HJ (1965). A new antigen in leukemia serum. JAMA 191: 541–546.

Bozdayı AM (2003). Hepatit B virusu. Virolojik özellikler-genotipler klinik önemi. Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. 11–27

Bozkaya H (2003). HBeAg pozitif kronik hepatit B’de kombinasyon tedavileri. Çakaloğlu Y, Ökten A (Eds). Hepatit B ulusal uzlaşı metinleri. 181–186.

Comella LT, Cunnigham MD, Eyal EG (1992). Infectious Diseases. Appleton and Lange. 348–349.

Craxi A, Antonucci G, Camma C (2006). Treatment options in HBV. J Hepatol. 44: 77–83.

Çelen MK, Akalın Ş, Geyik MF ve ark (2004). Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik yan etkileri. Klimik dergisi. 17: 41–43.

Dane DS, Comeron CH, Briggs M (1970). Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. Lancet. 1: 695–698.

Değertekin H (2003).Türkiye’de HBV epidemiyolojisi ve bulaşım yolları.
ÇakaloğluY, Ökten A (Eds). Ulusal uzlaşı toplantı metinleri. 99–109.

Deng H, Zhao ZH, Xu QH ve ark (2003). Therapy effect of lamivudine
combination with alpha interferon on patients with chronic hepatitis B. Chinese J
Hepatol.11: 305–358.

Dianzani F, Antonelli G, Capabianchi MR (1990). The biological basis of the
clinical use of interferon. J Hepatol. (1): 5–10.

Dienstag JL (2005). The value and limitations of long-term nucleoside antiviral
therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol. 42: 158–162.

Dumoulin FL, Leifeld L, Sauerbruch T ve ark (1999). Autoimmunity induced by
interferon –alfa therapy for chronic viral hepatitis. Biomed-Pharmacother. 53: 242–254.

Echevarria JM, Avellon A (2006). Hepatitis B virus genetic diversity. J Med
Virol. 78.36–42.

Fattovich G, Brollo L, Alberti A ve ark (1988). Long-term follow-up of
anti-HBe positive chronic active hepatitis B infection. Hepatology. 8: 1651–1654.

Frietelson MA, Duan L-X, Guo J, Blumberg BS (1995). X region deletion mutants associated with surface antigen positive hepatitis B virus infection. *Gastroenterol.* 108: 1810–1819.

Ganem D (1996). Hepadnaviridae and their replication. *Fields Virology*. Fields BN, Knipe DM, Hawley PM (Eds). Lippincott. Raven Pres. 2703–2737.

Gerber MA, Thung SN (1989). Pre-S2 region of hepatitis B virus: more questions than answers. *Hepatology*. 9: 328–330.

Gregorio GV, Jones H, Choudhuri K ve ark (1996). Autoantibody prevalence in chronic hepatitis B virus infection: Effect in interferon-alpha. *Hepatology*. 24: 520–523.

Gül HC, Eyigün PC, Turhan V ve ark (2000). Kronik hepatit B'li olgularda interferon-alfa+ lamivudin kombine tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği: Türkiye Klinikleri *J Int Med*. 11:141 -148.

Horsmans Y (2006). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J AC*. 58: 711–713.

Hoofnagle JH, Adrian M, Di Biseglie MD (1997). The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*. 336: 347–356

Howard CT (2006). Hepatitis B and D. *Medicine*. 35(1): 39–42.

Hsia CC, Yuwen H, Tabor E (1996). Hot-spot mutations in hepatitis B virus X gene in hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 348: 625–626.

Hyams KC (1989). Mosquito transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 889–893.

Ikeda T, Andrew M, Lever L, Howard C, Thomas C (1986). Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic hepatitis B infection acquired in adult life. *Hepatology*. 6: 962–969.

Jaboli F, Fabbri C, Liva S et al (2003). Long-term alpha interferon and lamivudine combination therapy in non-responder patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B: result of an open, controlled trial. *World J Gastroenterol*. 9: 1491–1495.

Kalyoncu A, Tan D, Mirsal H et al (2005). Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alfa treatment for hepatitis C in a polydrug abuser. *Psychopharm*. 102–105.

.Keffe EB, Douglas TD, Han SB ve ark (2004). A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update. *Amerika Clin Gastroenterol end hepatol*. 2: 87–104.

Kılıçturgay K (2001). Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Mıstık R, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2001: 121–128.

Kıyan M (2001). Hepatit B Virusü. Mıstık R, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2001: 86–120.

Leblebicioğlu H (2004). Adefovir ve kronik hepatit B’de kullanımı. Flora. Dergisi. 9(1): 3–11

Lee WM (1997). Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 337:1733–1745.

Monadpour D, Wands JR (1995). Understanding hepatitis B virus. Infection. N Engl J Med. 332: 1092–1093.

Multimer D, Naoumov N, Honkoop P ve ark.(1998). Combination alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: Result of a pilot study. J Hepatol. 28: S: 923–929.

Ökten A (2003). Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Çakal Y, Tekeli E (Eds). Hepatit B ulusal uzlaşısı metinleri. 1–10.

Özsan M(2007). HBV infeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E.Viral hepatit 2007.124–129.

Papaevangelou G (1994). Perspectives in viral hepatitis in Europa. Nishiaka K (Ed). Viral hepatitis and liver disease. 435–438.

Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G (2003). Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatology*. 39: 26–30.

Robinson WS (2002). Hepatnaviridae; hepatitis B virus and Delta virus. *Principles and Practice of Infectious diseases*. Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (Eds).1204–1231.

Rogez SR, Denis F (2004). Hepatitis B mother-to-child transmission. *Exp. Rev. Anti-infect*. 2: 133–145.

Sarin SK, Kumar M, Kumar R et al (2005). Higher efficacy of sequential therapy with interferon- alpha and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol*. 100: 2463–2471.

Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al (2000). Lamivudine and alpha Interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut*. 46: 450–451.

Serter D (1997). Hepatit virusları ve viral hepatitler. *Virus, Riketsia ve Klamidya hastalıkları*. Serter D (eds). Nobel Tıp Kitapevi. 175–206.

[Shakil AO](#), [Di Bisceglie AM](#), [Hoofnagle JH](#) (1996). Seizures during alpha interferon therapy. *J Hepatol*. 24: 48–51.

Sherlock S (1985). Serum enzyme tests. Diseases of liver and biliary Systems. Sherlock S, James Dooley (Eds). 21–26.

Sönmez F, Ünüvar T, İnan G, Türkmen M, Öztürk A, Dikicioğlu E (2002). Kronik aktif hepatit B’li çocuklarda interferon ve lamuvidin tedavisi. ADÜ Tıp F Dergisi. 3: 35–37.

Sümbül M (2005). Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan antiviraller. Dündar IH, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2005. 182–197.

Taşyaran MA (2001). HBV infeksiyonu epidemiyoloji. Kılıçturgay K, Badur S (Eds). Viral hepatit 2001. 121–127.

Taşyaran MA (2007). Viral hepatit B’nin kliniği. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral hepatit 2007.

Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, Vinciguerra V, Ierardi E, Amoroso A, Panella C, Francavilla A (2001). Lamivudine and alpha- interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. J Hepatology. 35: 805–810.

Thiollais P, Pourcel C, Dejean A (1985). The hepatitis B virus. Nature. 317: 489–495.

Terrault NA, Wright TL (1996). Therapy for chronic hepatitis B infection. Adv Exp Med Biol. 394:189–205.

Ülgenalp İ, Orhon E (1996). Seksüel geçişli hastalıklar ve pelvik infeksiyonlar. Temel Kadın Hastalıkları. Kışnişci HA, Gökşin E, Durukan Tekin et al (Eds). 598–599.

Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor D ve ark (1993). Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta analysis. Ann Intern Med. 119–132.

Yalçın K, Değertekin H, Yıldız F, Çelik Y (2003). Comparison of 12 month of Interferon alpha 2b-lamivudine combination therapy and interferon alpha 2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B. Clin Infect Dis. 36: 1516–1522.

Yenice N, Özgür M, Arıcan N, Gökten Y (2006). Kronik hepatit B infeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. Akademik Gastroenterol Derg. 5: 31–35.

Yurdaydın C, Bozkaya H, Çetinkaya H ve ark (2005). Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment of HBeAg (-) chronic hepatitis B. J Viral Hepatitis. 12: 262–268.

Zucherman AS (1984). Perinatal transmission of HBV. Arc Dis Clin. 59: 1007–1009.

Zoulim F (2006). Antiviral therapy of chronic hepatitis B. Antiviral Research. 71: 206–215.

ÖZGEÇMİŞ

15.12.1962 Tarihinde Tunceli'nin Pertek ilçesinde doğdu. İlk Öğrenimimi Amasya'nın Suluova şeker ilkokulunda tamamladı.

Orta öğrenimimi Elazığ Mezre ortaokulunda tamamladı. Liseyi Elazığ Lisesinde okudu. 1982 tarihinde Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı.1991 Tarihin de mezun oldu. Adıyaman Devlet Hastanesi, Elazığ Gezin sağlık ocağı, Elazığ Vali M. Göktayoğlu Sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştı.1998 yılında Fırat Ü.Tıp F. Adli Tıp bölümünde araştırma görevine başladı.1 yıl sonra çeşitli nedenlerden ötürü istifa ederek tekrar Elazığ 112 acil sağlık ve Elazığ Devlet hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra Eylül-2002 de YYÜTF Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümünü kazanarak Ocak-2003 de araştırma görevlisi olarak göreve başladı.

Ondokuz yıldır evli olup 17 ve 15 yaşlarında olmak üzere iki kız çocuğu var.

Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Araştırma görevlisi asistan doktoru olarak çalışmaktadır.