



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**KRONİK HEPATİT B (KHB) HASTALARINDA ANTI-VİRAL
TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE ETKİNLİĞİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ
(GERÇEK YAŞAM VERİLERİ)**

DR. ARASH TURAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. OSMAN CAVİT ÖZDOĞAN

İSTANBUL-2017

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ARASH TURAN
Baba Adı	ABDUL MAJİD
Doğum Yeri/tarihi	FAR YAB / 17.11.1987
Diploma Tarihi /Dipl no	05.07.2013 / 29138/32606
Mezun Olduğu Fakülte	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı /Bilim dalı	İÇ HASTALIKLARI ABD
İhtisas süresi	Yıl: Dört Ay:
Tez Sınavına Giriş Tarihi	3.10.2017
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	M.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Kronik Hepatit B (KHB)
Hastalarında Anti-Viral Tedavi Etkinliği ve Etkiliğine
Etki eden Faktörlerin Retrospektif olarak incelenmesi
(Gerçek Yaşam Verileri)

JÜRİ KARARI:

— Başarılı —

JÜRİ ÜYELERİ

Üye
Prof. Dr. Erhan Çarım
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı
E-posta: 28377@mu.edu.tr
Uzun Adres: 823 010 7518

Başkan
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTA-
NELERİ
Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN
İç Hastalıkları - Gastroenteroloji Öğretim Üyesi
Dip. Tescil No: 49891

Üye
Prof. Dr. Emin Çarım
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTA-
NELERİ
DOKTOR
İç Hastalıkları Uzmanı
E-posta: 28377@mu.edu.tr

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DR. ARASH TURAN



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim süresi boyunca iyi bir klinisyen olmam için uğraşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri özellikle sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN'a; asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Rafi Haner DİRESKENELİ'e; uzmanlık eğitimi süresince bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER'e; başta olmak üzere isimlerini yazamadığım tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez sınavıma jüri olarak katılmayı kabul ederek bana değer veren Prof. Dr. Orhan TARÇIN'a, Tez çalışmamın bütün aşamalarında çok değerli katkılarını aldığım Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Feyza GÜNDÜZ'e; Uzm. Dr. Umut Emre Aykut'a ve Uzm. Dr. Haluk Tarık Kani'e minnettarlığımı sunarım.

İstatistiksel analiz ve değerlendirmede yardımcı olup emeği geçen Doç. Dr. Esra AKDENİZ'e ve sınıf arkadaşım Dr. Gülin Kaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli meslektaşım ve sınıf arkadaşılarım Dr. Mücahid Osman Yücel'e ve birlikte çalıştığım eşkıdemlilerim Dr. İlkey Ergenç, Dr. Beyza Ören Bilgin, Dr. Fırat Baluken ve Dr. Nurdan Şentürk başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma ve hiçbir görevden kaçmayarak zevkle çalışan, hastaların her türlü sorunlarıyla ilgilenen, buraya sığdıramayacağım saygıdeğer asistan arkadaşlarıma ve diğer doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Benden desteklerini esirgemeyen ve bugünlere getiren değerli annem Ay Nabat TURAN'a; rahmetli babam Abdul Majid TURAN'a; her zaman yanımda olan kardeşlerim Rawish ve Yavash'a; sevgili hayat arkadaşım Basireh TURAN'a; hayatıma kattıkları güzellikler için teşekkür ederim.

Dr. Arash Turan

Ekim 2017/ İstanbul

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	1
ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	5
TABLolar.....	6
ŞEKİLLER.....	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Hepatit B nedir?.....	14
2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.3. Enfeksiyonun Bulaş Yolları ve Korunma.....	18
2.4. HBV'nin Doğal Seyri ve Klinik.....	21
2.5. Tanı, Tarama, İzlem.....	24
2.6. Tedavi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35

3.2. Çalışma Tasarımı.....	35
3.3. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	38
4.1. Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları.....	38
4.2. HBV DNA >2000 Grubu.....	39
4.3. HBV DNA <2000 Grubu.....	52
4.4. Hastalığı Relaps edenlerin İkincil Antiviral Tedavisi.....	54
4.5. Siroz ve HCC Prevalansı.....	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER.....	72
8.1. Veri Toplama Formu.....	72
8.2. Etik Kurul Onay Yazısı.....	73
9. ÖZGEÇMİŞ.....	74

KISALTMALAR

AFP: Alfa fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-HBc: Hepatit B kor antijenine karşı antikor

Anti-HBe: Hepatit B e antijenine karşı antikor

Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor

AST: Aspartat aminotransferaz

DNA: Deoksiribonükleik asit

ETV: Entekavir

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HBeAg: Hepatit B e antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinoma (Karaciğer Kanseri)

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HIV: İnsan immun-yetmezlik virüsü

IFN: İnterferon

KHB: Kronik hepatit B

LAM: Lamivudin

LdT: Telbivudin

TDF: Tenofovir

TABLÖLAR

Tablo 1. Kronik hepatit B'nin tanı kriterleri

Tablo 2. Türkiye de HBsAg Prevalansı

Tablo 3. Türkiye'de Hepatit B virüsü ile enfekte kişi sayısı

Tablo 4. Viral Hepatit B Göstergeleri ve Önemleri

Tablo 5. HBV Enfeksiyonu açısından Risk altında olan ve Tarama yapılması gereken Kişiler

Tablo 6. EASL göre Kronik Hepatit B'li hastalarda tedavi kriterleri

Tablo 7. Diğer Kılavuzlara göre Kronik Hepatit B'li hastalarda tedavi kriterleri

Tablo 8. Kronik Hepatit B Tedavisinde kullanılan Nükleotid Analoglarının Kreatinin Klirense göre Erişkinlerdeki Doz Ayarlanması

Tablo 9. Hastaların Başlangıç Demografik Verileri

Tablo 10. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Verileri

Tablo 11. Yıllara göre Antiviral düzeyde Tedavi öncesi, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay sonu Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıt açısından karşılaştırma

Tablo 12. HBeAg Serokonversiyonun Antiviral Tedavilere göre Oranı

Tablo 13. Birinci yıl sonu Virolojik Yanıt'ın Tahmini için Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 14. Kaplan-Meier analizinde Hastalık Relaps Durumu

Tablo 15. Antiviral Tedavilere karşı gelişen Relaps Nedenleri (I)

Tablo 16. Hastaların Tedavi öncesi, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay Serolojik Yanıt

Tablo 17. Antiviral Tedavilere karşı gelişen Relaps Nedenleri (II)

Tablo 18. Relaps sonrası İkincil Antiviral Tedavi Oranları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hepatit B Virüs'ün doğal seyri

Şekil 2. Kan donörlerinde yıllar içinde HBsAg'nin düşüşü

Şekil 3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun zamansal çizelgesi

Şekil 4. HBV DNA>2000 Grubundaki Antiviral Tedavi Rejimleri

Şekil 5. Kaplan-Meier Analizinde Tedavilerin Relaps açısından Karşılaştırılması

Şekil 6. Kaplan-Meier Analizinde Cinstiyetin Relaps üzerine Etkisi

Şekil 7. Kaplan-Meier Analizinde Yaşın Relaps üzerine Etkisi

Şekil 8. Kaplan-Meier Analizinde Biyopsinin Relaps üzerine Etkisi

Şekil 9. Kaplan-Meier Analizinde Anti-Delta'nın Relaps üzerine Etkisi

Şekil 10. HBV DNA<2000 Grubundaki Antiviral Tedavi Rejimleri

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Kronik hepatit B hastalarının %15-45'inde yaşamları boyunca ciddi sekeller; fulminan karaciğer yetmezliği, siroz ve HCC oluşturabilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. Günümüzde bu amaca yönelik iki grup ilaç kullanılmaktadır: I.İmmun modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) II.Viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları). Çalışmamızda KHB hastalarında tedavi yanıtı ve yanıtı etki eden faktörleri araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Gastroentroloji Polikliniği'nimizde izlenen Kronik Heptit B hastalığı tanısı bulunan yaşları 21-87 arasında olan, HBeAg pozitif ve negatif olup gözlem süresi en az 2 yıl olan toplam 445 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosya kayıtlarından retrospektif olarak demografik ve laboratuvar verileri elde edilmiştir. Başlangıçta hastalar tedavi etkinliğini değerlendirmek için HBV DNA >2000 ve HBV DNA <2000 olarak 2 gruba ayrılmıştır. 48 ayın sonunda serokonversiyon, relaps, siroz ve HCC gelişen hastalar belirlenmiş ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %61.6'sı (n=274) erkek, ortalama yaşları 49.6 ± 14 yıl idi. Başlangıçta hastaların %72.8'i (n=324) HBV DNA >2000 grubunda ve %27.2'si (n=121) HBV DNA <2000 grubunda bulunuyordu. HBV DNA >2000 grubunda tedavi öncesi ALT ve HBV DNA düzeyleriyle tedavi sonrası 48. aydaki düzeyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlanmıştır ($p<0.001$). İki grupta 132 (%29.6) hasta HBeAg için pozitif idi ve 48. ay tedavi sonrası 38 (%28.7) hastada HBeAg serokonversiyonu ve 16 (%3.5) hastada HBsAg serokonversiyonu gelişmiştir. Hastaların tedavi öncesi 342 (%76.8) ve tedavi sonrası 33 (%9.6) hastaya etkinlik değerlendirme amaçlı karaciğer biyopsisi yapıldı, HAI ve Fibrozis skorlarında istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptanmıştır ($p<0.000$). 48. ay tedavi sonrası iki grupta 198 (%44.4) hasta relaps geliştirmiş ve en sık neden sırasıyla %76.7 (n=152)

direnç, %18.1 (n=36) tedavi uyumsuzluğu ve %5.0 (n=10) süper enfeksiyon idi, ilaçlar arasında en sık direnç geliştiren sırasıyla IFN %37.3 (n=74), LAM %36.3 (n=72), ETV ve LdT % 1.5 (n=3) oldu. 48. ay tedavi sonunda 54 (%12.1) hastada siroz ve 4 (%0.9) hastada HCC gelişti ve sadece bir sirotik hastada HCC geliştiği gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0.405). Lojistik regresyon analizinde, birinci yıl sonu virolojik yanıt için >45 yaş ve tedavi türü bağımsız risk faktörler olarak bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Antiviral tedavisi alan kronik hepatit B tanılı hastaların, 48. ay tedavi sonrası etkin virolojik (IFN<2), serolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt sağlanmıştır. 198 hasta relaps görüldü ve bunun en sık nedeni ilaç direnciydi. 54 hastada siroz ve 4 hastada HCC gelişti. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha uzun süreli, çok merkezli ve daha çok sayıda vaka içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kronik Hepatit B, Serokonversiyon, Siroz, HCC

ABSTRACT

Introduction & Objective: Chronic hepatitis B (CHB) is a significant health problem worldwide that may cause serious complications such as cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC) in 15-45% of chronically infected patients. The aim of treatment in CHB is to prevent HBV-related mortality such as end stage liver disease, cirrhosis and HCC. To date, two categories of therapeutic agents are currently available for the treatment of CHB; I-Immunomodulatory agents (interferon-alpha & pegylated interferon-alpha) II-Viral polymerase inhibitors (oral nucleos(t)ide analogues-NAs). The aim of this retrospective study of real life practice was to compare the cumulative virological, serological and biochemical responses to antiviral agents and the factors that effect the treatment in a group of HBeAg-positive & negative CHB patients with a high viral load ($\geq 6 \log_{10}$), over 48 month of time.

Material & Methods: A total of 445 patients diagnosed with CHB, who were positive & negative for HBeAg, between the ages of 21-87 were followed-up for at least 2 years in Gastroenterology Outpatient Clinic of Marmara University Pendik Education & Research Hospital were included in the study. Demographic and laboratory data were obtained retrospectively from the medical records of the patients. Patients were preliminarily divided into two groups as HBV DNA >2000 and HBV DNA <2000 . Over the follow up of 48 months seroconversion rates, disease relapses, cirrhosis and HCC patients were identified and the data obtained were statistically analysed.

Results: 61.6% (n = 274) of the patients were male, mean age was 49.6 ± 14 years. Preliminarily patients were divided in two group as 72.8% (n=324) in HBV DNA >2000 and 27.2% (n=121) in HBV DNA <2000 before treatment. In HBV >2000 group, serum ALT and HBV DNA levels before and at month 48 of treatment were compared for biochemical and virological responses and were found statistically significant difference between them ($p < 0.001$). In two groups 132 (29.6%) patients were positive for HBeAg and at month 48 of treatment 38 (28.7%) of them were developed seroconversion and 16 (3.5%) developed HBsAg seroconversion respectively. A pre and post treatment liver

biopsy was performed in 342 (76.8%) and in 33 (9.6%) patients, HAI & Fibrosis scores between them were statistically significant ($p < 0.000$). At month 48 of treatment 198 (44.4%) patients developed virological breakthrough of which 76.7% ($n=152$) were resistance to drug, 18.1% ($n=36$) were non-adherent to drug and 5% ($n=10$) were super infected with hepatitis D. Drug resistance where occurred in 37.3% ($n=74$) of IFN, 36.3% ($n=72$) of LAM, 1.5% ($n=3$) in ETV & LdT respectively. At month 48 of treatment 54 (12.1%) patients developed hepatic cirrhosis and 4 (0.9%) patients developed HCC. Just one of cirrhotic patient developed HCC & the difference was not significant ($p < 0.405$). In the logistic regression analysis, age >45 and antiviral type were independent predictors for one year virologic response.

Discussion & Conclusions: All of the patients with CHB were follow-up to 48 months. As most of the patients achieved virological (except IFN <2), serological, biochemical and histological response by 48 month of viral therapy. 198 patients developed virological breakthrough and most of them were drug resistance. 54 patients developed hepatic cirrhosis and 4 patients developed HCC. As the smaller number of patients included in this study is taken in account, there is a necessity for multi-centered randomized studies involving a greater number of patients with longer intervals to be carried out.

Keywords: Chronic hepatitis B, Seroconversion, Cirrhosis, HCC

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) tüm dünyada >378 milyonu kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'nin HBV ile ilişkili olduğu bilinen, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Her yıl dünyada bir milyon kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (1, 2, 3, 4).

Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparatlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (5, 6). Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (7).

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait 40-45nm boyutunda zarflı, hepatotrop ve çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Transkriptaz enziminin genom replikasyonuna eşlik etmesi, HBV replikasyonunu diğer DNA virüslerinden farklı kılmaktadır. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür (8).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmun modülatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları).
2. Viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (9).

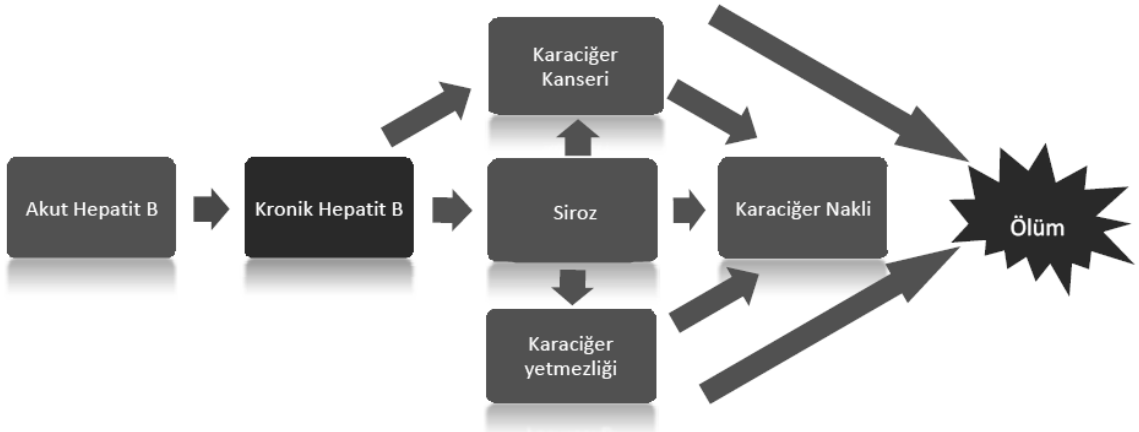
Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA' ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs-spesifik polimerazlar ile etkileşir. Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir (9).

Bu retrospektif ve non-randomize çalışmamızda kronik hepatit B tanısıyla takip edilen ve antiviral (Interferon, Lamivudin, Tenofovir, Entekavir ve Telbivudin) tedavi alan hastalarda; aldığı tedavi yanıtı, tedaviler arasındaki yanıt farkı, hastalık relapsı, tedavi edilmeyen veya dirençli giden vakaların son dönem karaciğer yetmezliği (Siroz) ve HCC'ye ilerleme durumunu irdelemeyi amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmaları da dikkate alınarak, Antiviral tedavilerin serolojik, virolojik, biyokimyasal ve histolojik düzeyde ne kadar etkin olduğunu ve bu etkiyi ne kadar zamanda ortaya çıkardığını ve bunu etkileyen faktörleri (relaps) saptamayı amaçladık. KHB tedavisine alınan yanıtın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelmeye dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B nedir?

Tanım: Hepatit B virüsü (HBV) hepadnavirüs ailesinden, çift sarmallı DNA virüsüdür. HBV akut hepatitten (fulminant hepatite bağlı yetmezlik) kronik hepatite, siroza ve hepatoselüler karsinoma (Karaciğer kanseri) kadar bir dizi karaciğer hastalığına neden olan bir virüsüdür (10). HBV'nin doğal seyri karmaşık olup akut bir hastalık olarak başlayıp zamanla kronik bir duruma dönüşebilmektedir (Şekil 1) (11).



Şekil 1. HBV'nin doğal seyri (11)

HBV sessiz seyredilmekte ve hastalık uzun süre saptanmadan kalabilmektedir. Hastalığın karaciğerde yaratacağı hasar kişinin bağışıklık cevabına göre değişkenlik gösterir.

Akut Hepatit B: Birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. Akut hepatit B de tedavi hastanın klinik durumuna göre değişir. Çoğu hasta için tedavi genellikle destek tedavisidir ama hastalık ağır seyredirse örneğin: INR>1.5 olması, dört haftadan uzun süren ve belirgin sarılığı (bilirubin>10 mg/dL) olması, tedavi gereklidir.

Akut hepatit B bağlı karaciğer yetmezliğinde, karaciğer nakli sonrası tekrar enfeksiyona yakalanma oranının azaltmak için de tedavi verilir. Akut hepatit B bağlı karaciğer yetmezliği gelişme oranı %1 altındadır ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde akut hepatit B'in kronikleşme oranı %5 altındadır (12).

Kronik Hepatit B: KHB'nin teşhisi için HBsAg nin 6 aydan fazla serumda bulunması gerekmektedir. Kronik hepatit B, HBV ile sürekli enfeksiyon sonucu oluşan kronik nekro-enflamatuar bir hastalık, ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu sürebilen bir hastalıktır (Tablo 1) (1, 13). Bir HBV taşıyıcısı hafif hasarla veya hiç karaciğer hasarı olmadan yaşamını sürdürebilirken immünsupresif tedaviye maruz kaldığında ciddi bir hepatit sorunu ile karşılaşabilir. Yenidoğanda HBV ile temas %90 oranında kronik enfeksiyon ile sonuçlanır. Akut enfeksiyondan sonra kronik hepatit gelişme riski 1-5 yaş arasında %30 kadar iken erişkinde %1-5 arasındadır (13). Ciddi bir hastalık olan hepatit B enfeksiyonunu önlemek mümkündür, hastalık kronikleştiğinde de tedavi seçenekleri mevcuttur (13, 14).

Tablo 1. Kronik hepatit B'nin tanı kriterleri (16):

Kronik hepatit B

- HBsAg pozitif >6 ay
- Serum HBV DNA >20.000 IU/mL (2.000-20.000 IU/mL gibi daha düşük değerler sıklıkla HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda görülür.)
- ALT/AST düzeylerinde sürekli ya da zaman zaman yükselme
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ileri düzeyde nekro-enflamasyonun gözlendiği kronik hepatit

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

- HBsAg pozitif >6 ay
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif
- Serum HBV DNA <2.000 IU/mL
- Sürekli normal ALT/AST düzeyleri
- Karaciğer biyopsisinde minimal hasar ya da hiç hasar olmaması

İyileşmiş hepatit B

- Önceden bilinen akut ya da kronik hepatit B öyküsü, ya da anti-HBc ±anti-HBs varlığı
- HBsAg negatifliği
- Serumda HBV DNA'nın tespit edilemeyecek kadar düşük olması

2.2. Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünyada 2 milyar insanın HBV enfeksiyonundan etkilendiği, >378 milyon insanın kronik olarak HBV ile enfekte olduğu ve HBV ile ilişkili ölümlerin yılda 1 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir (1, 2, 15).

Kronik hepatit B hastalarının %15-45'inde yaşamları boyunca ciddi sekeller; fulminan karaciğer yetmezliği, siroz ve HCC oluşturabilmektedir (16). Hepatit B'nin endemik olduğu bölgelerde virüs ile doğumda veya erken çocukluk çağında karşılaşma ihtimalinin yüksek oluşu kronik HBV enfeksiyonlarının da yüksek oranda görülmesine yol açmaktadır (1). Hepatit B'nin dünyada yaygınlığı hepatit C'nin iki katı, HIV'in yedi katı olarak bildirilmektedir (11).

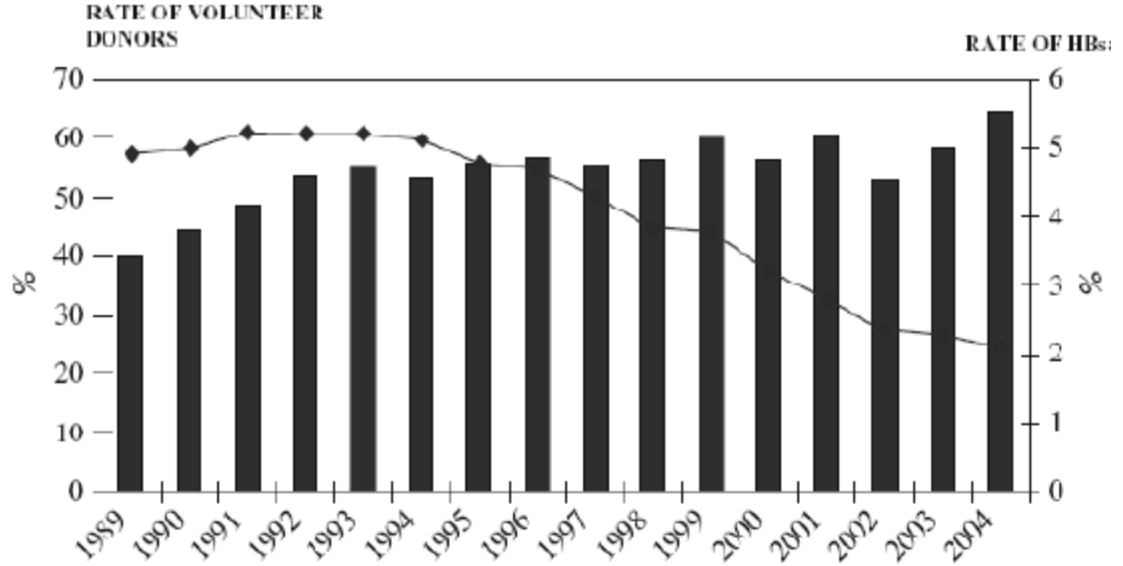
Bulaştaki bölgesel risk faktörleri ve HBV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyadaki prevalansı farklı olarak tespit edilmektedir, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalansı aynı olmayabilir. 2010 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerde (Amerika, Kuzey Avrupa) prevalans %0.5 iken gelişmekte olan ülkelerde (Asya, Afrika) bu prevalans %10 çıkmaktadır. Çin de yaklaşık 120 milyon, Hindistan da 40 milyon ve Endonezya da 12 milyon kişinin kronik olarak HBV ile enfekte olduğu bildirilmiştir.

Türkiye HBV sıklığı açısından (yaklaşık %2-8) orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Bu veriler daha çok kan bağışçılarının rutin taramaları sırasında bakılan HBsAg neticesinde elde edilmiştir (17, 18). Ülkemizde yaklaşık 3.3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (18, 20). Ülkemizde horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir. HBV bulaşı aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bunu desteklemektedir (19, 20). Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir (21).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı (Tablo 2), Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. HBV'nin 8 genotipi içinde Türkiye'de genotip D'nin birçok çalışmada %100 oranında bulunduğu bildirilmektedir (20, 22, 23, 24).

Tablo 2. Türkiye de HBsAg Prevalansı	
Ege, Marmara	%3.47
Orta Anadolu, Akdeniz, Karadeniz	%4.86
Doğu, Güney Doğu Anadolu	%6.72
Toy M et al. BMC Infect Dis, 2011 (20)	

Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5,2'den %2,97'ye) (25).



Şekil 2. Kan donörlerinde yıllar içinde HBsAg'nin düşüşü (25)

Türkiye’de ilk kez hepatit B prevalansının topluma dayalı olarak araştırılması Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yakın zamanda gerçekleştirilmiştir (26).

Tablo 3. Türkiye’de HBV ile enfekte kişi sayısı	3 milyon
HBsAg pozitiflik oranı	%4
Anti-HBs pozitiflik oranı	%32
Anti-HBc pozitiflik oranı	%30,6
İzole Anti-HBc pozitiflik oranı	%4,6
HBsAg ile Anti-HBe pozitifliği oranı	%92.1

(26)

2.3. Enfeksiyonun Bulaş Yolları ve Korunma

HBV, HIV’den 50-100 kat daha fazla bulaşıcı bir virüsdür ve açık havada 7 güne kadar aktif kalabilmektedir (27). HBV’nın bulaş yolları dört gruba ayrılarak incelenbilir;

A- Perkütan bulaş (Parenteral): HBV enfeksiyonunun en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte olmuş kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir.

B- İnfekte anneden yenidoğana bulaş (Vertikal)

C- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (Horizontal)

D- Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar) (28)

HBV çoğunlukla yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşırken; düşük endemisite bölgelerinde adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı yoluyla bulaşmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı orta endemisite bölgeleri ise her iki endemisite bölgesinin bulaşma özelliklerini göstermektedir. Ayrıca bu grupta güvenli olmayan sağlık ilişkili enjeksiyon uygulamaları da önemli bir bulaş yoludur (28).

Siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açan HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmanın önemini bir kat daha artırmaktadır (29).

HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana strateji mevcuttur;

1- Enfeksiyonun bulaşından korunmak için davranışsal değişiklikler

2- Pasif immünizasyon

3- Aktif immünizasyon (30)

Davranışsal Değişiklikler: Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksi HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde, daha etkili bir yöntem şeklindedir. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (30, 31).

Enfeksiyonun çoğunlukla yenidoğan veya erken çocukluk döneminde edinildiği, orta ve yüksek endemik bölgelerinde ise aktif ve pasif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (30).

Pasif İmmünizasyon: Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) yüksek titrede anti-HBs içermektedir ve yüksek konsantrasyonda anti-HBs içeren bireylerin plazmasından elde edilmektedir. HBIG, 100.000-200.000 IU/mL anti-HBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0.06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 IU yapılması önerilmektedir. Kas içi ve tercihen deltoid veya gluteal kasa uygulanmalıdır. Eğer HBV aşısı ile aynı anda uygulanması gerekiyorsa farklı bölgelerden yapılmalıdır. Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3-6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (31, 32).

Aktif İmmünizasyon: Güvenilir ve etkili HBV aşıları 1981 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlanılmıştır. İlk geliştirilen aşılar saflaştırılmış HBsAg, HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden elde edilirken; 1991 yılından itibaren ticari olarak kullanılmaya başlayan ikinci jenerasyon aşılar, rekombinant gen teknolojisiyle maya veya memeli hücrelerinden elde edilmeye başlanılmıştır (33).

Aşılamada 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda uygulanan dört dozluk şemalar kullanılmaktadır. Çocuklara 10 µg, erişkinlere 20 µg dozlarında kas içine (deltoid) yapılması önerilmektedir. Enfeksiyona karşı serolojik korunma, anti-HBs düzeyi ≥ 10 mIU/mL olduğunda mümkündür. Üç doz aşılamadan sonra %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, immünosupresif hastalıklar serokonversiyon oranını düşürmektedir. Serokonversiyon, erkeklerde kadınlardan az görülmektedir (33).

Aşılama sonrası rutin antikor kontrolü önerilmemektedir. Ancak sağlık çalışanları, kronik hemodiyaliz hastaları ve immun baskın hastalar gibi bazı gruplarda antikor bakılması ve 10 mUI/ml'den daha az antikor titreleri tespit edilenlere koruyuculuk sağlanamadığı için ikinci 3 dozluk aşı yapılması önerilmektedir. İkinci üç dozluk tekrar aşılama serisi ile % 44-100 oranında koruyuculuk sağlanabilmektedir. Tekrar aşılamaya en iyi yanıt, ilk aşılama serisi sonrasında ölçülebilir ancak yetersiz (<10 mUI/ml) seviyede antikor yanıtı oluşan bireylerde elde edilmektedir (34).

Cinsel yolla karşılaşma ve perkütan yada mukozal temas sonrası korunma: Hem hepatit B aşısının (aktif bağışıklama) tek başına hem de aktif bağışıklama ve pasif bağışıklamanın beraber yapılması temas sonrası korunmada etkilidir. Temas sonrası korunma sağlanmasında en önemli parametre bağışıklamaya başlamanın süresidir. Perkütan maruziyetler sonrası ilk 7 günde, cinsel yolla karşılaşma sonrası ilk 14 günde bağışıklamaya başlanması önerilmektedir (34).

Mevcut kanıtlar, Hepatit B aşısına yeterli koruyucu yanıt oluşan erişkinlerde, HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun, HBV riskli temas sırasında anti-HBs ölçülebilir seviyenin altında olsa bile, en az 20 yıl devam ettiğini göstermektedir. Bu sebeple, önerilen aşı protokolü uygulanan ve yeterli koruyucu yanıt (≥ 10 mUI/ml anti-HBs) elde edilen immün sistemi sağlam erişkinlerde, HBV riskli temas sonrasında ek bir pasif veya aktif bağışıklama yapmaya gerek yoktur (34).

HBV enfeksiyonlu anneden doğan bebeklerde korunma: Tüm HBsAg pozitif kişiler enfeksiyöz olmakla beraber, daha fazla viral yüke sahip oldukları için HBeAg pozitiflerin enfeksiyonu bulaştırma riski HBeAg negatiflerden fazladır. Maruziyet

sonrası immün koruma yapılmadığında, HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde, ilk 6 ayda %70-90 KHB gelişme riski varken; bu oran HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde %10'dan azdır. Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenmenin HBV enfeksiyonu edinme riskini artırmadığı gösterilmiştir (35).

HBeAg pozitif anneden doğan bebeklere, doğum sonrası ilk 24 saatte hem HBIg hem de hepatit B aşısının yapılması ve üç doz aşı protokolünün tamamlanmasıyla, HBV bulaşını %85-95 oranında önlenmektedir. HBIg ile pasif korunmanın doğum sonrası ilk 72 saatte uygulanmasıyla da aynı etkinliğin elde edileceği belirtilmektedir. Her ne kadar yeterli çalışma olmasa da pasif ve aktif bağışıklama ile korunmanın HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde de aynı etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir (35).

2.4. HBV'nin Doğal Seyri ve Klinik

HBV enfeksiyonu çok değişken ve karmaşık bir klinik spektruma sahiptir. Virüs akut, fulminant veya kronikleşerek siroza ve hepatosellüler karsinomaya gidebilen hepatit tabloları yapabildiği gibi, persistan viremiye rağmen aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin normal olduğu "sağlam taşıyıcılık" diyebileceğimiz, görünürde masum bir tablo olarak da kalabilir (36).

Klasik olarak akut viral hepatitler dört farklı klinik seyir gösterebilir. Bunlar, klasik ikterik hepatit, anikterik hepatit, kolestatik hepatit ve fulminan hepatittir (37). Enfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 70) gündür. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir (38). Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise %65 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir (6).

Akut hepatit B: Başlangıç semptomları nonspesifiktir (39). Klasik ikterli hepatitin üç evresi vardır. Virusun karaciğerde replikasyonunu tamamlayarak kana geçmesi ile birlikte, yani kuluçka dönemini takiben, ateş, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kas ve eklem ağrıları ve bazen deri döküntüleri gibi üst solunum yolu enfeksiyonu veya romatolojik bir hastalığı düşündüren belirti ve bulgularla, bazen de sağ üst kadranda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtilerle karakterli prodrom evresi (pre-ikterik faz) başlar. Bu ilk evre 3-10 gün sürer. Ardından önce idrar renginin

koyulaşması ve göz aklarının sararması ve daha sonra tüm vücudun sararması, bilirubin düzeylerinin artması ile karakterli ikterik evre gelir. İkterik dönemdeki bir hastada; iktere ek olarak hepatomegali (%70-80) ve hastaların 1/3'ünde görülebilen splenomegali başlıca fizik muayene bulgularıdır. Son dönem iyileşme evresi olup hastanın semptomlarının tamamen kaybolmasına paralel olarak laboratuvar bulguları da düzelir. Sarılığın ortaya çıkışından itibaren 1-3 ay içinde transaminazlar (AST, ALT) ve total bilirubin düzeyi normale iner (37).

Kronik Hepatit B: Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (40). Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virus replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (41). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immunohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (42).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler oluşabilir (43). Bazı faktörler kronik hepatit B kliniğinin ağırlığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. İnfekte kişinin ileri yaşta olması, HBV genotip C ile enfekte olması, HBV-DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon olması, siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile enfeksiyon, kor promoter mutasyonu ve birlikte HCV enfeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığını artırabilir. Bu çevresel faktörler aşırı alkol alımı, sigara kullanımı ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet olarak sıralanabilir (44).

Kronik hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bu ilerlemenin en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoseluler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoseluler karsinoma tespit edilir (43, 45).

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, farklı serolojik belirteçler, HBV DNA düzeyi, hastanın immunolojik ve nekroenflamatuar durumunu gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) seviyelerinde değişikliklerle karakterize 4 evreye ayrılabilir (46).

Evre I İmmüntolerans dönemi: Sağlıklı erişkinlerin inkübasyon dönemine karşılık gelir. Yeni doğanlar da ise onlarca yıl sürebilir. Klinik belirti yoktur (31). Bu evrede hızlı bir virüs replikasyonu vardır; ama oluşan immün tolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. HBV DNA çok yüksek, HBeAg (+), anti-HBe (-), AST ve ALT normal veya normale çok yakındır (36).

Evre II İmmünolojik yanıt dönemi: Enflamatuar yanıt ve hücre harabiyeti bu dönemde görülür. Erişkinlerde akut hepatit tablosu bu döneme örnektir. Enfekte hücre ölümüyle birlikte HBV DNA düzeyi düşer. Klinik olarak sarılık tablosu görülebilir. Kronik olgularda bu dönem 10 yıl veya daha uzun bir süre devam edebilir, siroz ve HCC ile sonuçlanabilir (31, 36). Bu dönemde HBV DNA düşük, HBeAg (+), AST ve ALT belirgin yüksektir (36).

Evre III Viral replikasyonun baskılandığı dönem: HBeAg kaybolur ve anti-HBe pozitifleşir, HBsAg halen pozitifdir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integresyonu bu dönemde olur (31).

Evre IV İmmün dönem: Virüsün klirensi ve immüitenin tam oluşması ile karakterizedir (36). HBsAg negatifleşip, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ortaya çıkar ve HBV DNA serumda saptanamaz düzeydedir (31).

Klinik bulgular ve hastalığın seyri, enfeksiyonun geçirildiği yaşa, HBV replikasyon düzeyine ve konağın immün durumuna bağlı olarak farklı olabilir ve her immün faz her hastada görülmeyebilir (46). Perinatal veya çocukluk çağı enfeksiyonunda genellikle

semptomsuz olup, nadiren klinik bulgu görülürken, erişkinde geçirilen enfeksiyon çoğunlukla semptomatiktir (47). Erişkin yaş grubunda enfekte olanların %5'inden azı kronik taşıyıcı olurken, perinatal dönemde enfekte olan çocukların %90'ı ve bir ile beş yaş arasında enfekte olanların %20-50'si kronik taşıyıcı olmaktadır (48). Ayrıca genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immüsupresyon, cinsiyet, HBV mutantları ve HBV genotipi gibi faktörler de enfeksiyonun seyrini etkilemektedir (31, 46).

2.5. Tanı, Tarama ve İzlem

Serolojik: HBV enfeksiyonlarının rutin tanısında ilk olarak ve en sık kullanılan yöntemler HBV serolojik belirteçlerinin ve transaminaz düzeylerinin belirlenmesidir. Yüzey antijeni olan HBsAg, erken antijen olan HBeAg ile kor antijeni olan HBcAg'ye karşı oluşan antikorlar HBV enfeksiyonunda en çok başvurulan serolojik belirleyicilerdir (49, 50). Bunlardan HBsAg taşıyıcılığın ve HBV enfeksiyonunun, HBeAg aktif enfeksiyon ve bulaştırıcılığın, anti-HBc ise HBV ile karşılaşmış olmanın göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyulduğu gösterir (50).

Moleküler: Buna karşın viral replikasyonu göstermede serolojik testlerin zaman zaman yetersiz kaldığı bildirilmekte, testlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı olarak olağan dışı tablolar ortaya çıkabilmektedir (51, 52). Bu nedenle günümüzde, bu hastalarda olanaklar el verdiği ölçüde, moleküler yöntemler ile HBV DNA araştırılmaktadır (53). HBV DNA'nın pozitif bulunması, esas olarak aktif virüs ve replikasyon varlığı anlamına gelmektedir. Kronik enfeksiyonların değerlendirilmesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde, dolaşımdaki HBV DNA miktarının kantitatif olarak değerlendirilmesi özellikle önem taşımaktadır (54).

HBV DNA tayini hibridizasyon ya da PCR (polimeraz chain reaksiyonu) yöntemleri ile yapılmaktadır. **Hibridizasyon;** birbirine uyumlu şifreye sahip iki molekülün özgül olarak birleşmesi anlamına gelir. Hibridizasyon yöntemlerinde, DNA veya RNA'dan oluşturulmuş, çeşitli enzimler, antijenler, kemiluminesan bileşikler ya da radyoizotoplarla işaretlenmiş ve aranan hedef nükleik aside özgüllükle bağlanan dizilere

Tablo 4. Viral Hepatit B Göstergeleri ve Önemleri (50);

Gösterge	Tanımı	Yaygın Terminoloji	Pozitif Testin Anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik olup olmadığının anlaşılması için ek testlere ihtiyaç vardır).
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılamadan sonra görülmez
Anti-HBc IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde enfeksiyon (6 ay içinde), HBsAg olmaksızın Anti- HBc IgM varlığı pencere dönemi

sahip problemler kullanılır. PCR (polimeraz chain reaksiyonu); in vitro olarak DNA'nın hedef bölgesinin çoğaltılması ve çoğaltılan bölgenin jel elektroforezinde yürütülerek saptanmasıdır. HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR yöntemidir. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA 10-50 kopya/mL tespit edilebilmektedir. Diğer taraftan hibridizasyon tekniğinde tespit edilebilen 1 pg/mL, yaklaşık 105 kopya/mL'ye eşdeğerdir. Hibridizasyon tekniği duyarlılığının fazla olmaması nedeniyle, tanı koyma ve tedavi takibinde kullanımı sınırlıdır. Teorik olarak PCR yöntemi ortamdaki tek bir genomun bile ölçümünü sağlama yeteneğindedir. PCR yöntemi ile HBV-DNA miktarı defalarca çoğaltılarak, ölçülebilir düzeylere ulaştırılmaktadır. Son aşamada hibridizasyon kullanılır ise, PCR'in duyarlılık düzeyi çok daha yükselmektedir (55, 56).

Patolojik: Histolojik olarak Kronik Viral Hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur. Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir (57).

Eskiden tüm kronik hepatitler morfolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılan günümüzde etiyojolojiye göre sınıflandırılmaktadır (58). Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyojojisini, hastalığın aktivitesini belirten dereceleme ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemeye çalışmaktır (59). İlk defa 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Bu skorlama günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Orijinal Knodell sınıflamasının yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmış ve yaygın kullanılmıştır. Scheuer, METAVİR, Ihsak sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır.

Laboratuvar: Akut hepatit B’de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (60, 61). Total serum bilirubini genellikle 10- 14 gün yüksektir ve çoğu hastada % 10 mg’ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml’nin üzerindedir ve ALT, genelde aspartat aminotransferaz (AST)’ dan daha fazla yüksektir (39, 60, 61). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (60, 61). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (39, 60).

Kronik hepatit B’de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albümini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları

karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette < 100 IU, orta şiddette 100- 400 IU, ağır şiddette >400 IU olarak kullanılmaktadır (60, 62).

Hepatit B için tarama testleri olarak HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc tayini yapılır (16). Hastaların taramalar ile erken saptanması için risk gruplarının belirlenmesi ve tarama programlarında bu gruplara öncelik verilmesi gerekir;

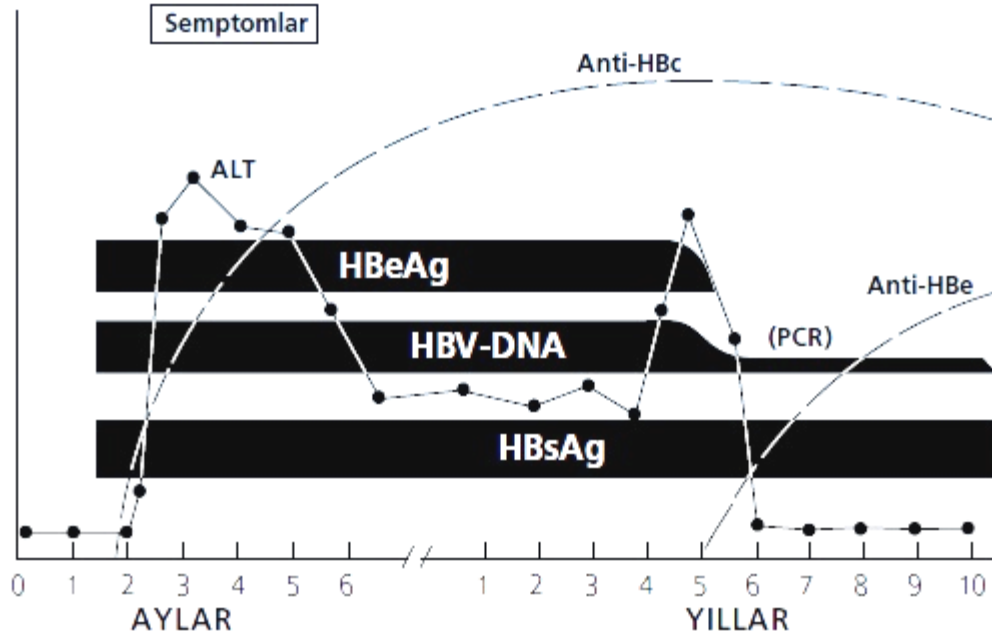
Tablo 5. HBV Enfeksiyonu açısından Risk altında olan ve Tarama yapılması gereken Kişiler şunlardır (16);

- Yüksek veya orta düzey HBV prevalansı olan bölgede doğanlar
- Ebeveyni yüksek HBV endemisi olan bölgede doğmuş olan ve bebeklikte aşılammış kişiler
- HBsAg-pozitif kişilerle aynı evde yaşayanlar ve cinsel partnerleri
- Damar içi ilaç kullananlar
- Birden fazla cinsel partneri olan veya cinsel yolla bulaşan bir hastalık öyküsü olanlar
- Eşcinsel erkekler
- Cezaevinde kalan tutuklular
- ALT ve AST düzeyleri kronik olarak yüksek kişiler
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Hemodiyaliz hastaları
- Tüm gebe kadınlar
- İmmunosüpresif tedavi alanlar

Hepatoselüler karsinoma (HCC) taraması için özellikle yüksek risk grubunda her 6 ayda bir standart yöntem olan alfa fetoprotein (AFP) testi ve ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) daha pahalı yöntemler olmakla beraber USG'den daha duyarlı olarak kabul edilirler ve bazı klinisyenlerce bazı hastalarda (ör. sirozu olan veya obez) tercih edilirler. Rutin uygulamada önerilmemektedir (46).

2.6. Tedavi

Akut hepatit B enfeksiyonunda semptomlara yönelik destek tedavisi yapılır. Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC'ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (14, 46). HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg'nin kaybı ve/veya Anti-HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (46).



Şekil 3. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun zamansal çizelgesi (46)

Günümüzde iki grup ilaç kullanılmaktadır;

1. İmmün modulatörler (Alfa İnterferon ve Pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleosid ve Nükleotid analogları)

Antiviral tedaviye başlama kararı verilirken serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesi önemli rol oynar (46).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) kılavuzuna göre kronik hepatit B'li hastalarda tedavi kriterleri aşağıdaki gibidir (14);

Tablo 6. EASL göre Kronik Hepatit B'li hastalarda tedavi kriterleri (14);

Tablo 7. Diğer Kılavuzlara göre Kronik Hepatit B'li hastalarda tedavi kriterleri (16);

Kılavuz	HBeAg (+)		HBeAg (-)	
	HBV DNA (Kopya/mL)	ALT (IU/L)	HBV DNA (Kopya/mL)	ALT (IU/L)
EASL	$\geq 10^4$	>NÜS	$\geq 10^4$	>NÜS
APASL	$\geq 10^5$	>2x NÜS	$\geq 10^5$	>2x NÜS
AASLD	$\geq 10^5$	>2x NÜS ya da (+) biyopsi	$\geq 10^5$	>2x NÜS ya da (+) biyopsi
US Algorithm	$\geq 10^5$	>NÜS ya da (+) biyopsi	$\geq 10^4$	>NÜS ya da (+) biyopsi

NÜS: Normalin üst sınırı

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Birliği,

AASLD: Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği, US: United States (Birleşik Devletler)

İnterferonlar (IFN) 1992/2005

Virüsler, bakteriler, ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon α , β , γ . İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır (63).

İnterferon alfa (α) hepatit B tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır. İmmünmodülatör etkinin yanı sıra antiviral aktiviteye de sahiptir. İmmünmodülatör aktivitesini natürel killer hücre, sitotoksik T hücre, makrofaj indüksiyonu veya aktivasyonu ile artırır. Antiviral aktivitesini 2,5'24 oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar (63, 64, 65).

İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virüsle karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İlk basamakta interferon hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, yirmiden fazla hücre proteinin yapımını gerçekleştirir. Virüs ve hücre tipine bağlı olarak interferonların antiviral etkisi viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, m-RNA'nın sentez ve metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. Bu proteinler arasında en iyi bilinenleri 2',5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteindir (63, 64, 65).

İnterferon alfanın intramüsküler veya subkutan enjeksiyondan sonra %80'den fazlası emilir. Plazma düzeyleri doz ilişkilidir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-36 saat sonra bazal değere döner. İnterferon sistemik olarak verildikten sonra solunum sistemi, beyin omurilik sıvısı, göz ve beyin dokusunda düşük düzeyde bulunur. Lökosit ve rekombinant interferon alfa türleri yaklaşık 2-4 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir. İnterferon çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücresel uptake ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlar tarafından metabolize edilerek atılır. Hepatik sitokrom P-450 ile etkileşen çeşitli ilaçlarla alındığında metabolizması azalır (63, 64, 65).

İnterferon alfa 2 b'nin 3,5,10 MU ve interferon alfa 2 a'nın 3, 4.5, 6, 9 MU olmak üzere uygulama formları bulunmaktadır. Olgunun durumuna göre tedavi şeması değişmekle birlikte, tipik olgularda en çok denenilen ve tercih edilen klasik interferon tedavi şeması, 4-6 ay süreyle 4.5-5 MU/gün veya 9-10 MU haftada 3 kez yapılan uygulamadır. Bu

tedavi şeması, histopatolojik olarak karaciğerde aktif inflamasyonu fazla olan, kompanse kronik hepatitli ve HBV DNA düzeyleri düşük tipik vakalar için önerilen şemadır (66). Bu tedaviye cevap vermeyenlerle, aktif hepatik inflamasyonu hafif olanlar veya viral replikasyonu fazla olanlarda tedavi süresi bir yıla uzatılır veya daha yüksek dozlar kullanılabilir (62, 64, 65).

İnterferonlar güçlü ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda da kontrendikedir (63, 64, 65).

En sık gözlenen yan etki başlangıçta gözlenen grip benzeri hastalıktır; ateş, üşüme, baş ağrısı, kırıklık, miyalji ile karakterizedir. Diğer sık görülen yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ile saç dökülmesinde hafif artış bulunmaktadır. Hematolojik yan etkiler: anemi, trombositopeni, nötropenidir. Hastaların %30 ile %40'ında ALT alevlenmeleri tedaviye eşlik eder. Hepatik enzim alevlenmeleri tedavide istenilen yanıtın göstergesi olarak görülse de, özellikle alta yatan sirozu olanlarda karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Psikolojik yan etkiler anksiyete, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, deliryum ve psikozdur. İnterferon alfa çeşitli oto-antikörlerin yapımını artırır, bu durum klinikte kendini en sık tedavi gerektiren hipotiroidi ve hipertiroidi olarak göstermektedir (63, 64, 65).

Pegile İnterferon alfa (α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır (67). İnterferonlar kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde Pegile IFN'lar, standart IFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (68). İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. (69). Pegile interferonların kronik hepatit B tedavisinde kullanım:

- Peginterferon alfa-2a; 180 μ g /haftada bir kez, 48 haftalık süre ile
- Peginterferon alfa-2b: 1.5 μ g/kg – haftada bir kez, 48 haftalık süre ile

Lamivudin (LAM-3TC) 1998

Sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azlamaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz oral 100 mg/gün'dür. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir. HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde HBV DNA ve ALT yanıtı, 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. Lamivudin şu ana kadar en emniyetli nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyonla neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur. Lamivudin dirençli mutantlar Adefovir ve Tenofovir'e duyarlıdır ancak Entekavir'e ise duyarlılık azalmakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci Entekavir'e direnç gelişimini de kolaylaştırır (70, 71).

Tenofovir (TDF) 2008

HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5'monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır (70, 71).

Entekavir (ETV) 2005

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid) siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve HBV hariç diğer DNA virüslerine etkili değildir. Lamivudin den 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar da (N236T polimeraz mutant) ise normal dozunda kullanılır. 0.5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir ve AUC %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide ise 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz:/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır (70, 71).

ETV ile ilişkili şu ana kadar rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V olmak üzere üç mutasyon bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda bu mutasyonların yanı sıra rtI169T değişimi de bildirilmektedir. ETV'e karşı gelişen mutasyonlar LAM direnci ile birlikte meydana gelmektedir. ETV'den önce LAM alan hastalarda gelişen rtM204V ve rtL180M değişimleri iki yıllık ETV tedavisinden sonra bu değişimlere rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V mutasyonları da eklenmektedir. Bu yüzden LAM tedavisi alan hastaların LAM-ETV kombine tedavisi almadan önce LAM'e karşı gelişen direncin belirlenmesi gerekmektedir (70, 71).

Telbivudin (LdT) 2006

Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. b-L nükleozidler içerisinde yer alırlar. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT...) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkinlikleri yoktur. Ancak Telbivudin 600mg/gün dozda lamivudin den daha etkilidir (70, 71).

Tablo 8. Kronik Hepatit B Tedavisinde kullanılan Nükleotid Analoglarının Kreatinin Klirensine göre Erişkinlerdeki Doz Ayarlanması (16)

Kreatinin Klirensi, mL/dk*	Önerilen Oral doz
Lamivudin (LAM - 3TC, nükleozid)	
≥50	100 mg günlük
30-49	Birinci doz 100 mg sonra 50 mg/gün
15-29	Birinci doz 100 mg sonra 25 mg/gün
5-14	Birinci doz 35 mg sonra 15 mg/gün
<5 veya hemodiyaliz**	Birinci doz 35 mg sonra 10 mg/gün
Entekavir (ETV, nükleozid)	
NA naiv	
≥50	0.5 mg günlük
30-49	0.25 mg günlük veya 0.5 mg 48 saatte
10-29	0.15 mg günlük veya 0.5 mg 72 saatte
<10 veya hemodiyaliz**	0.05 mg günlük veya 0.5 mg/hafta
Lamivudine yanıtız	
≥50	1 mg günlük
30-49	0.5 mg günlük veya 1 mg 48 saatte
10-29	0.3 mg günlük veya 1 mg 72 saatte
<10 veya hemodiyaliz**	0.1 mg günlük veya 1 mg/hafta
Telvivudin (LdT, nükleozid)	
≥50	600 mg günlük
30-49	600 mg 48 saatte
<30	600 mg 72 saatte
Son dönem böbrek yetmezliği	600 mg 96 saatte
Tenofovir (TDF, nükleotid)	
≥50	300 mg günlük
30-49	300 mg 48 saatte
10-29	300 mg 72-96 saatte
<10 hemodiyaliz girenler**	300 mg/hafta veya toplam 12 saat diyaliz sonrası
<10 hemodiyaliz girmeyenler	Öneri yok

NA: nükleozid veya nükleotid analogu

* COCKCROFT-GAULT denklemi

** Diyalizden sonra verilmesi

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu klinik çalışmaya, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde izlenen Kronik Hepsit B tanısı bulunan 18 yaş ve üstü, HBeAg pozitif ve negatif olan, en az 2 yıldır poliklinik takibinde olan antiviral tedavi alan kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı daha önce interferon ya da nükleotid-nükleozit analogu kullanmışlardır. Relaps ve yeni tanı hastaların tamamı tek antiviral tedavi almaları şartıyla çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Otoimmün hepatit, metabolik karaciğer hastalığı, ağır alkol tükentenler, hepatit C ve hepsit E olanlar, HIV hastalığı ve gebe olanlar, hepatotoksik ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Etik Kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınmıştır (Etik Kurul Protokol kodu: 09.2017.415).

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya toplam 445 (hastalık relapsı olan veya olmayan) antiviral tedavisi alan hasta dahil edilmiş olup hastaların dosya kayıtlarında retrospektif olarak ilk başvurularında bakılan cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı, aile de hepatit B varlığı, tanı ve tedavi başlangıç tarihleri, yapılan karaciğer biyopsi sonuçları (histolojik aktivite indeksi HAI ve fibrozis), AST, ALT, Albümin, PLT, INR, AFP, HBV DNA, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-Delta, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG değerleri kaydedilmiştir.

Bu çalışmada antiviral yanıtını değerlendirme amaçlı yeni tanı ya da relaps olan sadece bir nükleozid-nükleotid analogu veya interferon kullanan hastaların antiviral direnci, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl'daki AST, ALT, Albümin, PLT, INR, AFP, HBV DNA, HBsAg ve HBeAg serokonversiyonları incelemeye alınmıştır. Beş farklı antiviral tedaviden birini alan (Interferon, Lamivudin, Tenofovir, Entekavir, Telbivudin) tüm hastalar HBV DNA >2000 ve HBV DNA <2000 olarak iki

gruba ayrılarak incelenmiştir. HBV DNA <2000 grubuna alınan hastalar; muhtemelen eskiden tedavi alan hastalar ve bir kısmı ise immünsüpresif nedeniyle koruyucu tedavi alan hastalardır. Toplanan tüm bilgiler (birinci veya relaps gelişip ikinci antiviral tedaviye geçilen) hastaların aldığı tedaviye yanıt açısından virolojik (HBV DNA seviyesinde düşme), biyokimyasal (ALT'nin normal değere gelmesi) ve serolojik (HBeAg pozitifler de serokonversiyon gelişimi, HBsAg serokonversiyonu oluşumu) olarak analiz edilmiştir. İki grupta da relaps gelişen hastaların sayısı ve oranı, relaps öncesi tedavi süresi (ay), relaps süresi (ay) ve relaps nedeni araştırılmıştır. Relaps sonrası tedavi süresince iki grupta da ALT değerinin <40 U/ml düşmesi, HBV DNA 3.3 log₁₀ altına inmesi ve HBeAg pozitif olanlar da serokonversiyon gelişimi, HBsAg serokonversiyonu oluşumu analiz edilmiştir. Siroz'u olan veya gelişen hastalardan MELD ve CHILD skorları hesaplanmıştır. HCC gelişen hastalar için AFP, alınan patoloji ve görüntülemeler incelenmiştir.

Tedaviye tam virolojik yanıt; tedavi süresince HBV DNA seviyesinin 20 IU/ml altına inmesi. Tedaviye kısmi virolojik yanıt; tedavi süresince HBV DNA seviyesinde başlangıç değere göre 1 log₁₀ düşüş ve serum da hala HBV DNA saptanması. Virolojik alevlenme (hastalık relapsı); tedavi süresince HBV DNA seviyesinde başlangıç değere göre 1 log₁₀ artış veya takip sürecinde ardarda bakılan iki HBV DNA değerinin bir önceki değere göre yüksek saptanması. HBV DNA değerinin >6 log₁₀ olması, yüksek DNA yükü olarak tanımlanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

HBV DNA değeri analiz için logaritmik (10 tabanında) olarak değiştirildi. Sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılım gösterenlerde ortalama ± standart sapma, göstermeyenlerde ortanca (minimum-maksimum) verilmiştir. Gruplar arasındaki sürekli değişkenliklerin karşılaştırılmasında uygun olduğunda t-testi, Anova veya Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm testlerde p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir. Relaps süresi bakımından tedavi, cinsiyet ve yaş grupları arasında fark olup olmadığına Kaplan-Meier eğrileri ile bakılmıştır ve aralarındaki fark log-rank testi

ile ölçülmüştür. Bu değişkenlerde sadece tedavi şekli anlamlı bulunduğundan çoklu analizlere (Cox Regresyon) gerek kalmamıştır. Birinci yıl sonu virolojik yanıt değişkeni üzerinde yaş grubu, relaps olup olmama, cinsiyet, tedavi şekli değişkenlerinin etkisi olup olmadığına bakmak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çalışmada analiz amacıyla SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 bilgisayar programı kullanılmıştır.



BULGULAR

4.1. Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları

Bu retrospektif çalışma için Gastroenteroloji polikliniğinden takipli toplam 900 KHB hasta dosyası tarandı. Taranan hastalardan en az 2 yıldır poliklinikten takipli ve verileri eksiksiz olup tedavi alan 445 hasta çalışmaya dahil edildi, kalanları eksik veri nedeniyle alınmadı. Hastaların %61.6'ü (n=274) erkekti ve çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşları 49.6 ± 14 yıl idi (min 21 – max 87 yaş). Hastaların %34.2'si (n=152) sigara ve %13.3'si (n=59) alkol kullanmış veya kullanıyordu.

Tedavi öncesi ortalama AST 73.3 ± 155.3 U/L, ALT 112 ± 249.5 U/L, albumin 4.4 ± 0.4 mg/dL, PLT 196.2 ± 66.9 ($\times 10^3$ /uL), INR 1 ± 0.1 , AFP 2.7 ± 2.1 IU/mL, HBV DNA $25154299.4 \pm 70672850.4$ IU/mL ölçüldü. Ortanca HBV DNA $5.4 \log_{10}$ (4-7.1) ve HBeAg 132 (%29.7) S/Co, Anti-HBe 313 (%70.3) S/Co, Anti-HBc IgM 18 (%4) S/Co, Anti-HBc IgG 282 (%63.4) S/Co, Delta 28 (%6.3) S/Co olarak saptandı.

Hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar bulguları sırasıyla Tablo 9 ve Tablo 10'de özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların Başlangıç Demografik Verileri

Parametreler	Hasta Sayısı (n=445)
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	171 (38.4)
Erkek, n (%)	274 (61.6)
Yaş	49.6 ± 14
Sigara, n (%)	152 (34.2)
Alkol, n (%)	59 (13.3)
Aile de Hepatit B varlığı, n (%)	201 (45.2)
Karaciğer biyopsi, n (%)	342 (76.8)
HAI (ishak)	
0-3, n	45
4-8, n	164
9-12, n	87
13-22, n	46

Fibrozis (ishak)	
0-2, n	250
3-4, n	85
5-6, n	7

Tablo 10. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Verileri

Parametreler	Sonuçlar
AST (U/L)	73.3 ± 155.3
ALT (U/L)	112 ± 249.5
Albümin (g/dL)	4.4 ± 0.4
PLT (x10 ³ /uL)	196.2 ± 66.9
INR	1 ± 0.1
AFP (IU/mL)	2.7 ± 2.1
HBV DNA (IU/mL)	25154299.4 ± 70672850.4
HBV DNA log ₁₀	5.4 ± 2.0
HBeAg (S/Co)	132 (29.7)
Anti-HBe (S/Co)	313 (70.3)
Anti-HBc IgM (S/Co)	18 (4)
Anti-HBc IgG (S/Co)	282 (63.4)
Anti-Delta (S/Co)	28 (6.3)

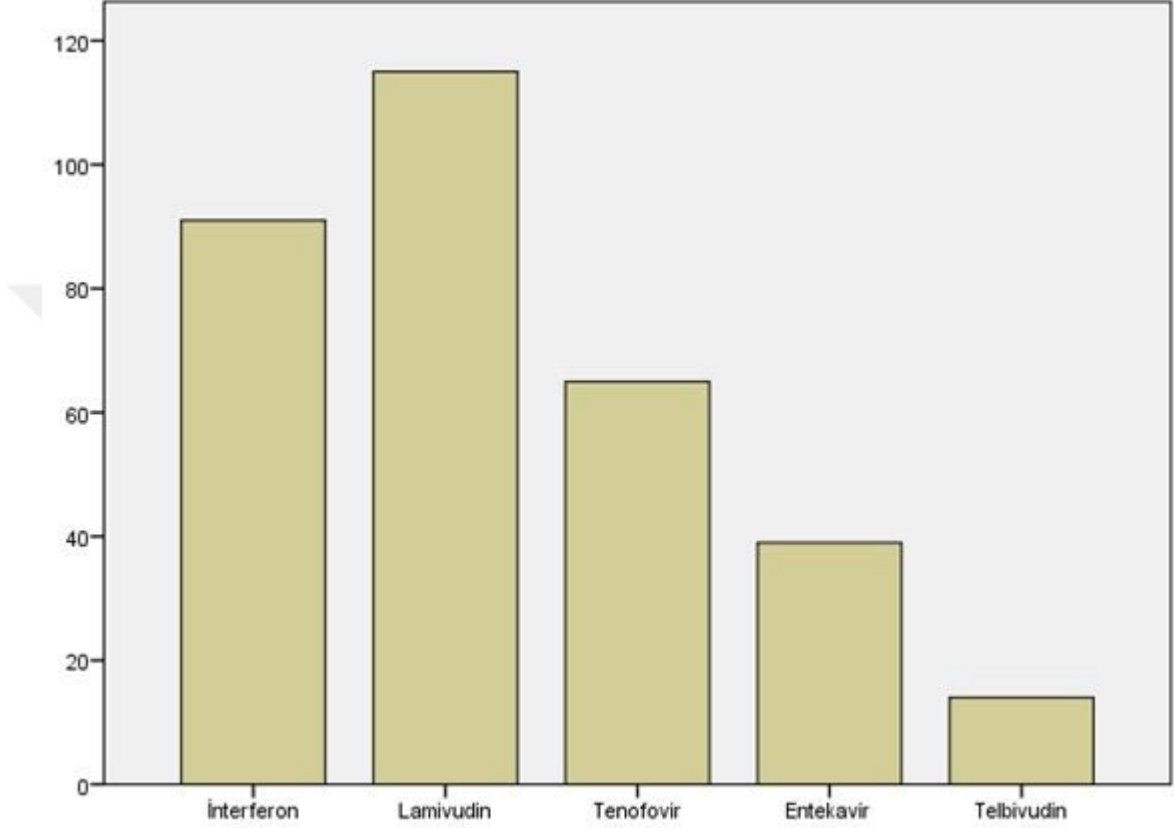
Değerler ortalama (SD) ve yüzde olarak verilmiştir.

4.2. HBV DNA >2000 Grubu

Toplam 445 hastadan bu gruba 324 (%72.8) hasta alındı. Bu hastaların %61.7'ü (n=200) erkek ve yaş ortalamaları 48.9 ± 14 yıl idi (min 21 – max 87 yaş).

Tedavi öncesi hastaların 100 (%30.9) HBeAg için pozitif, ortalama ALT 128.8 ± 277.8 U/L ve HBV DNA 6 ± 1.5 log₁₀ olarak ölçüldü. HBV DNA >6 log₁₀ olan hasta sayısı 162 (%50). Hastaların 264 (%77.2) karaciğer biyopsisi yapıldı, ortalama HAI ve Fibrozis skoru 6.6 (3-10) ve 1.2 (0-2) olarak saptandı.

Bu gruptaki hastaların 91 (%28.1) İnterferon, 115 (%35.5) Lamivudin, 65 (%20.1) Tenofovir, 39 (%12.0) Entekavir ve 14 (%4.3) Telbivudin aldı.



Şekil 4. HBV DNA>2000 Grubundaki Antiviral Tedavi Rejimleri

Hastalar aldığı antiviral (IFN, LAM, TDF, ETV, LdT) tedavilere göre kümülatif olarak tedavi öncesi, tedavinin 12. ayı ve 24. ayı ve 36. ayı ve 48. ayı HBV DNA log₁₀ düzeyleri karşılaştırıldı. 324 hastanın HBV DNA log₁₀ ortalamaları tedavi öncesi 6 ± 1.5 log₁₀, tedavinin 12. ayı 2.4 ± 0.13 log₁₀, tedavinin 24. ayı 1.6 ± 0.11 log₁₀, tedavinin 36. ayı 1.3 ± 0.10 log₁₀, tedavinin 48. ayı 0.9 ± 0.08 log₁₀ olarak geriledi. Tedavinin 48. ayında kümülatif olarak 5.1 log₁₀ düşüş tespit edildi ve istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$).

Aynı şekilde HBV DNA negativity (DNA < 20 IU/mL) ve biyokimyasal yanıt (ALT < 40 U/L) açıdan 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay durumlara bakıldı. 324 hastanın kümülatif olarak 12. ay sonu 110 hastada (%33.9), 24. ay sonu 203 hastada (%62.6), 36. ay sonu

242 hastada (%74.6) ve 48. ay sonu 263 hastada (%81.1) DNA negativity izlendi, kümülatif olarak yüzde artışı gözlemlendi ve istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). 324 hastanın kümülatif olarak 12. ay sonu 202 hastada (%62.3), 24. ay sonu 259 hastada (%79.9), 36. ay sonu 275 hastada (%84.8) ve 48. ay sonu 279 hastada (%86.1) biyokimyasal yanıt izlendi, kümülatif olarak yüzde artışı gözlemlendi ve istatistik olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

324 hastanın tedavi öncesi 100'ü (%30.9) HBeAg için pozitif idi. 100 hastanın kümülatif olarak 12. ay sonu 11 hastada (%11.0), 24. ay sonu 24 hastada (%24.0), 36. ay sonu 26 hastada (%26.0) ve 48. ay sonu 27 hastada (%27.0) HBeAg serokonksiyon geliştiği izlendi.

Tablo 11. Yıllara göre Antiviral düzeyde Tedavi öncesi, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay sonu Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıt açıdan karşılaştırma

TÜM İLAÇLAR	12. ay	24. ay	36. ay	48. ay	p değeri*
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL), ort±ss	2.411±0.139	1.613±0.119	1.316±0.105	0.957±0.088	<0.001
HBV DNA n(%)	110	203	242	263	<0.001
Negativity (PCR), küm(%)	%33.9	%62.6	%74.6	%81.1	
IFN (n=91)	23	44	59	68	
LAM (n=115)	45	79	91	98	
TDF (n=65)	24	44	52	54	
ETV (n=39)	13	29	32	34	
LdT (n=14)	5	7	8	9	
Biyokimyasal n(%)	202	259	275	279	
Yanıt, küm(%)	%62.3	%79.9	%84.8	%86.1	
IFN (n=91)	39	63	68	71	
LAM (n=115)	76	94	100	100	
TDF (n=65)	46	56	58	59	
ETV (n=39)	29	32	35	35	
LdT (n=14)	12	14	14	14	
HBeAg	11	24	26	27	<0.001
Serokonversiyonu, n(%)	%11.0	%24.0	%26.0	%27.0	
IFN (n=91)	5	10	10	11	
LAM (n=115)	3	5	5	5	
TDF (n=65)	1	4	4	4	
ETV (n=39)	0	3	4	4	
LdT (n=14)	2	2	3	3	
HBsAg	4	8	10	10	
Serokonversiyonu, n(%)	%1.5	%3.1	%3.9	%3.9	
IFN (n=91)	1	1	1	1	
LAM (n=115)	1	2	3	3	
TDF (n=65)	2	3	3	3	
ETV (n=39)	0	2	3	3	
LdT (n=14)	0	0	0	0	

* Tekrarlı ölçümler ANOVA testi

HBeAg pozitif olan 100 (%30.9) hastanın 27'sinde HbeAg serokonversiyon geliştiği gözlemlendi. Bu 27 serokonversiyonun 11'i IFN, 5'i LAM, 4'er TDF & ETV ve 3'ü LdT ile gerçekleşti. Aynı şekilde kümülatif olarak 12. ay sonu 4 hastada (%1.5), 24. ay sonu 8 hastada (%3.1) ve 36. ay sonu 10 hastada (%3.9) HBsAg serokonversiyon geliştiği kayıt edildi. Bu serokonversiyonun 3'er tanesi LAM, TDF ve ETV ve biri ise IFN ile gerçekleşti.

Antivirallerin aralarındaki serokonversiyon geliştirme etkisine bakıldığında IFN %12.1, LAM %4.3, TDF %6.2, ETV %10.3 ve LdT %21.4 olarak bulundu.

Tablo 12. HBeAg Serokonversiyonun Antiviral Tedavilere göre Oranı

		Antiviral Tedaviler					Toplam
		IFN	LAM	TDF	ETV	LdT	
HbeAg Serokonversiyon	yok	80	110	61	35	11	297/324
	%serokon.	26,9%	37,0%	20,5%	11,8%	3,7%	100,0%
	%etkinlik	87,9%	95,7%	93,8%	89,7%	78,6%	91,7%
	var	11	5	4	4	3	27/324
	%serokon.	40,7%	18,5%	14,8%	14,8%	11,1%	100,0%
	% tedavi etkinliği	12,1%	4,3%	6,2%	10,3%	21,4%	8,3%

HBeAg serokonversiyonu cinsiyete göre değerlendirildiğinde 124 kadın hastanın 10'ununda (%37.0) gelişirken 200 erkek hastanın 17'sinde (%63.0) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p < 1.000$).

Yaşa göre değerlendirildiğinde 45 yaş altı hastaların 17'sinde (%63.0) HBeAg serokonversiyonu gelişirken 45 yaş üstü hastaların 10'ununda (%37.0) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p < 0.067$). Ama 35 yaş altı ve 35 yaş üstü hastaları karşılaştırıldığında 35 yaş altı hastaların 11'inde (%40.7) HBeAg serokonversiyonu görülürken 35 yaş üstü hastaların 16'sunda (%59.3) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.007$). Yani 35 yaş altı hastaları diğerine göre (> 35 yaş) aldığı tedaviye daha etkin yanıt verip serokonversiyonu gelişimi sağlanmaktadır.

Karaciğer biyopsi sonucu hesaplanan fibrozis skoruna göre değerlendirildiğinde skoru 2 puan ve altı olan hastaların 25'inde (%92.5) HBeAg serokonversiyonu gelişirken skoru 2 puan ve üstü olan hastaların 2'sinde (%7.5) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.084$).

Hastalık relaps durumuna göre değerlendirildiğinde relaps olmayan hastaların 15'inde (%55.5) HBeAg serokonversiyonu gelişirken relaps olan hastaların 12'ünde (%44.5) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p<1.000$).

HBV DNA \log_{10} göre değerlendirildiğinde $<6 \log_{10}$ hastaların 11'inde (%40.7) HBeAg serokonversiyonu gelişirken $>6 \log_{10}$ hastaların 16'inde (%59.3) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.422$).

ALT'ye göre değerlendirildiğinde <200 ALT'sı olan hastaların 23'inde (%85.1) HBeAg serokonversiyonu gelişirken >200 ALT'sı olan hastaların 4'inde (%14.9) geliştiği görüldü ve aralarında istatistiksel fark saptanmadı ($p<0.765$).

Tek Değişkenli veya Çok Değişkenli Analizler

HBV DNA >2000 üstü olan hastaların 45 yaş üstü ve altı, cinsiyet, birinci yıl içinde relaps olma durumu ve tedavi türüne göre tek değişkenli analizlerde karşılaştırıldı.

45 yaş üstü olanların birinci yıl sonu virolojik yanıt oranı 45 yaş altındakilere göre yaklaşık 2 kat fazla ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.008$) (OR:1.89, 95% GA: 1.17-3.04). 45 yaş üstü olanların bazal DNA düzeyleri $13345491.5 \pm 55847957.6$ iken 45 yaş altı olanların bazal DNA düzeyleri $41597746.9 \pm 84677954.4$ çıktı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.000$). Birinci yıl içinde relaps var yokluğu ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi türü karşılaştırıldığında sadece interferon ve lamuvudin arasında fark saptandı ($p<0.037$) (OR:1.90, 95% GA: 1.04-3.47). Lamuvudin birinci yıl sonu virolojik yanıt oranı interferona göre yaklaşık 2 kat fazla ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Yaş ve tedavi türü arasında anlamlı fark bulunduğundan, iki değişkeni çok değişkenli lojistik regresyon modeline ekledik.

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde sadece 45 yaş üstü ve 45 altı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.014$) (OR:1.83, 95% GA: 1.13-2.98). Tedavi türü arasında fark bulunmadı.

Lojistik regresyon analizinde birinci yıl sonu virolojik yanıt için bağımsız risk faktörlerin >45 yaş ve tedavi türü olduğu saptandı.

Tablo 13. Birinci yıl sonu Virolojik Yanıt'ın Tahmini için Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analizler			Çok Değişkenli Analizler		
	OR	95% GA	p değeri	OR	95% GA	p değeri
Yaş (ref: <45)						
>45	1.895	1.178-3.049	0.008*	1.838	1.133-2.982	0.014*
1. yıl içinde relaps (ref: Yok)						
Var	1.043		0.863			
Cinsiyet (ref:Kadın)						
Erkek	1.111		0.669			
Tedavi (ref: İnnterferon)						
Lamivudin	1.901	1.040-3.474	0.037*	1.003	0.549-1.833	0.993
Tenofovir				1.195	0.590-2.421	0.621
Entekavir				1.004	0.442-2.280	0.992
Telbivudin				0.739	0.223-2.449	0.621

*: $p<0.05$; GA: Güvenaralığı; OR: Odds oranı

HBV DNA >2000 Grubunda Relaps Gelişimi

Antiviral (İFN, LAM, TDF, ETV) tedavilerin belirli bir süre içinde (48 ay) birbirileri arasındaki etkinliğini relaps gelişimi üzerinden değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier metodu uygulandı.

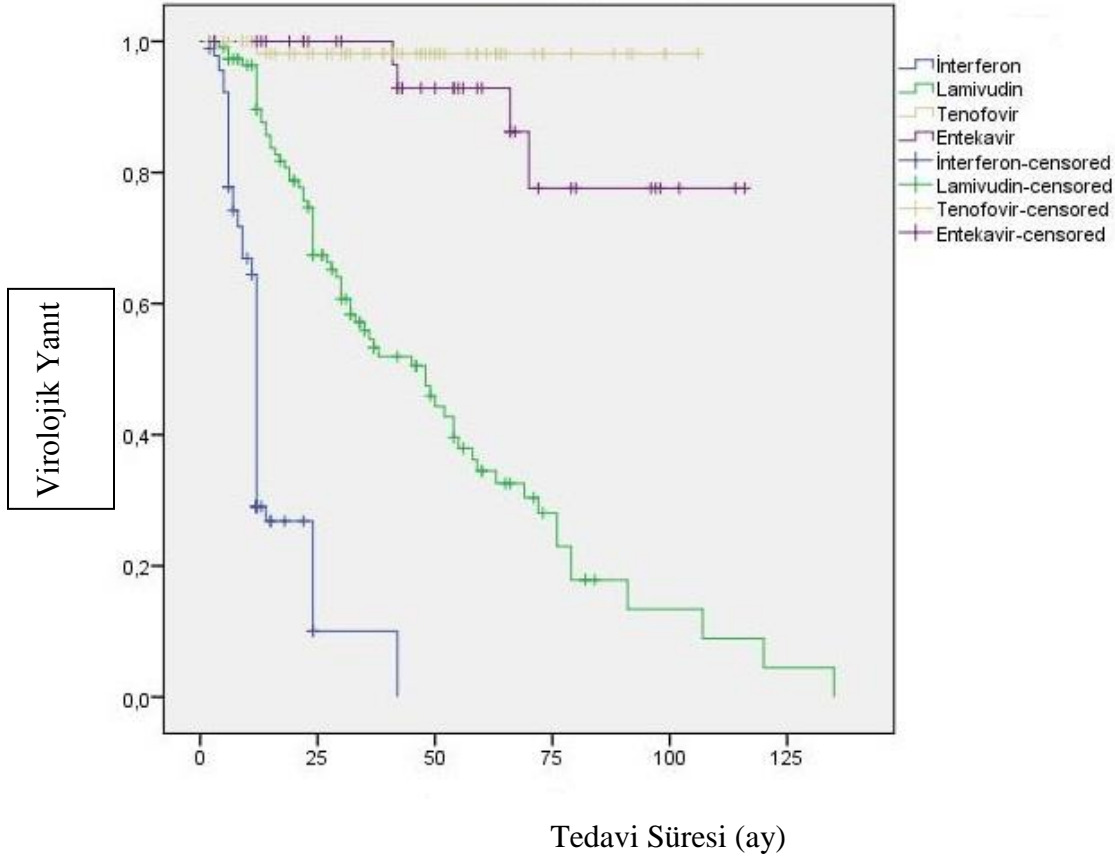
Tablo 14. Kaplan-Meier analizinde Hastalık Relaps Durumu

Tedaviler	Hasta sayısı	Relaps sayısı	Takip dışı
IFN	91	66	25
LAM	115	68	47
TDF	65	1	64
ETV	39	4	35
Toplam	310	139	171

(log rank p<0.000)

Analize göre 91 hasta IFN tedavisi almış 66 hastada relaps gelişmiş ve tedavi sürecine (48 ay) 25 hasta takip dışı kalmış. Aynı şekilde 115 LAM tedavisi almış, 68 hastada relaps gelişmiş ve 47 hasta takip dışı kalmış. 65 hasta TDF tedavisi almış, 1 hastada relaps gelişmiş ve 64 hasta takip dışı kalmış. 39 ETV alan hastadan 4 hastada relaps gelişmiş ve tedavi süresince 35 hasta takip dışı kalmış.

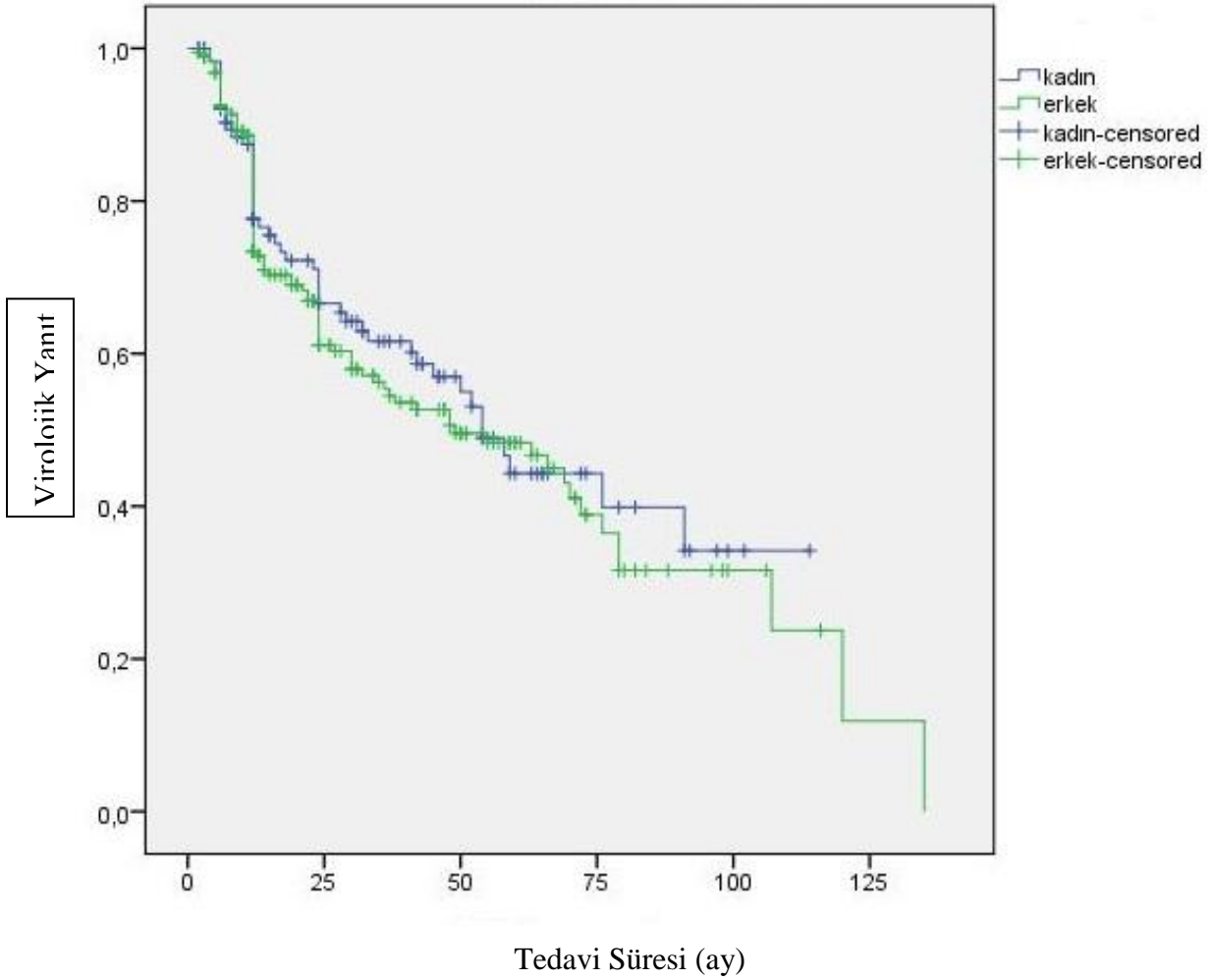
Şekil 5. Kaplan-Meier Analizinde Tedavilerin Relaps açısından Karşılaştırılması



Kaplan Meier analizine göre İnterferon alan hastaların yarısında 12 ayda (95% CI: 11.7-12.2) relaps gelişirken Lamivudin alan hastaların yarısında 48 ayda (95% CI: 34.2-61.7) relaps gelişmiştir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark var (log rank $p < 0.000$). Diğer ilaçlarda relaps sayısı çok düşük olduğundan medyan sağkalım süresi hesaplanamamaktadır.

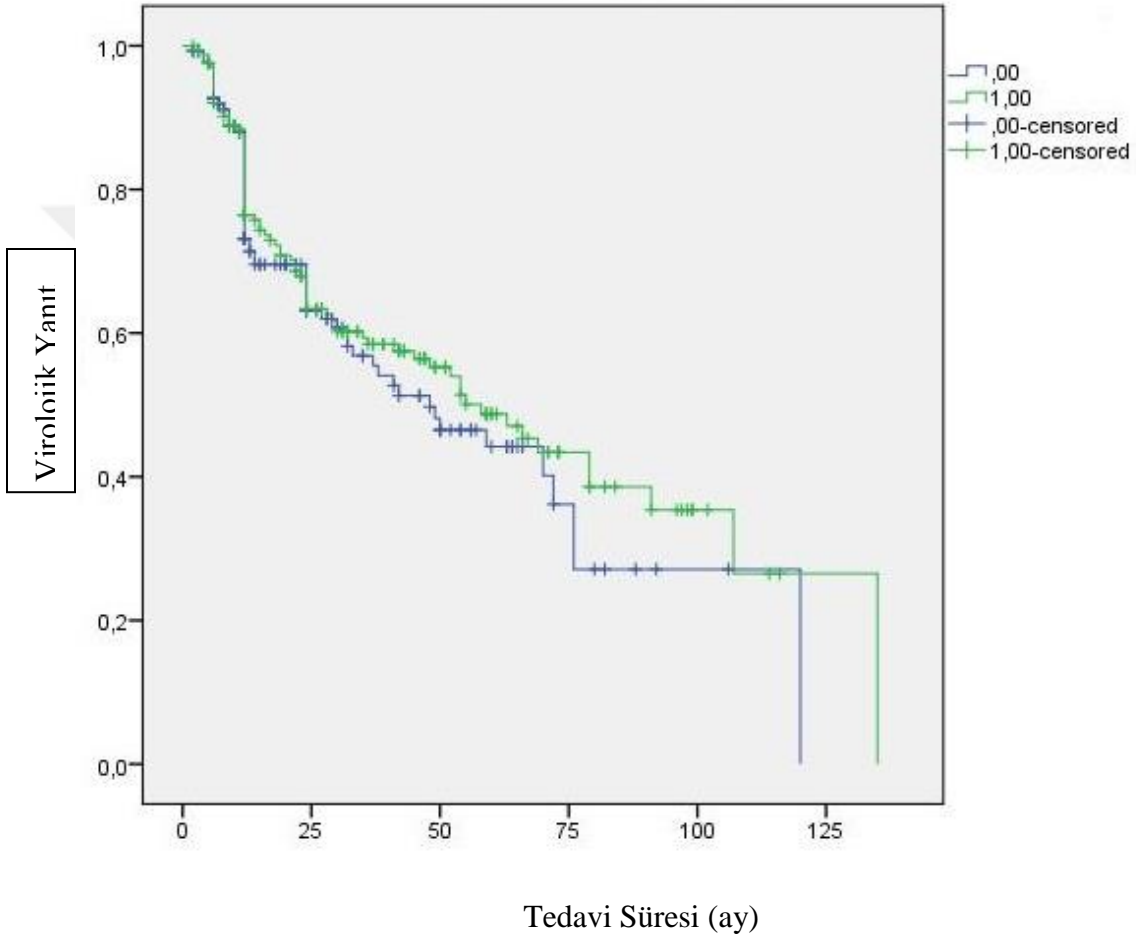
Tedavi süresince relaps gelişimi üzerine cinsiyetin etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier metodu uygulandı ve cinsiyetin etkisi olmadığı gözlemlendi (log rank $p < 0.542$).

Şekil 6. Kaplan-Meier Analizinde Cinstiyetin Relaps üzerine Etkisi



Tedavi süresince relaps gelişimi üzerine 45 yaşı altı veya 45 yaş üstünün etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier metodu uygulandı ve yaşın etkili olmadığı gözlemlendi (log rank $p < 0.423$).

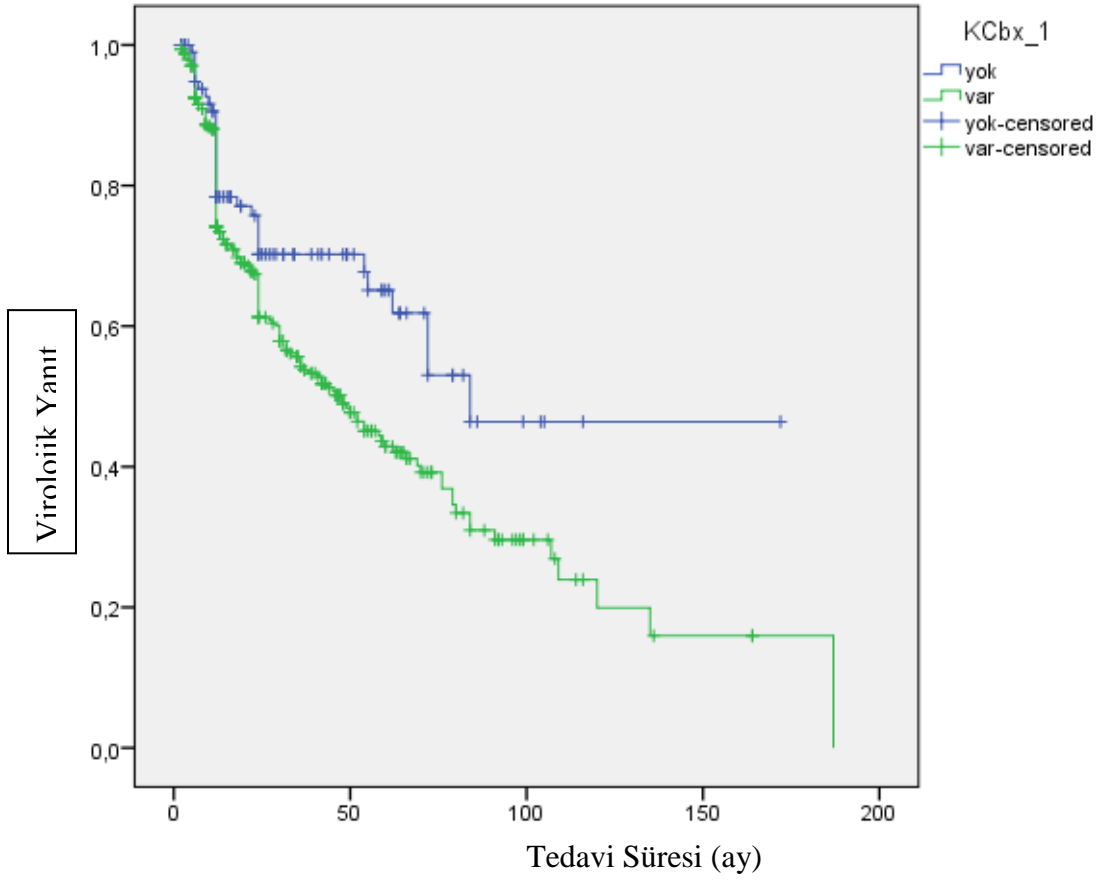
Şekil 7. Kaplan-Meier Analizinde Yaşın Relaps üzerine Etkisi



Tedavi süresince relaps gelişimi üzerine karaciğer biyopsisi yapılanların ve yapılmayanların etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier metodu uygulandı.

Analizine göre biyopsi yapılanların yarısında 48 ayda (95% CI: 35.2-60.7) relaps gelişirken yapılmayanların yarısında 84 ayda relaps gelişmiştir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log rank $p < 0.009$).

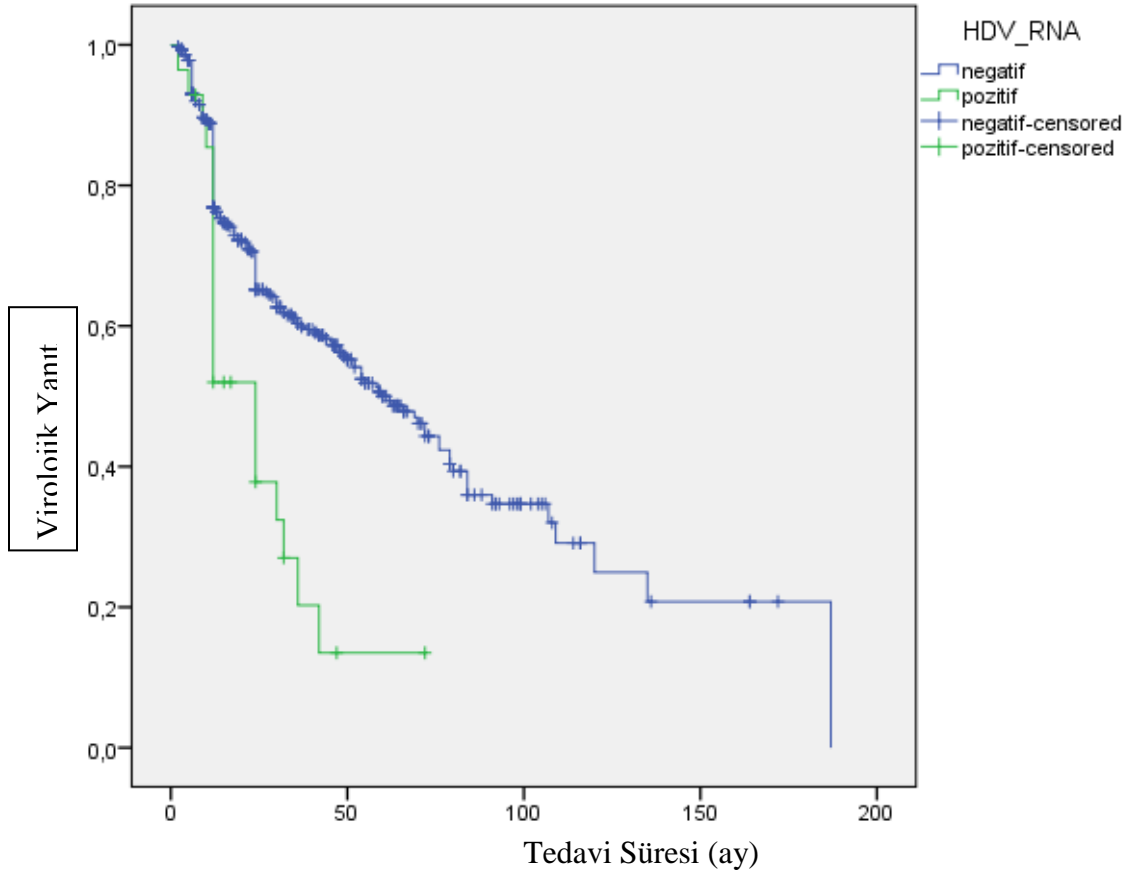
Şekil 8. Kaplan-Meier Analizinde Biyopsinin Relaps üzerine Etkisi



Tedavi süresince relaps gelişimi üzerine Anti-Delta'sı pozitif olanların ve olmayanların etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier metodu uygulandı.

Analizine göre Anti-Delta'sı pozitif olanların yarısında 24 ayda (95% CI: 18.3-29.6) relaps gelişirken negatif olanların yarısında 62 ayda (95% CI: 49.6-74.3) relaps gelişmiştir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (log rank $p < 0.000$). Yani Anti-Delta'sı pozitif olanlar bu analize göre daha hızlı relaps geliştirmiş.

Şekil 9. Kaplan-Meier Analizinde Anti-Delta'nın Relaps üzerine Etkisi



HBV DNA >2000 grubunda antiviral tedavilere karşı relaps gelişme nedenlerine bakıldığında 114 (%35.2) hastada aldığı ilaca karşı direnç gelişimi, 27 (%8.3) hastada ise tedavi uyumsuzluğu ve 2 (%0.6) hastada tedavi süresince süper enfeksiyon (tedavi sürecinde HDV ile enfekte olması) gelişimi izlenmiştir.

Relaps nedenleri arasında en çok ilaca karşı direnç gelişimi izlenmektedir, %57.1 oranla İFN en çok direnç geliştiren ve ardından %48.7 ile LAM, %21.4 ile LdT ve %7.7 ile ETV gelmektedir. TDF karşı direnç görülmemiştir.

İkinci sırada en çok relaps nedeni ise tedavi uyumsuzluğudur, gene %13.2 ile İFN birinci sırada ve ardından %10.4 ile LAM ve %7.1 ile LdT ve 1'er vaka ile ETV ve TDF gelmektedir. Üçüncü sırada ise sadece İFN tedavisinde iki vaka ile süper enfeksiyon durumunu oluşturmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, hastalar tedaviye en iyi uyum TDF ve ETV de sağlamıştır, direnç gelişimi bu iki rejimde en az veya hiç görülmemektedir.

Tablo 15. Antiviral Tedavilere karşı gelişen Relaps Nedenleri (I)

	Relaps Nedenleri			Toplam
	Direnç	Tedavi Uyumsuzluğu	Süper Enfeksiyon	
İFN	52	12	2	66/91
%	%57.1	%13.2	%2.2	
LAM	56	12	0	68/115
%	%48.7	%10.4	%0.0	
TDF	0	1	0	1/65
%	%0.0	%1.5	%0.0	
ETV	3	1	0	4/39
%	%7.7	%2.6	%0.0	
LdT	3	1	0	4/14
%	%21.4	%7.1	%0.0	
TOPLAM	114	27	2	143/324
%	%35.2	%8.3	%0.6	

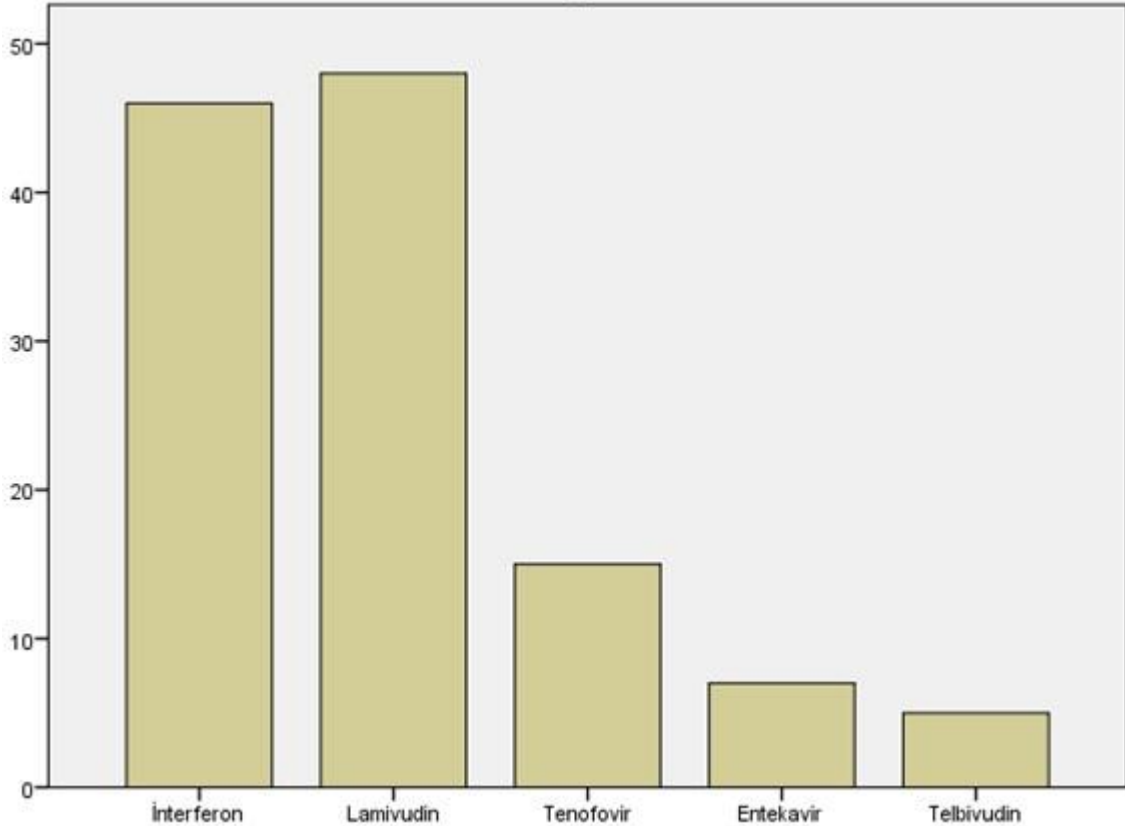
(ki-kare: p<0.000)

4.3. HBV DNA <2000 Grubu

Toplam 445 hastadan bu gruba 121 (%27.2) hasta alındı. Bu grubun 78'i (%64.5) *Kronik Hepatit B hastası* ve 43'ü (%35.5) *Onkolojik-İmmünsüpresif hastasıdır*. Bu gruba alınan hastalar; muhtemelen eskiden tedavi alan hastalar ve diğeri ise immünsüpresif nedeniyle koruyucu tedavi alan hastalardır. Hastaların %61.2'ü (n=74) erkek ve yaş ortalamaları 51.5 ± 14 yıl idi (min 22 – max 85 yaş).

Tedavi öncesi hastaların 32 (%26.4) HBeAg için pozitif, ortalama ALT 66.8 ± 140.6 U/L ve HBV DNA $2.1 \pm 0.6 \log_{10}$ olarak ölçüldü. Hastaların 78 (%22.8) karaciğer biyopsisi yapıldı, ortalama HAI ve Fibrozis skoru 4.8 (0-8) ve 1 (0-2) olarak saptandı.

Bu gruptaki hastaların 46 (%38.0) İnterferon, 48 (%39.7) Lamivudin, 15 (%12.4) Tenofovir, 7 (%5.8) Entekavir ve 5 (%4.1) Telbivudin aldı



Şekil 10. HBV DNA<2000 Grubundaki Antiviral Tedavi Rejimleri

121 hastanın tedavi öncesi 32'si (%26.4) HBeAg için pozitif idi. Bu 32 hastanın 12. ay takiplerinde 9 hastada, 24. ay takiplerinde 2 hastada, toplam 11 (%9.0) hastada HBeAg serokonversiyon geliştiği izlendi. Bu serokonversiyonun 6'sı IFN, 2'si LAM, 2'si TDF ve biri ETV ile gerçekleşti.

Aynı şekilde 12. ay takiplerinde 5 hastada ve 36. ay takiplerinde 1 hastada, toplam 6 hastada (%5.4) HBsAg serokonversiyon geliştiği kayıt edildi. Bu serokonversiyonun ikişer tanesi IFN ve LAM, birer tanesi ise ETV ve TDF ile gerçekleşti.

Tablo 16. Hastaların Tedavi öncesi, 12. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay Serolojik Yanıt

TÜM İLAÇLAR	12. ay	24. ay	36. ay	48. ay	p değeri
HBeAg serokonversiyonu, n(%)	9 %7.4	11 %9.0	11 %9.0	11 %9.0	<0.001
HBsAg serokonversiyonu, n(%)	5 %4.5	5 %4.5	6 %5.4	6 %5.4	<0.001

* Tekrarlı ölçümler ANOVA testi

Bu grupta antiviral tedavilere karşı relaps gelişme nedenlerine bakıldığında 38 (%31.4) hastada aldığı ilaca karşı direnç gelişimi, 9 (%7.4) hastada ise tedavi uyumsuzluğu ve 8 (%6.6) hastada tedavi süresince süper enfeksiyon (tedavi sürecinde HDV ile enfekte olması) gelişimi izlenmiştir.

Relaps nedenleri arasında en çok ilaca karşı direnç gelişimi izlenmektedir, %47.8 oranla İFN en çok direnç geliştiren ve ardından %33.3 ile LAM gelmektedir. TDF, ETV ve LdT karşı direnç görülmemiştir.

İkinci sırada en çok relaps nedeni ise tedavi uyumsuzluğudur, gene %13 ile İFN birinci sırada ve ardından birer tane ile LAM, ETV ve LdT gelmektedir. Üçüncü sırada ise İFN tedavisinde 7 ve LAM tedavisinde bir vaka süper enfeksiyon durmunu oluşturmuştur.

Bu bilgiler ışığında, hastalar tedaviye en iyi uyum TDF, ETV ve LdT de sağlamıştır, direnç gelişimi bu üç rejimde hiç görülmemiştir.

Tablo 17. Antiviral Tedavilere karşı gelişen Relaps Nedenleri (II)

	Relaps Nedenleri			Toplam
	Direnç	Tedavi Uyumsuzluğu	Süper Enfeksiyon	
İFN	22	6	7	35/46
%	%47.8	%13	%15.2	
LAM	16	1	1	18/48
%	%33.3	%2.1	%2.1	
TDF	0	0	0	0/15
%	%0.0	%0.0	%0.0	
ETV	0	1	0	1/7
%	%0.0	%14.3	%0.0	
LdT	0	1	0	1/5
%	%0.0	%20	%0.0	
TOPLAM	38	9	8	55/121
%	%31.4	%7.4	%6.6	

(ki-kare: p<0.000)

4.4. Hastalığı Relaps edenlerin İkincil Antiviral Tedavisi

Toplam 445 hastanın 198'i (%44.5) relaps geliştirmiştir. HBV DNA >2000 üstü olan grupta bu oran %72.8 iken HBV DNA <2000 altı olan grupta %27.2 dir. İki grup arasında relaps gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0.804). İki grupta da en sık nedenler ilaç direnci %34,2 ve tedavi uyumsuzluğu %8.1 dir.

Relaps sonrası HBV DNA >2000 üstü grubunda ikinci tedavi sırasıyla TDF %30.2, ETV %7.4 ve LAM %5.2 iken HBV DNA <2000 altı grubunda ise TDF %24.8, LAM %13.2, ETV %5.0 olmuş. Tüm tedavi alan hastaları temel aldığımızda bu oran TDF %28.8, LAM %7.4 ve ETV %6.7 olarak devam etmektedir.

Tablo 18. Relaps sonrası İkincil Antiviral Tedavi Oranları

	TDF	LAM	ETV
HBV DNA >2000	98(%30.2)	17(%5.2)	24(%7.4)
HBV DNA <2000	30(%24.8)	16(%13.2)	6(%5.0)
Toplam	128(%28.8)	33(%7.4)	30(%6.7)

Tedavi öncesi 445 hastadan 342 (%76.8) hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Tedavi sonrası relaps nedeniyle değerlendirme amaçlı 33 (%9.6) hastaya re-biyopsi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsiler arasında değerlendirme yapıldığında re-biyopsi yapılanlar da HAI ve Fibrozis skorlarında (tedavi öncesi HAI ve Fibrozis 5.8 (3-7.5) ve 1.0 (0-1), tedavi sonrası HAI ve Fibrozis 6.7 (5-9.5) ve 1.4 (0-3)) artış saptandı. HAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p<0.217$) Fibrozis skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.000$). Yani hastalarda relaps gelişip hastalık alevlenirken Fibrozis skorunda da anlamlı artış gözleniyormuş.

4.5. Siroz ve HCC Prevalansı

Çalışmaya dahil ettiğimiz 445 hastanın tedavi sürecinde, 54 (%12.1) hastada siroz ve 4 (%0.9) hastada HCC gelişti. Siroz hastaların sadece birinde (%1.9) HCC geliştiğini gözlemledik ve aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p<0.405$). Cinsiyet açısından baktığımızda erkeklerde 37 siroz ve 3 HCC vakası ve kadınlarda 17 siroz ve 1 HCC vakası gözlemledik ki aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0.298$). Gruplar açısından bakıldığında HBV DNA >2000 olanlarda 36 siroz ve 2 HCC vakası ve HBV DNA <2000 olanlarda 18 siroz ve 2 HCC vakası saptandı.

Siroz gelişen 54 (%12.1) kişinin hastalık ciddiyetini belirlemek için MELD ve CHİLD skorları hesaplandı (<https://www.mdcalc.com>). MELD skoruna göre 0-7 arası 14 (%3.1) hasta, 7-13 arası 30 (%6.7) hasta, >13 olan 10 (%2.2) hasta ve CHİLD skoruna göre A 43 (%9.7) hasta, B 7 (%1.6) hasta ve C 4 (%0.9) hasta olarak hesaplandı. CHİLD (B+C) ve MELD (≥ 13) skoruna göre 11 hasta dekompanse siroz olarak belirlendi.

HCC tanılı 4 (%0.9) hastanın birincisi tedaviden sonra 25. ayda, ikincisi 100. ayda, üçüncüsü 172. ayda ve dördüncüsü 310. ayda gelişmiştir.

Bu çalışma için Siroz prevalansı %12 ve HCC prevalansı %0.9 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonları halen major küresel sağlık sorunlardan birisi olarak kalmaya devam etmektedir. Enfekte genç ve yetişkinlerin %5-10'unda enfeksiyon kronikleşmektedir. Yenidoğanlarda bu oran %90'nın üzerindedir. Tüm dünyada yaklaşık olarak >378 milyon kişinin kronik olarak enfekte olduğu tahmin dilmektedir. Dünyanın birçok bölgesinde kronik hepatit B enfeksiyonları halen karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma'nın major sebepleri arasındadır. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (3, 4).

Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (14, 46). HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg'nin kaybı ve/veya Anti-HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (46).

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (72). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (65, 72).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Nükleozid analogları, sellüler Deoksiribo Nükleik Asit polimeraza bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu bloke eden bileşiklerdir (73).

Bu retrospektif ve non-randomize çalışmamızda kronik hepatit B tanısıyla takip edilen ve antiviral (Interferon, Lamivudin, Tenofovir, Entekavir ve Telbivudin) tedavi alan hastalarda; aldığı tedavi yanıtı, tedaviler arasındaki yanıt farkı, hastalık relapsı, tedavi edilmeyen veya dirençli giden vakaların son dönem karaciğer yetmezliği (Siroz) ve HCC'ye ilerleme durumunu irdelemeyi amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmaları da dikkate alınarak, Antiviral tedavilerin serolojik, virolojik, biyokimyasal ve histolojik düzeyde ne kadar etkin olduğunu ve bu etkiyi ne kadar zamanda ortaya çıkardığını ve bunu etkileyen faktörleri (relaps) saptamayı amaçladık.

KHB tedavisine alınan yanıtın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir.

Çalışmamız 445 kronik hepatit B tanısıyla takip edilen ve antiviral (İFN, LAM, TDF, ETV ve LdT) tedavilerden birini alan; aldığı tedavinin virolojik, serolojik, histolojik ve biyokimyasal yanıtı, hastalık relapsı, siroz ve HCC gelişimini değerlendirmeyi hedefledik. HBV DNA >2000 ve <2000 olarak iki gruba ayrılarak incelendi.

HBV DNA >2000 grubuna 324 (%72.8) hasta alındı ki bunların tedavi öncesi 100'ü (%30.9) HBeAg için pozitif, ortalama ALT 128.8 ± 277.8 U/L ve HBV DNA 6 ± 1.5 log₁₀, ortalama HAI ve Fibrozis skoru 6.6 (3-10) ve 1.2 (0-2) idi. HBV DNA >6 log₁₀ olan hasta sayısı %50 idi.

Beş antiviral tedaviden birini alan hastaların tedavinin 48. ay sonu kümülatif olarak HBV DNA da 5.1 log₁₀ düşüş tespit edildi ve istatistik olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). Aynı şekilde HBV DNA negativity (DNA<20 IU/mL) ve biyokimyasal yanıt (ALT<40 U/L) açısından bakıldı ve tedavinin 48. ay sonu kümülatif olarak %81.1 ve %86.1 oran yanıt izlendi ve istatistik olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). 100 (30.9%) HBeAg pozitif hastadan tedavinin 48. ay sonu 27 (%27) hastada ki bunların 11 İFN, 5 LAM, 4'er tanesi TDF ve ETV ve 3 LdT ile HBeAg serokonversiyon gelişti ve

10 (%3.9) hastada ki bunların 3'er tanesi LAM, TDF ve ETV, biri ise IFN tedavisi ile HBsAg serokonversiyonu gelişti.

Antivirallerin aralarındaki serokonversiyon geliştirme etkisine bakıldığında IFN %12.1, LAM %4.3, TDF %6.2, ETV %10.3 ve LdT %21.4 olarak bulundu. Serokonversiyon geliştirme açısından IFN ve ETV diğerlerine göre daha iyi olabilir. HBeAg serokonversiyonu yaş, cinsiyet, Karaciğer biyopsi sonucu hesaplanan fibrozis skoru, hastalık relaps durumu, HBV log₁₀, ALT göre bakıldı ve sadece 35 yaş altı hastaları 35 yaş üstüne göre aldığı tedaviye daha etkin yanıt verip serokonveriyonu gelişimi sağlanmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.007). Genç hastalarda daha fazla serokonversiyon gelişmesi HBV enfeksiyonunun bunlarda daha kısa süre bulunması ile ilişkili olabilir.

Relaps gelişimini ve aralarında etki açıdan fark olup olmadığını değerlendirmek amacıyla IFN, LAM, TDF, ETV arasında Kaplan-Meier metodu uygulandı. Analiz sonucuna göre İnterferon alan hastaların yarısında 12 ayda (95% CI: 11.7-12.2) relaps gelişirken Lamivudin alan hastaların yarısında 48 ayda (95% CI: 34.2-61.7) relaps gelişmiştir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark var (log rank p<0.000). Diğer ilaçlarda relaps sayısı çok düşük olduğundan medyan sağkalım süresi hesaplanamamaktadır. Relaps gelişimi üzerine cinsiyetin (log rank p<0.542) ve yaşın (log rank p<0.423) etkisi olmadığı görüldü. Ama relaps gelişimi karaciğer biyopsisi yapılan ve yapılmayanlar (log rank p<0.009) & Anti-Delta'si pozitif olan ve olmayanlar (log rank p<0.000) arasında anlamlı fark saptandı.

Çalışmada antiviral tedavilere karşı relaps gelişme nedenlerine bakıldığında 114 (%35.2) hastada aldığı ilaca karşı direnç gelişimi, 27 (%8.3) hastada ise tedavi uyumsuzluğu ve 2 (%0.6) hastada tedavi süresince süper enfeksiyon (tedavi sürecinde HDV ile enfekte olması) gelişimi izlenmiştir. Relaps nedenleri arasında en çok ilaca karşı direnç gelişimi izlenmektedir, %57.1 oranla İFN en çok direnç geliştiren ve ardından %48.7 ile LAM, %21.4 ile LdT ve %7.7 ile ETV gelmektedir. TDF karşı direnç görülmemiştir. İkinci sırada en çok relaps nedeni ise tedavi uyumsuzludur bu beklenen bir sonuçtur, gene %13.2 ile İFN birinci sırada ve ardından %10.4 ile LAM ve %7.1 ile LdT ve 1'er vaka ile ETV ve TDF gelmektedir. Üçüncü sırada ise sadece İFN tedavisinde iki vaka ile

süper enfeksiyon durmunu oluşturmaktadır. Bu bilgiler ışığında, hastalar tedaviye en iyi uyum TDF ve ETV de sağlamıştır, direnç gelişimi bu iki rejimde en az veya hiç görülmemektedir.

HBV DNA <2000 grubuna 121 (%27.2) hasta alındı .Bu grubun 78'i (64.5%) *Kronik Hepatit B hastası* ve 43'ü (35.5%) *Onkolojik-İmmünsüpresif hastasıdır*. Bu gruba alınan hastalar; muhtemelen eskiden tedavi alan hastalar ve diğeri ise immünsüpresif nedeniyle koruyucu tedavi alan hastalardır. Bunların tedavi öncesi 32'si (%26.4) HBeAg için pozitif, ortalama ALT 66.8 ± 140.6 U/L ve HBV DNA 2.1 ± 0.6 log₁₀, ortalama HAI ve Fibrozis skoru 4.8 (0-8) ve 1 (0-2) idi.

Beş antiviral tedaviden birini alan, 32 (%26.4) HBeAg pozitif hastadan tedavinin 48. ay sonu 11 (%9.0) hastada ki bunların 6'sı IFN, 2'er tanesi LAM & TDF ve biri ETV ile HBeAg serokonversiyon gelişti ve 6 (%5.4) hastada ki bunların 2'er tanesi IFN ve LAM, biri ise ETV ile HBsAg serokonversiyonu gelişti. HBsAg serokonversiyonu tedavi alanların ilk yılında daha fazla görüldü.

Çalışmada antiviral tedavilere karşı relaps gelişme nedenlerine bakıldığında 38 (%31.4) hastada aldığı ilaca karşı direnç gelişimi, 9 (%7.4) hastada ise tedavi uyumsuzluğu ve 8 (%6.6) hastada tedavi süresince süper enfeksiyon (tedavi sürecinde HDV ile enfekte olması) gelişimi izlenmiştir. Relaps nedenleri arasında en çok ilaca karşı direnç gelişimi izlenmektedir, %47.8 oranla İFN en çok direnç geliştiren ve ardından %33.3 ile LAM gelmektedir. TDF, ETV ve LdT karşı direnç görülmemiştir. İkinci sırada en çok relaps nedeni ise tedavi uyumsuzludur, gene %13 ile İFN birinci sırada ve ardından 1'er tane ile LAM, ETV ve LdT gelmektedir. Üçüncü sırada ise İFN tedavisinde 7 ve LAM tedavisinde bir vaka süper enfeksiyon durmunu oluşturmuştur. Bu bilgiler ışığında, hastalar tedaviye en iyi uyum TDF, ETV ve LdT de sağlamıştır, direnç gelişimi bu üç rejimde hiç görülmemiştir.

Toplam 445 hastanın 198'i (%44.5) relaps geçirmiştir. HBV DNA >2000 üstü olan grupta bu oran %72.8 iken HBV DNA <2000 altı olan grupta %27.2 dir. İki grup arasında relaps gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0.804). İki grupta da en sık nedenler ilaç direnci (%34,2) ve tedavi uyumsuzludur (%8.1). Relaps sonrası tedavi TDF %28.8, LAM %7.4 ve ETV %6.7 olarak devam edilmiştir.

Tedavi öncesi 445 hastadan 342 (%76.8) hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Tedavi sonrası relaps nedeniyle değerlendirme amaçlı 33 (%9.6) hastaya re-biyopsi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsiler arasında değerlendirme yapıldığında re-biyopsi yapılanlar da HAI ve Fibrozis skorlarında (tedavi öncesi HAI ve Fibrozis 5.8 (3-7.5) ve 1.0 (0-1), tedavi sonrası HAI ve Fibrozis 6.7 (5-9.5) ve 1.4 (0-3)) artış saptandı. HAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p<0.217$) Fibrozis skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.000$). Yani hastalarda relaps gelişip hastalık alevlenirken Fibrozis skorunda da anlamlı artış gözleniyormuş.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 445 hastanın tedavi sürecinde, 54 (%12.1) hastada siroz ve 4 (%0.9) hastada HCC gelişti, HCC gelişimi tedavi alanalarda azalmaktadır. Siroz hastaların sadece birinde (%1.9) HCC geliştiğini gözlemledik ve aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p<0.405$). Cinsiyet açısından baktığımızda erkeklerde 37 siroz ve 3 HCC vakası ve kadınlarda 17 siroz ve 1 HCC vakası gözlemledik ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0.298$). Siroz gelişen 54 kişinin hastalık ciddiyetini belirlemek için MELD ve CHILD skorları hesaplandı ve CHILD (B+C) ve MELD (≥ 13) skoruna göre 11 hasta dekompanse siroz olarak belirlendi. HCC tanılı 4 (%0.9) hastanın birinci vaka tedaviden sonra 25. ayda, ikinci vaka 100. ayda, üçüncü vaka 172. ayda ve dördüncü vaka 310. ayda gelişmiştir.

Bu çalışma için Siroz prevalansı %12 ve HCC prevalansı %0.9 olarak hesaplandı.

Ji Won Park ve arkadaşlarının (Güney Kore-2017) yapmış olduğu tedavi naiv kronik hepatit B hastalarında Entekavir ve Tenofovir'in uzun dönem etkileri karşılaştırılması (74) adlı non-randomize çalışmasına 210 hasta alınmış. 39 ay boyunca bir gruba Entekavir ve diğerine Tenofovir verilmiş. İki tedavi grubunda da kümülatif olarak 36. ay sonu virolojik yanıt ETV %87 ve TDF %94 olarak elde edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamış, bu iki grup toplam $5.1 \log_{10}$ HBV DNA düşüş sağlamışler. Bu iki grupta kümülatif olarak %81.5 biyokimyasal yanıt elde edilmiş ve 121 (%57.6) HBeAg pozitif olan hastaların 28'i serokonversiyon geliştirmiş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamış. Bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmamış. Bu

çalışmada 84 (%40) hastada siroz saptanmış ve TDF de 7 (%6.7) ve ETV de 6 (%5.7) hastada HCC gelişmiş. HCC gelişenlerin ikisi hariç hepsi sirotikmiş, o yüzden HCC insidansi bu çalışmada yüksek çıktığını vurgulanmıştır. Kümülatif olarak 13 hastada relaps gelişmiş ve iki grupta arasında istatistiksel fark saptanmamış. Relaps %85'i tedavi uyumsuzluğu olarak bildirilmiş. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında; 445 hasta non-randomize olarak çalışmaya alındı. Beş farklı antiviral (IFN, LAM, TDF, ETV ve LdT) tedaviden biri verildi. Hastalar tedavinin 48. ay sonunda değerlendirmeye alındılar. 12. ay sonu takibinde IFN rejiminde virolojik yanıt diğer 4 ajana göre 2 kat daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.037$). Bizim çalışmamızda kümülatif olarak 48. ay sonu %81.1 oranında virolojik yanıt sağlandı ve 5.1 log₁₀ düşüşü elde edildi ki bu karşılaştırdığımız çalışmanın 36. ay sonuna denk gelmektedir. Aynı şekilde 48. ay sonu kümülatif biyokimyasal yanıt oranı %86.1 iken karşılaştırdığımız çalışmada 36. ay sonu bu oran %81.5. Bizim çalışmamızda 132 (%29.6) hasta HBeAg pozitif idi ve hastaların 38'i (%28.7) serokonversiyon geliştirmişti ki bu karşılaştırdığımız çalışmanın 36. ay 28 hastasına denk geliyor. Bizim çalışmada histolojik değerlendirme yapıldı, tedavi öncesi 342 (%76.8) ve tedavi sonrası 33 (%9.6) hastaya, hastalık relaps nedeniyle karaciğer biyopsisi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsiler arasında değerlendirme yapıldığında re-biyopsi yapılanlar da HAI ve Fibrozis skorlarında (tedavi öncesi HAI ve Fibrozis 5.8 (3-7.5) ve 1.0 (0-1), tedavi sonrası HAI ve Fibrozis 6.7 (5-9.5) ve 1.4 (0-3)) artış saptandı. HAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p<0.217$) Fibrozis skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.000$). Yani hastalarda relaps gelişip hastalık alevlenirken Fibrozis skorunda da anlamlı artış gözleniyormuş. Bizim çalışmamızda 54 (%12.1) hastada siroz ve 4 (%0.9) hasta HCC saptandı ve sadece bir sirotik hastada HCC geliştiği gözlemlendi ve aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p<0.405$), karşılaştırdığımız çalışmada siroz ve HCC gelişme oranı bizim çalışmaya göre çok yüksek bulundu. Onların HCC nedeni sirotik iken bizde neden siroz olmadığını görülmektedir veya yeterli sayı bulunmamaktadır. Onlarda relaps nedeni %85 tedavi uyumsuzluğu iken bizim çalışmamızda %33.3 ilaç direnci ve %7.8 ise tedavi uyumsuzluğu oluşturmaktadır.

Bir diğerk çalışma ise Ayşe Batirel ve arkadaşlarının (Türkiye-2014) yapmış olduğu çok merkezli gerçek yaşam verileri; tedavi naiv kronik hepatit B hastalarında Entekavir ve Tenofovir etkilerini ve etki eden faktörlerin karşılaştırılması (75) adlı çalışmaya 195 hasta alınmış. 24 ay boyunca bir gruba Entekavir ve diğerkine Tenofovir verilmiş. İki tedavi grubunda da kümülatif olarak 24. ay sonu kümülatif virolojik yanıt %79.9 ve iki tedavi arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış, bizim çalışmamızın 24. ay sonu kümülatif virolojik yanıt %62.6 ve tedavi rejimleri arasında IFN 2 kat daha az HBV DNA düşüş sağlamakta ve istatistiksel olarak fark var ($p<0.037$). Bu çalışmada 24. ay sonu kümülatif olarak %98.3 biyokimyasal yanıt elde edilmiş, bizim çalışmada ise bu oran 24. ay sonu kümülatif olarak %79.9 dur, bizim çalışmamızda ilaç türü ve hastalık relapsı kümülatif yanıtları azaltmaktadır. Bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmamış. Bu çalışmada 24. ay sonu ETV grubunda iki hasta da anti-HBs gelişmiş ve tedavi kesilmiş, bizim çalışmamızda 24. ay sonu 4 hastada anti-HBs (2 TDF, 1'er ETV ve LAM) gelişti. ETV grubunda 7 hastada relaps gelişmiş buna karşılık TDF hiç relaps gelişmemiş ve relaps nedeni ise ilaç direnciyymiş, bizim çalışmamızda %33.3 ilaç direncini oluşturmaktadır.

Weiyuan Yu ve arkadaşlarının (Çin-2017) yapmış olduğu çok merkezli gerçek yaşam verileri; kronik hepatit B hastalarında uzun dönem nükleoz(t)id analoglarıyla tedavi sonrası HBeAg serokonversiyon gelişimini tahmin edilmesi (76) adlı çalışmaya 251 HBeAg pozitif hasta alınmış. 8 yıl boyunca LAM 100 mg, Adefovir ADV 10 mg, ETV 0.5 mg ve LdT 600 mg, LAM+ADV kombinasyonu verilmiş. Çalışmada 56 (%22.3) hastada siroz gelişmiş ve HCC rapor edilmemiş, bizim çalışmamızda 54 (%12.1) hastada siroz mevcuttu ve sadece bir sirotik hastada HCC geliştiği gözlemlendi ki aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p<0.405$). Çalışmanın 3. yıl sonu 54 hastada, 5. yıl sonu 49 hastada ve 8. yıl sonu 20 hastada toplam 251 hastanın 123'ünde (%49.0) HBeAg serokonversiyonu gelişmiş ve 4. yıl sonu 62 hasta serokonversiyon gelişmiştiği görüldü, bizim çalışmamızda ise 1. yıl sonu 20 hastada, 2. yıl sonu 15 hastada, 3. yıl sonu 2 hastada ve 4. yıl sonu 1 hastada toplam 132 HBeAg pozitif hastanın 38'inde (%28.7) HBeAg serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi. Randomize klinik çalışmalarda nükleoz(t)id analoglarıyla tedavinin 1. yıl sonu HBeAg serokonversiyon gelişme oranı

%20 civarındadır ve LdT altında serokonversiyon gelişme oranı biraz yüksek bildirilmektedir, bizim çalışmamızda da LdT %21.1 oran ile en yüksek serokonversiyon geliştirme potansiyeline sahip ajan olarak görülmektedir. Çalışmada relaps nedeni (45 hasta) tedavi uyumsuzluğu iken bizim çalışmamızda %33.3 ilaç direnci ve %7.8 ise tedavi uyumsuzluğu oluşturmaktadır.



SONUÇ

Sonuç olarak kronik hepatit B uzun süreli bir tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirine yakın olan tedavi seçenekleri bulunan kronik bir hastalıktır. Çalışmamızın bazı sınırlayıcı etmenleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızın retrospektif, non-randomize ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Çalışmamız daha önce KHB tedavisi ve etkinliğiyle ilgili yapılmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçların hemen hemen benzer olduğu ancak gerek non-randomize olması, gerek hasta sayısının azlığı ve gerekse süresinin yeterince uzun olmaması göz önüne alınırsa daha uzun süreli, çok merkezli ve daha çok sayıda vaka içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gish, RG, Locarnini S. Chronic Hepatitis B Viral Infection, in Yamada T (ed): Textbook of Gastroenterology, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK. (2009)
2. Lavanchy D: Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepatitis 2004, 11(2):97-107.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-1745.
4. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(1):S125-129.
5. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology,1993; 104:955-63.
6. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1.Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002:S 69-105.
7. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001; 120: 1828-1853.
8. Barbara Rehermann and Michelina Nascimbeni, Immunology of Hepatitis B virus and Hepatitis C Virus Infection, Nature Reviews, Vol. 5, March 2005, p:215-229
9. Beşışık F. , Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları, Viral Hepatit 2007, Viral hepatitle savaşım derneği 2007; S 196.
10. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009; 49(5 Suppl): S13-21.
11. European orientatiton towards the Better Management of Hepatitis B in Europe. Reccommendation of the Hepatitis B expert group. Chaired by Dr. T. Ulmer, Member of the European Parliament. 2007. <http://www.ecdc.europa.eu>.

12. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97.
13. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 967-75.
14. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50: 227-42.
15. Mahoney FJ: Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12(2):351-366.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *AASLD Clinical Guidelines. Hepatology.* 2009; 50: 661-2.
17. Mistik R: The epidemiology of viral hepatitis in Turkey: analysis of published data. In *Viral Hepatit. Volume 1.. 1 edition.* Edited by: Tabak F. Istanbul: Viral Hepatit Savasim Dernegi; 2007: 10-50.
18. Akarca US.. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 207-30.
19. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health.* 2008; 122: 1315-7.
20. Toy M et al. *BMC Infect Dis*, 2011
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010.
22. Leblebicioglu et al. *Clin Microbiol Infect*, 2004
23. Mıstık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi*, 2007; 20 (özel sayı 1): 61-3.
24. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. (AASLD) Oct29-Nov2 2010, Boston. (Poster presentation, No. 789)

25. Gurol E et al. Eur J Epidemiol, 2006
26. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology 2010;52 (Supp 1): 697A.
27. Jinlin Hou, Zhihua Liu, and Fan Gu, Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection, Int. J. Med. Sci. 2005 2(1),p: 50-57
28. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. Viral Hepatit 2007. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007:108-17.
29. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol. 2008;48 (1):2-19.
30. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. International Journal of Medical Sciences. 2005; 2(1):50-7.
31. Özkaçar T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1882-904.
32. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline – Hepatitis B. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf (19.08.2010 tarihinde alıntlandı).
33. Aydın K. Hepatit B virüs aşılıarı. ANKEM Derg. 2007;21(ek 2):121-4.
34. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. MMWR 2006;55 (No: RR-16): 1-25.
35. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54 (No.RR-16):1-23.

36. Kılıçturgay K. Viral Hepatitte immünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ, editors. Viral Hepatit 2003. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 316-28.
37. Çakaloğlu Y. Akut hepatit. A. Okten (Ed.). Gastroenterohepatoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001; S.369-386
38. Akcam FZ. Hepatit B virusu enfeksiyonu. Sted ;2003:12 (6), S211-214.
39. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management. 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: S123-1170
40. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri;2007:58, S79-90
41. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. Aktuel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı), 2003; 8(5): S25- 31.
42. Krawitt EL. Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995: S1153-1159.
43. Taşyaran MA. HBV enfeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). Viral Hepatit 2001. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; S121-128.
44. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362:2089-94
45. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: S507-539
46. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(12): 1315-41.
47. Lok ASF, Conjeevaram HS, Negro F. Hepatitis B and D. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey W, editors. Schiff's Diseases of the liver. 10'th edition. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2007: 745-806.
48. Wasmuth JC. Chapter 2: Hepatitis B - Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, ets. Hepatology a clinical textbook 2009. Duesseldorf: Flying Publisher, 2009: 49-54.

49. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. K Kılıçturgay (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 76-7.
50. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. J Viral Hepatit 1999; 6: 6-15.
51. Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 16.
52. Kaneko S, Feinstone SM, Miller RH. Rapid and sensitive method for the detection of serum hepatitis B virus DNA using the polymerase chain reaction technique. J Clin Microbiol 1989; 27: 1930-3.
53. Tasopoulos NC, Kuhns MC, Koutelov MG, McNamara AI, Todoulos A. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in sera from patients with acute hepatitis B. Dig Dis Sci 1993; 38: 2156-62.
54. Nitsuma H, Ishii M, Mivra M, Kabayasi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremi by PCR accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. Am J Gastroenterol 1997; 92: 119-23.
55. Norman Gitlin, Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment, Clinical Chemistry. 1997; 43:1500-1506.
56. Erwin Sablon and Fred Shapiro, Advances in Molecular Diagnosis of HBV Infection and Drug Resistance , Int. J. Med. Sci. 2005 2(1), p: 8-16
57. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. Patology of the liver, 4th.ed. London, Churchill Livingstone; 2002: S313- 363.
58. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000;31(1):241- 6.
59. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayın/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), S377
60. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In. Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003.1.Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: S129-134

61. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31-57
62. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303- 335.
63. Sümbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara; 2005:S182-198.
64. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;S214-232.
65. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: S91-101.
66. Sabahattin Kaymakoğlu, Dilek Oğuz, et al. Pegylated Interferon Alfa- 2b Monoterapy and Pegylated Interferon Alfa- 2b plus Lamivudine Combination Therapy for Patents with Hepatitis B virus E antigen- Negative Chronic Hepatitis, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007; S3020- 3022
67. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE and Tomer Y. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006 Apr;43(4):661-72.
68. Sümbül M. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: S53-56
69. 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: S123-129.
70. Ferir G, Kaptein S, Neyts J, Clercq ED. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections:the past, the present and the future. Reviews in Medical Virology, 2008;18:19-34.
71. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral threapies for chronic hepatitis B. Hepatology Research, 2008;38:S535-542.
72. EASL international consensus conferance on hepatitis B. J. Hepatology 2003; 39: S3-25

73. Ustaelebi Ő, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1.Baskı Ankara 2007;S96-106
74. Park et al. BMC Gastroenterology (2017) 17:39
75. A. Batirel et al. / International Journal of Infectious Diseases 28 (2014) 153-159
76. BRAZ J INFECT DIS. 2017; 21(3): 213-218



EKLER

8.1. Ek 1: Veri Toplama Formu

Hasta Adı Soyadı					
Yaş			Cinsiyet		
Sigara			Alkol		
	0.yıl	1.yıl	2.yıl	3.yıl...	
AST					
ALT					
Kreatinin					
Total Bilirubin					
Albümin					
Na					
INR					
PLT					
AFP					
HBV DNA					
HBsAg					
Anti-HBs					
HBeAg					
Anti-HBe					
Anti-Delta					
Anti-HBc IgM					
Anti-HBc IgG					
CHILD					
MELD					

8.2. Ek 2: Etik Kurul Onay Yazısı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2017.415
	PROJE ADI	Kronik Hepatit B (KHB) Hastalarında Anti-Viral Tedavi Etkinliği Ve Etkinliğine Etki Eden Faktörlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi (Gerçek Yaşam Verileri)
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 02.06.2017
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER						
Unvan / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / Ek Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Hacer DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Senra SARDAS	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Eri KARAKOC AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Açbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet Hayır	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	ARASH	Soyadı	TURAN
Doğum Yeri	FARYAB	Doğum Tarihi	17.11.1987
Uyruğu	AFGANİSTAN	Tel	0506 590 77 71
E-mail	aahturan@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD	2017
Erasmus	Pavul Josef Šafárik Üniversitesi Tıp Fakültesi (Slovak)	2012
Lisans & Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi	2013
Lise	Habibia Lisesi (Kabil)	2006

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Asistan Doktor	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD	2013-2017

Yabancı Diller

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
Türkmençe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Farsça	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Urduca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
MS Windows & MS Office	Çok iyi
CorelDRAW	Çok iyi
SPSS	İyi

EK :

- 1- Tufan F, Kıran B, Turan A. *Yaşlı Bireylerde 25-OH-D Vitamini Düzeyleri ile Lenfosit Alt Tiplerinin İlişkisi*, İç Hastalıkları Dergisi 2012; 19: 47-58
- 2- Turan A., Aykut E, Duman D. *Prospective Evaluation of the Patients with Acute Pancreatitis*, Poster Presentation at IstEUS Days, December 2015/Istanbul