

**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA PEGİLE  
İNTERFERON TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zahide ÇELİK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat ALADAĞ**

**MALATYA-2010**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATİTLER.....	3
KRONİK HEPATİT B.....	5
Tarihçe.....	5
HBV özellikleri.....	5
HBV antijen ve antikorları.....	7
Epidemiyoloji.....	9
Patoloji.....	12
Klinik özellikler.....	15
Tanı.....	19
Tedavi.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
ÖZET.....	47
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b> : HBV'nin temel yapısı.....	6
<b>Şekil 2</b> : HbeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda cinsiyet oranları.....	35
<b>Şekil 3</b> : HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların ALT ve AST ortalamaları .	35
<b>Şekil 4</b> : Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hasta sayıları.....	36
<b>Şekil 5</b> : Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında AntiHBe oranları.....	37
<b>Şekil 6</b> : Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki ortalama HBV DNA Düzeyleri.....	38

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	4
<b>Tablo 2:</b> Viral hepatit B göstergeleri ve önemler.....	21
<b>Tablo 3:</b> İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları.....	27
<b>Tablo 4:</b> İnterferonların yan etkileri.....	28
<b>Tablo 5:</b> Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi.....	29
<b>Tablo 6:</b> Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi.....	32
<b>Tablo 7:</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları.....	34
<b>Tablo 8:</b> HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların tedavi öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. aylardaki HBV DNA ortalamaları. ....	39
<b>Tablo 9:</b> HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların ALT normalizasyon oranları.....	39

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALP:** Alkalen fosfataz  
**ALT:** Alanin aminotransferaz  
**AST:** Aspartat aminotransferaz  
**ELİSA:** Enzyme- Linked immunuassay  
**HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni  
**HBcAg:** Hepatit B kor antijeni  
**HBeAg:** Hepatit B e antijeni  
**HBV:** Hepatit B virüsü  
**HCC:** Hepatosellüler karsinoma  
**HCV:** Hepatit C virüsü  
**HDV:** Hepatit D virüsü  
**IFN- $\alpha$ :** İnterferon alfa  
**NIH:** National İnstitutes of Health  
**Pol:** Polimeraz  
**YMDD:** Tyrosinemethionine- aspartate-aspartate

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü(HBV) Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak Karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1).

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan HBV ile karşılaşmış olup seropozitifdir(bağışıklık gelişmiş yada infekte); 400 milyon kişinin kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30'unun HBV varyantları ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %5(%0,1-20)'i inaktif taşıyıcıdır. İnaktif taşıyıcılar, çoğu kez HBV'ye bağlı herhangi bir rahatsızlık geliştirmeden normal yaşamlarını sürerken, çok az bir kısım hasta KHB'ye dönüşmekte ve az bir oranda da HBsAg temizlenmektedir (1).

Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, İnterferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleos(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (2).

Tedavide hedeflenen amaçlar: 1) HBV replikasyonunun supresyonu, 2) Karaciğerde histopatolojik düzelmenin sağlanması, 3) HBV'nin eradikasyonu, 4) Siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi, 5) yaşam süresinin uzatılmasıdır(2,3).

İnterferon alfa 2b, pegile interferon alfa 2a ve pegile interferon alfa 2b gibi birçok interferon temelli tedavi KHB tedavisinde kabul görmüştür. Bu interferon temelli tedaviler ayrıca nükleos(t)id analogları ile kombine halde verilebilir. Klinik çalışmalarda HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda yalnız pegile interferon ile ya da Lamivudin ile kombine tedavide Lamivudin monoterapisine göre daha büyük virolojik cevap alınmıştır (4).

Pegile interferon alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün(peg) interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımın uzamasına bağlı dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır (3,5).

KHB tedavisinde interferon alfa uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ama son çalışmalara göre pegile interferon alfanın nativ interferon alfaya göre daha iyi olduğu ve pegile interferon alfa kullanımının daha iyi sonuçlar verebileceği bildirilmiştir (6).

Biz bu çalışmada uzun dönemde birçok komplikasyonu olan ve dünya çapında büyük bir sağlık sorunu olan KHB tedavisinde pegile interferon etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### HEPATİTLER

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (7). Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü, hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir. Etiyolojide rol alan viral veya otoimmün ajanlar gibi faktörlerin belirlenemediği 1968 yılından sonraki dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak “kronik hepatit” adı altında toplanmıştır. Morfolojik özelliklerine göre, kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında sınıflandırılmıştır. 1994 yılından sonra kronik hepatit etyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etyolojilerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Etyolojik sınıflamaya göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Viral (HBV, HDV, HCV ve kombine virüs) kronik hepatit,
2. Otoimmün kronik hepatit,
3. İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatit,
4. Kriptojenik nedenlerle oluşan kronik hepatit.

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile ön planda yer alırlar (8). İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler RNA virüsü iken içlerinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde



linik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfüzyonu ile geçen tiplerde (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan siroz ile giden hızlı gidişli progressif kronik karaciğer hastalıklarına hatta hepatoselüler karsinomaya (HCC) neden olabilir (9). Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (10).

**Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri.**

	<b>Hepatit A</b>	<b>Hepatit B</b>	<b>Hepatit C</b>	<b>Hepatit D</b>	<b>Hepatit E</b>	<b>Hepatit G</b>	<b>TTV</b>
<b>Sınıf</b>	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
<b>Genom</b>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
<b>Bulaş Yolu</b>	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? FekalOral?
<b>İnkübasyon Süresi</b>	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
<b>Başlangıç</b>	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
<b>Klinik</b>	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süper inf.da sıklıkla ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
<b>Sarılık</b>	Çocukta%5 Yetişkin%3	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Kronik Hastalık</b>	Yok	Bebek>% 90	%80-90	Ko-inf=%80 Süperinf<%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Mortalite</b>	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf <%1 Süperinf >%5	%0.5-4	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Antikor</b>	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
<b>Laboratuvar tanısı</b>	Anti-HAV	HbsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV IgG	Anti-HEV	HGV RNA	TTV-DNA
<b>Aşı</b>	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

## **KRONİK HEPATİT B**

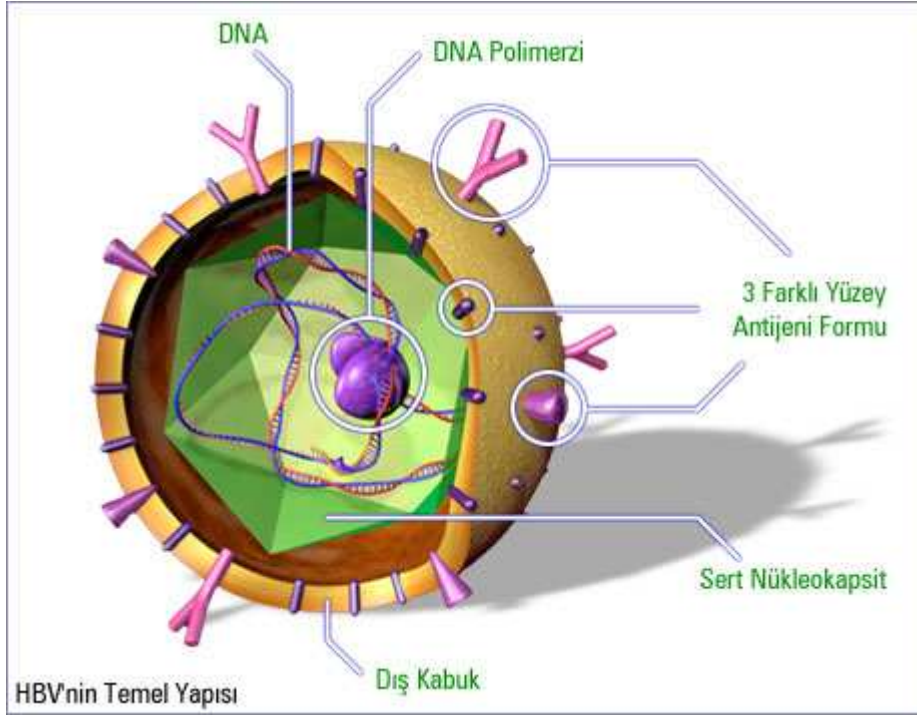
### **TARİHÇE**

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış olup Hipokrat epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (11). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır. Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, birkaç hafta ile 8 ay arasında ki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (12). HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ"dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (13,14). 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 (15).

### **HBV ÖZELLİKLERİ**

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (16) (Şekil 1.1). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile

incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (17).



**Şekil 1: HBV'nin temel yapısı**

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarf yer alır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (18). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne

bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısımdaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (19). HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

**1. S geni:** Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan genidir.

**2. C geni:** Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan “hepatitis B core antigen (HBcAg)”ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden “hepatitis B e antigen (HBeAg)”i kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

**3. P geni:** P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

**4. X geni:** Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. HBV'nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D'dir (1).

## **HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI**

### **HBsAg**

HBsAg, HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw,adr,ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1,w2,w3,w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır (20). Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta ) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini

sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (21).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikordur. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır (20). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (21). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir. Ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (22). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (20).

### **HBcAg**

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (22). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımında saptanamaz (20).

### **AntiHBc**

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikoru tanıya yardımcıdır (23). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (22).

### **HBeAg**

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (21). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (22). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (24).

HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (22).

### **AntiHBe**

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (20).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (21).

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili methodur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (20).

## **EPİDEMIYOLOJİ**

HBV enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (25,26). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

**1. Düşük endemisite bölgeleri;** Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır.

**2. Orta endemisite bölgeleri;** Türkiye'nin dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin dahil olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60

arasında değişmektedir. Horizontal yolla bulaşma özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır.

**3. Yüksek endemisite bölgeleri;** HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (27,28).

HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindedir. Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin bu virüs ile temas etmiş olduğu ve bunların 400-500 milyonunun HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (29). Hepatit B virüsünün bilinen karsinojenler arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer aldığı ve HBV enfeksiyonu sonucu oluşan akut ve kronik hepatit, siroz ve kanser gibi nedenlerle her yıl 1 milyona yakın insanın hayatını kaybettiği bildirilmektedir (30).

Türkiye'de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile, bölgeden bölgeye değişmek üzere, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (31). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (32).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virusun dört ana bulaşma paterni vardır: İnfekte kan veya vücut salguları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (33).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (33).

**1. Perkütan (parenteral) bulaşma:** En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (34).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (33).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de  $10^8$ - $10^{10}$  viryon, anti-HBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de  $10^1$ - $10^7$  viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre  $10^3$  kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (33).

**2. Cinsel temasla bulaşma:** Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozularsa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların esleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar (35).



**3. Perinatal bulaşma:** HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (36). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (20). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (37).

**4. Horizontal bulaşma:** Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır (33,37). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulasmada önemlidir (38). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (39). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (40). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (39)

## **PATOLOJİ**

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücrelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü, birbirleri ile yakından ilişkili hücrelerdir. Embriyonik hayatta ortak bir progenitörden orijin aldığı düşünülen

bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı progenitör hücrenin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal tract bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin proliferasyonları uyarıldığında önce oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir.

Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir.

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferasyon olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış birçok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (22).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

**1. İmmüntolerans dönemi:** Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır, replikasyon sürer. Karaciğer inflamasyonu minimaldir ve siroza progresyon nadirdir. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken, çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum 10 yıllarca sürebilmektedir. Bariz bir belirti ve bulgu olmayan hastanın alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri de nomaldir (1).

**2. İmmünlirens dönemi:** Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkompakt immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (1). Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg + karaciğer sirozları) (41,42).

**3. İnaktif dönem:** İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV-DNA (-) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti-HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (41,42).

**4. Reaktivasyon dönemi:** İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV-DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha

düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (41,42).

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

Hepatit B virüs enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur.

**Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları:** Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastada sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi ya da hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas anamnezde araştırıldığında pozitif veri elde edilirse, akut viral hepatit araştırılmalıdır. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların %50 sinde sarılık görülür. Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve üritikeryal veya makulopapüler raş, artraljinin eşlik ettiği bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine raslanılabilir.

Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirubini %2,5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5), ve splenomegali (%5) saptanabilir (43,44,45,46,47,48). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (49,50,51,52,53,54). Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV enfeksiyonun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immün saldırısı sonucudur. İmmunolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Direk sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klerenste sağlam immün sistemin rolü çok önemlidir (55, 56,57).

Primer enfeksiyonda HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken enfeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut enfeksiyonda mililitredeki miktarı  $10^{10}$  viriyon civarında oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hemde horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer enfeksiyonda T-hücre bağımlı

immün cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve anti HBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasada yıllar boyu saptanabilir (43, 44,45). Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (58).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virüsü ile koinfeksiyon veya kronikleşme hatırd tutulmalıdır.

Akut hepatit B infeksiyonunu seyirinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promotör mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (59,60). Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (61). Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkte başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flaping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (62).

### **Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları:**

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut infeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresini değiştirmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda infante anneden yenidoğana perinatal infeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal infeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. İmmün tolerans dönemi olarak da adlandırılan bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanamamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV infeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemite gösteren alanlarda infeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV infeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik infeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo 'inaktif HBsAg taşıyıcılığı' olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (2,63).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım

psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (64). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (65,66).

Görülebilir diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (44, 47,62).

Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1- 10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1- 2 civarındadır (43, 44, 67,68).

## **TANI**

### **Serolojik tanı yöntemleri:**

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1- 12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. Anti- HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği



aşılama ile olan koruyulucuğu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle Anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalırsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür(69, 62,70 ).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe nispeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolarla karşılaşılabilir. HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır(62,70).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde ) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. Anti-HBc IgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (69, 62,70 ).

**Tablo 2. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri**

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-HBcIgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde enfeksiyon (6 ay içinde), HBsAg olmaksızın Anti-HBcIgM varlığı pencere dönemi.

**Moleküler tanı yöntemleri:**

HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki, HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir

duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (62,70).

### **Patolojik tanı:**

Histolojik olarak Kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (71). Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir. Etiyolojide rol alan faktörlerin belirlenemediği dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobuler hepatit, kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında değerlendirilmiştir (72,73).

Morfolojik sınıflama, temelde, günümüzde genellikle interface aktivitesi olarak tanımlanan, sınırlayıcı membran ( portal alan ile parankim arasındaki hayali membran) parçalanmasının varlığına dayanmaktadır( 73, 74, 75). Daha sonraki yıllarda kronik hepatit etiyojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş. Ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etiyojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (73).

Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyojisini, hastalığın aktivitesinibelirten derecelemeyi ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemeye çalışmaktır (7)

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.

### **Kronik viral hepatitlerde görülen temel lezyonlar:**

**a)Portal inflamasyon:** Portal alanların tümü veya bazıları etkilenebilir. Akut hepatit olgularına göre daha yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Çoğunluğu CD4+ hepler T lenfositler oluşturmaktadır. Arada plazma hücreleri mevcuttur(77).

**b)İnterface hepatitis:** Portal iltihap ile birlikte ve portal mesafelerin bağ dokusunun sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya grup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterface hepatit sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı( apoptosis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir ( 78). İnterface hepatitis hafif, orta ve şiddetli derecede olabilir. Çoğunluğu CD8+ supresor T lenfositler oluşturmaktadır (77).

**c)Lobuler hepatit ve konfluent nekroz:** Çok sayıda farklı alanda, özellikle santral vene yakın yerleşim gösteren ve fokal nekroza daha çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Konfluent nekrozlar portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme( bridging ) nekrozları geliştirir (72, 73 ).

**d)Fibrozis:** Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra perivenüler ve periselüller bağ doku artışı da olabilmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral ve doğru uzanarak devamlı kalabilir (72 ).

### **Laboratuvar**

Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (10,54). 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 (10,54,79). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (10,54). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanınının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (10,79).

Kronik hepatit B’de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100- 400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kullanılmaktadır (10,80).

## **TEDAVİ**

### **Kronik Hepatit B tedavisi:**

Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC’ ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir ( 81,82). 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 ( 81).

Günümüzde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmün modulatorler ( Alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri ( Nükleosid ve nükleotid analogları)

Anti viral tedaviye başlama kararı verilirken serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesi önemli rol oynar (81).

### **HBeAg pozitif hastalarda tedavi kriterleri:**

HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ve normal ALT düzeyi;

1. ALT her 3- 6 ayda bir, eğer yükselirse daha sık ölçülmeli
2. Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 1- 2 kat üzerindeyse, ALT düzeylerini 1-3

ayda bir tekrar ölçerek; hastanın yaşı >40 ise, ALT bir diziteşte sınırda ya da hafif yüksek bulunuyorsa karaciğer biyopsisi uygulanabilir. Biyopside orta/şiddetli enflamasyon ya da ciddi fibrozis gözlenirse tedavi uygulanabilir.

3. Eğer 3-6 ayda süresince ALT değerleri normalin üst sınırının 2 kat üzerinde ve HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ise, karaciğer biyopsisi ve tedavi uygulanabilir.

4. İgili popülasyonda HSK taraması yapılabilir.

#### **HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:**

1. Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
2. Oniki aydan uzun süren HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
3. HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den yüksek oluşu
4. Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği
5. Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu(83)

#### **Tedavide kullanılan ilaçlar:**

**İnterferon alfa( $\alpha$ ):İnterferonlar;** viruslar, bakteriler, ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon  $-\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır (84). İnterferon alfa 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 antikor üretiminin modülasyonu ile sağlar. Antiviral aktivitesini 2,5 24 oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar (3,84,85).

İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virusla karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İlk basamakta interferon hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, yirmiden fazla hücre proteinin yapımını gerçekleştirir. Virus 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 (3, 84, 85).

İnterferonlar viral enfeksiyonlarda direkt antiviral etki ve enfeksiyona immün yanıtı düzenleyerek etkilerini gösterirler. Örneğin interferonun etkisiyle major histokompatibilite kompleks antijenlerinin sunumu, sitotoksik T lenfositlerinin litik etkilerini arttırarak antiviral etkiye neden olur (3, 84, 85).

İnterferon alfanın intramuskuler veya subkutan injeksiyondan 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, hücrel 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 (3, 84, 85).

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 denenen 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(4). Bu tedaviye cevap vermeyenlerle, aktif hepatik inflamasyonu hafif olanlar veya viral replikasyonu fazla olanlarda tedavi süresi bir yıla uzatılır veya daha yüksek dozlar kullanılabilir(3, 84, 85).

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 (3, 84, 85). Kontrendikasyonlar tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3. İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları (84)**

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon, Nötropeni ve/veya trombositopeni, Gebelik, Kontrol edilemeyen nöbetler, Dekompanse siroz, Organ nakli (Karaciğer dışı), Semptomatik kalp hastalığı,	Kontrol edilemeyen hipertansiyon, Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, Retinopati, Psoriasis, Otoimmün hastalıklar ve otoimmün tiroidit.

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 otoantikörlerin yapımını arttırır, bu durum klinikte kendini en sık tedavi gerektiren hipotiroidi ve hipertiroidi olarak göstermektedir (3, 84, 85). Yan etkiler tablo 4'de gösterilmiştir.



**Tablo 4. İnterferonların yan etkileri (84)**

Sistemik	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi, hipersensivite.
Otoimmün	Otoantikör oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi, diabet, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, artrit, vaskülit.
Hematolojik	Trombositopeni, nütropeni, anemi
İmmünolojik	İnfeksiyona duyarlılıkta artış
Nörolojik	Konsantrasyon güçlüğü, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, koma, kulak çınlaması, işitmede azalma, baş dönmesi.
Psikolojik	Anksiyete, irritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz.

Etkinlik: İnterferon alfa ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda %37'sinde HBV DNA kaybı sağlanmaktadır. HBeAg'nin negatifleşmesi olguların %33'ünde gerçekleşirken, HBeAg serokonversiyon oranı %18'dir. ALT normalleşmesi %23 oranında sağlanırken, HBsAg kaybı oranı %7.8 'dir. Histolojik iyileşmeye ait yeterli veri bulunmamaktadır. HBV DNA'sı yüksek, enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda kazanmış, ALT düzeyi düşük olan hastalarda interferona yanıt oranı düşüktür (3,84,85,86, 87, 88). Ülkemizin de içinde bulunduğu çok merkezli bir çalışmada interferon tedavisine yanıt oranını etkileyen değişkenlerin bizde de benzer şekilde olduğu görülmektedir (89).

İnterferon alfa ile HBeAg klirensinin 4 ile 8 yıllık takip süresi içinde %80-90 oranında kalıcı bir şekilde devam ettiği bildirilmektedir (86). Bununla birlikte, PZR ile yapılan değerlendirmelerde bu hastaların çoğunda HBV DNA'nın serumda saptanabilir düzeylerde kaldığı belirtilmiştir. HBeAg kaybından sonraki 5 yıl içinde hastaların %12 ile %65'inde HBsAg 'nin geç klirensinin görüldüğü bildirilmiştir. Tedaviye yanıt verenler ile vermeyenlerdeki değişikliklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, HBeAg'nin kaybolduğu hastalardaki sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu, hastalarda karaciğer yetmezliğinin gelişmediği saptanmış olup bu olumlu etki en çok sirozlu hastalarda kendini göstermektedir (3,86, 87, 88). Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif hepatit B'li hastalarda klasik interferon ile 1 yıl tedavi sonunda %60-70 oranında HBV DNA kaybı, %60-70 oranında ALT normalleşmesi sağlanmaktadır. Histolojik iyileşmeye dair

veri bulunmamaktadır. HBeAg pozitif hastaların aksine, interferon alfa tedavisi kesildikten sonra hastalığın HBeAg negatif hastalarda sıklıkla tekrarladığı ve kalıcı yanıtların sadece %15 ile %30 oranında saptandığı bildirilmektedir. Uzun dönem tedaviye yanıt verenlerin yaklaşık %20'sinde HBsAg'nin 5 yıllık takip sonrası kaybolduğu ve siroz, HCC ve karaciğere bağlı ölüm olaylarının görülme riskinin azaldığı gösterilmiştir (3,86, 87, 88)

### **Pegile İnterferonlar**

İnterferon alfa (İFN- $\alpha$ ) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. İFN- $\alpha$  ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır (90). İnterferonlar kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde pegile İFN'lar, standart İFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (91). 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. (92,93). Pegile interferonların kronik hepatit B tedavisinde kullanım şekli ve dozu Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi (94).**

<b>İlaç</b>	<b>Doz</b>	<b>Süre</b>
Peginterferon alfa-2a	180 $\mu$ g /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 $\mu$ g/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün	En az 1 yıl*
	1.0 mg/gün**	
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl*

\*HBeAg pozitif olgularda tedavi Anti-HBe oluştuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda

tedavi süresi belirsizdir.

\*\*Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

### **Lamivudin**

Lamivudin, 2'-3'dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir nükleozid analogudur (95, 96). HBV-DNA supresyonu, ALT normalleşmesi ve karaciğer histolojisinde düzelme açısından hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda etkili bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyon oranları tedavi öncesi ALT düzeyleri ile ilişkilidir. Lamivudin tedavisinde, tedavi süresinin uzatılması yanıt oranını arttırmaktadır. Lamivudin tedavisi esnasında veya kesildikten 6-9 ay sonra hepatik alevlenme ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni lamivudine dirençli HBV mutantlarının [tyrosinemethionine- aspartate-aspartate (YMDD)] ortaya çıkmasıdır. Tedavi süresinin uzaması ise direnç gelişme oranını arttırmakta, 5 yıllık tedavinin sonunda direnç % 70'e ulaşabilmektedir. Lamivudin ve adefovir ya da telbivudin kombinasyonunda hem cevap daha iyi, hem de direnç gelişme sıklığı daha düşüktür (96, 97).

### **Adefovir dipivoksil**

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoksilin ön maddesi olan adefovirin, adenozin monofosfatın fosfanat nükleotid analogudur. Oral alımdan sonra bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevirilir. Atılımı idrar yolu ile olur. Esasında HIV tedavisi için kullanıldığı dozlarda nefrotoksiktir, ancak kronik hepatit B tedavisinde düşük dozda kullanıldığından dolayı bu yan etkisi az görülür (93, 95). Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliği lamivudine göre daha azdır, ancak direnç gelişme oranı lamivudine göre oldukça az bildirilmektedir (93, 95,98). Adefovir hem HBeAg pozitif hem de anti- HBe pozitif hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (99).

### **Entekavir**

Entekavir, 2'-deoksiguanozinin karboksilik analogudur (93). Faz III klinik araştırmalarda 1 yılın sonunda hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif hastalarda HBV-DNA azalması iyi bulunmuştur. Lamivudine dirençli olgularda da entekavir monoterapisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. Entekavir direnci sadece lamivudine dirençli olgularda görülmüştür (97). Entekavir genellikle iyi tolere edilir. Yemekler emilimini azaltır. Önerilen günlük dozu 0,5 mg/gün'dür. Kreatin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir (93).

### **Tenofovir isoproksil fumarat**

HIV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5'monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV infeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV infeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil- HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini  $6.6 \log_{10}$  azaltır. HIV infeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproxil 'e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile  $Cl_{cr} < 50$  ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

### **Emtrisitabin (FTC)**

Sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini  $3 \log_{10}$  azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. HBV DNA kaybı, HBeAg serokonversiyon oranları, histolojik düzelme ve YMDD mutasyon gelişme hızı açısından lamivudinden farklı bulunmamıştır. Dolayısı ile kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Kombinasyon tedavisi olarak ise araştırmalar devam etmektedir.

### **Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil)**

Selektif HBV inhibitörü pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir.

### **Val-d-sitozin (LdC ), L-deoksitimidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin**

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 lamivudinden daha etkili olabilir. Valtorsitabin, LdC'nin PO iyi emilen prodrugudur. Optimum dozu 900 mg/gündür. Çalışmalar devam etmektedir.

### **Alamifovir**

Alamifovir, en az 3 metaboliti anti-HBV etkili nükleotid prodrugudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir.

### Pradefovir, remofovir

Pradefovir, hepatosit içerisinde P4503A4 tarafından parçalanan, PMEA (adefovir dipivoksilin aktif metaboliti) prodrugudur. Amaç, aktif maddeyi karaciğerde konsantre ederek, adefovirin etkinliğini arttırmak, yan etkilerini azaltmaktadır. İlk çalışmalar bu amaca erişilebileceğini desteklemektedir.

**Tablo 6. Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi (93).**

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000IU/mL	≤ 2xNÜS (normalin üst sınırı)	Güncel tedavi etkisi düşüktür. İzle, ALT düzeyi yükseldiğinde tedavi için değerlendir. Karaciğer hastalığının aile öyküsü var veya kişi 40 yaşın üstünde ve kalıcı 1-2 kat yüksek ALT düzeyleri var ise karaciğer biyopsisi için değerlendir. Biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
+	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	3-6 ay izle, spontan HBeAg kaybı yok ise tedavi başla. Kompanse ise tedaviden önce karaciğer biyopsisi için değerlendir. Klinik dekompanse veya sarılık var ise acil tedavi başla. Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HBeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFNα için 16 hafta,peg IFNα için 48 hafta, lamivudin, adefovir ,entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFNα'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir.
-	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin,adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavi son noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFNα/peg IFNα için 1 yıl, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFNα'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir.
-	>2.000 IU/mL	>2 xNÜS	Karaciğer biyopsisi için değerlendir, biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
-	≤2.000 IU/mL	≤ NÜS	İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et.
+/-	Saptanabilir	siroz	<b>Kompansasyon:</b> HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. <b>Dekompanse:</b> Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2004 ile 2009 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 35 kronik hepatit B hastasında, sadece pegile interferon ile tedavisi yapılanların, HBV DNA düşüşünün incelenmesidir.

Çalışmaya katılan hastaların tümü daha önce herhangi bir tedavi almamıştır. HBsAg, Anti-HBsAg, HBeAg, Anti-HBeAg, Anti-HBc IgM, HBV-DNA, AST, ALT incelemeleri yapılarak tanısı konulan sadece pegile interferon tedavisi alan 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobin >12 gr/dl, lökosit sayısı >3500/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı >1500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı >100000/mm<sup>3</sup> olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dekompanse sirozlu, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, daha önce organ nakli yapılmış olan, dekompanse kardiovasküler hastalığı olan, kontrolsüz psikiyatrik veya konvülsif hastalıkları olan, hemoglobinopatileri ve hemofilisi kontrol altına alınmamış olan, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan, hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Yeni tanı alan sadece pegile interferon kullanan hastaların HbeAg pozitifliği ve başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki HBV DNA değerleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden HBVDNA Rotor-Gene 6000 Real-Time PCR cihazı ve Arthus HBVRG-DNA kiti ile çalışılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizler Paired T-Test, Unpaired T Test, Pearson Ki- Kare analizi ve Mc Nemar testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

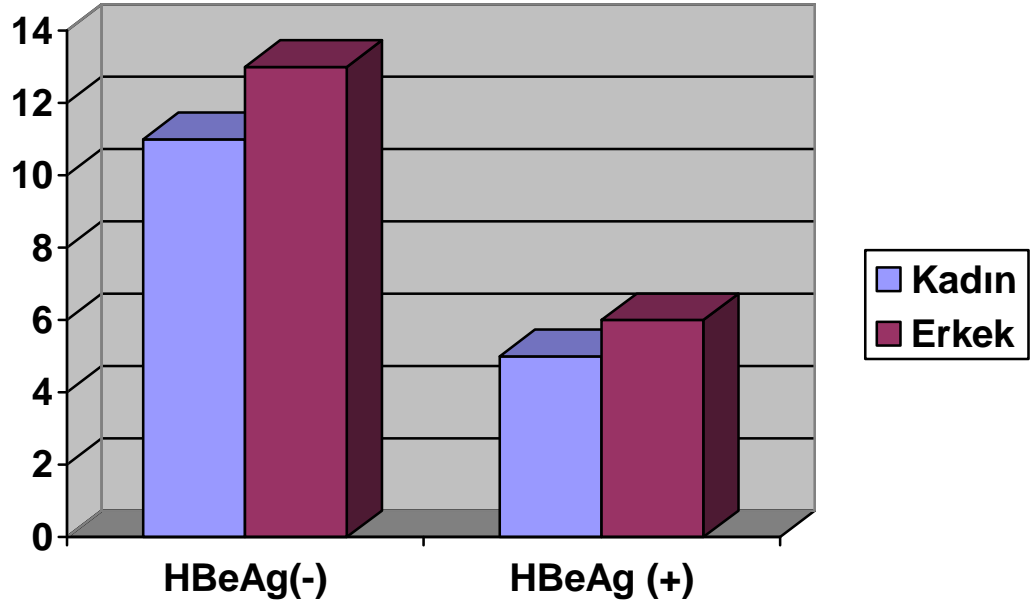
Çalışmaya Pegileinterferon tedavisi alan 35 hasta dahil edildi. Hastaların 19'u (54.3%) erkek, 16'sı (45.7%) kadındı. Erkek hastaların ortalama yaşları  $38.05 \pm 10.29$  kadın hastaların ortalama yaşları  $33.75 \pm 10.06$  olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş yönünden karşılaştırıldığında erkek ve kadın cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P: 0.22, P: 0.22).

**Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları**

Cinsiyet	Olgu sayısı (n)	Ortalama yaş	Minimum	Maksimum	Standart sapma
Kadın	16	33.75	18	50	10.06
Erkek	19	38.05	18	58	10.29
Toplam	35	36.08	18	58	10.27

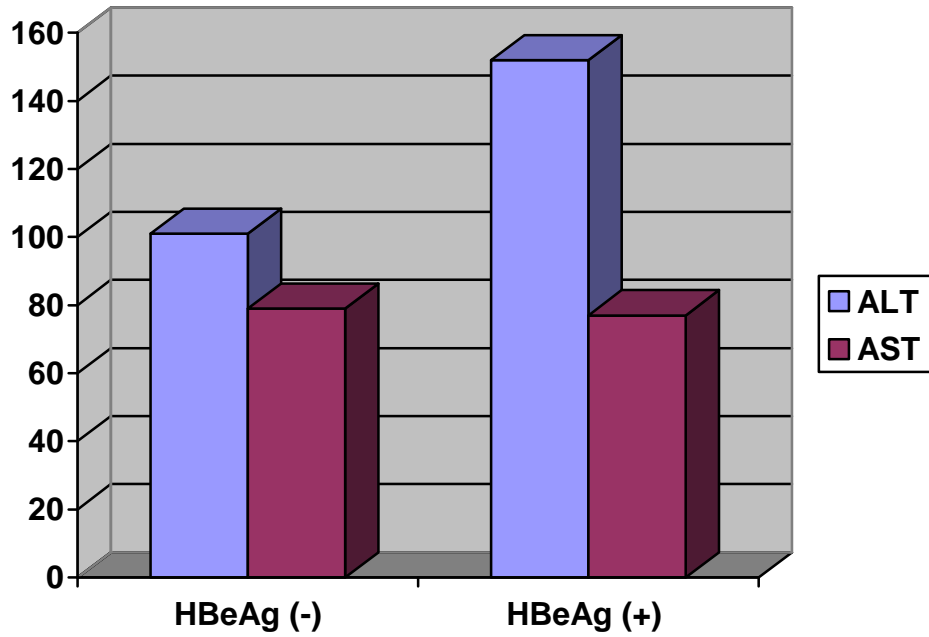
Hastaların 24'ünün (68.6%) HBeAg'si negatif, 11'inin HBeAg'si (31.4%) pozitifdi. HBeAg negatif hastaların 13'ü (54.2%) erkek, 11'i (45.8%) kadındı. HBeAg pozitif hastaların 6'sı (54.5%) erkek, 5'i (45.5%) kadındı. HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.983).

HBeAg negatif hastaların yaş ortalaması  $38.5 \pm 9.02$ , HBeAg pozitif hastaların yaş ortalaması  $30.71 \pm 1.2$  olarak belirlendi. Yaş yönünden HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.035).



**Şekil 2: HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda cinsiyet oranları**

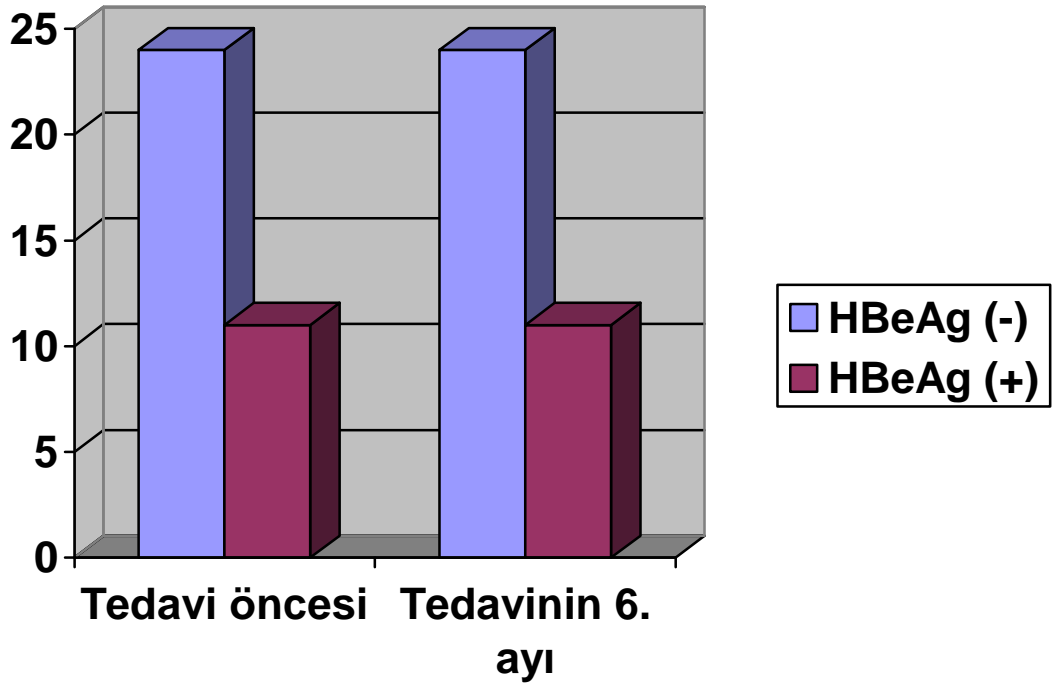
Pegile interferon alan hastaların ALT ortalamaları karşılaştırıldı. HBeAg negatif hastaların ALT değerleri ortalama 101.75, HBeAg pozitif hastaların ALT değerleri ortalama 152.72 olarak belirlendi. HBeAg negatif hastaların AST değerleri ortalama 79, HBeAg pozitif hastaların AST değerleri ortalama 77 olarak belirlendi. ALT ve AST yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.233, p: 0.953).



**Şekil 3: HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların ALT ve AST ortalamaları**

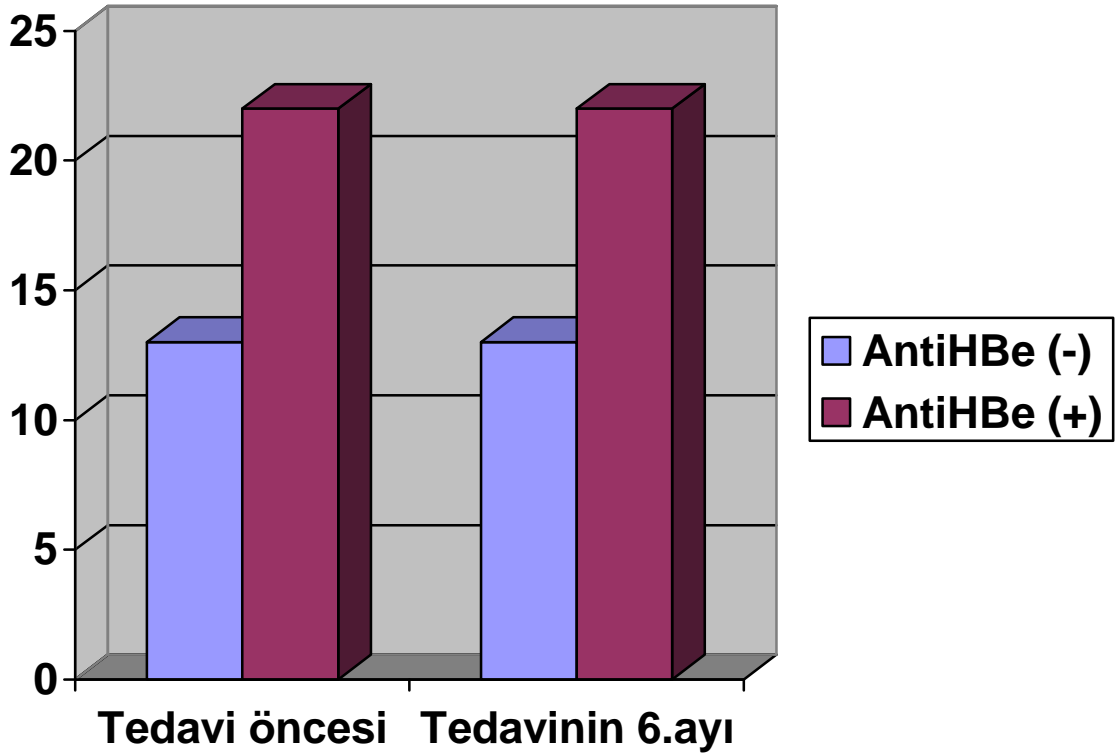


Pegileinterferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi 35 hastanın 24'nün ( 68.6%) HBeAg'i negatif ve 11'inin (31.4%) HBeAg'i pozitifdi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p: 1.0). Sadece bir hastanın HBeAg'si negatifken pozitif oldu ve bir hastada HBeAg serokonversiyonu gelişti.



**Şekil 4: Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hasta sayıları**

Pegileinterferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki AntiHBe durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi 35 hastanın 13'ünün (37.1%) AntiHBe'si negatif ve 22'sinin (62.9%) AntiHBe'si pozitifdi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki AntiHBe durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p: 1.0).

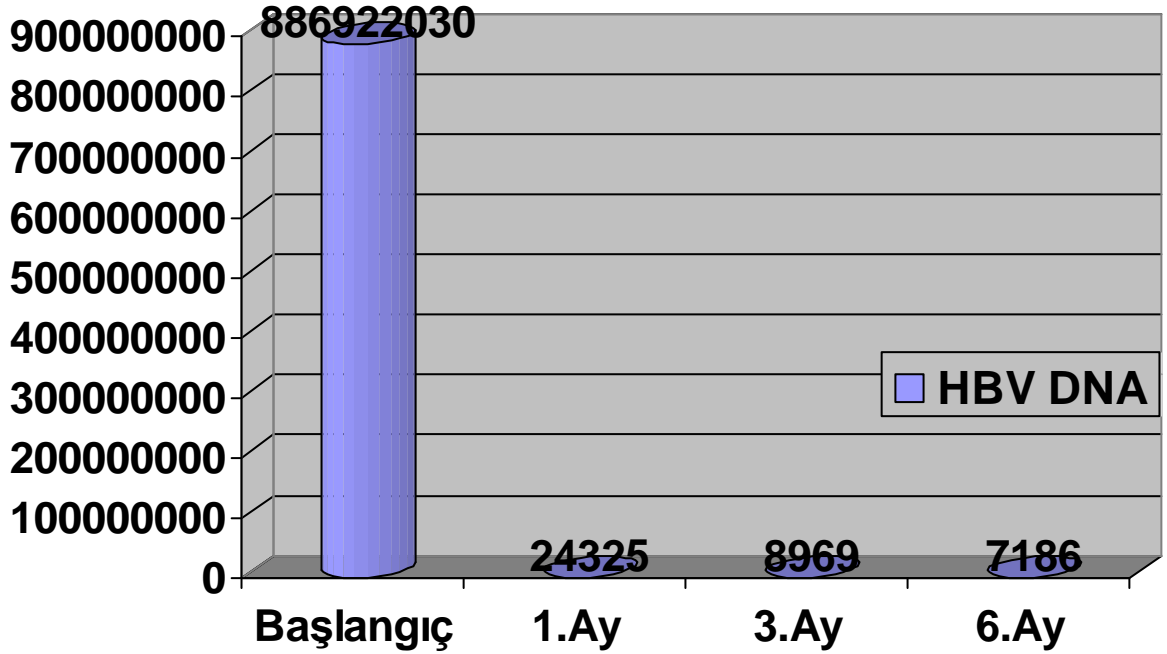


**Şekil 5: Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında AntiHBe oranları**

Pegile interferon tedavisi alan kronik hepatit B tedavisi alan 35 hastanın tedavi öncesi ortalama HBVDNA düzeyleri 886.922.030 kopya/ml olarak belirlendi. Sırasıyla 1. aydaki ortalama HBVDNA düzeyi 24.325 kopya/ml, 3. aydaki ortalama HBVDNA düzeyi 8.969 kopya/ml ve 6. aydaki ortalama HBVDNA düzeyi 7186 kopya/ml olarak belirlendi. Tedavi öncesi HBVDNA düzeyleri ile tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBVDNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBVDNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P: 0.05, P:0.05, P:0.05). Tedavinin Birinci ayının sonunda HBV DNA'da 4 log<sub>10</sub>'un üzerinde düşüş gözlenmiştir. En fazla HBV DNA düşüşü birinci ayın sonunda olmuştur.

Tedavinin 1. ayında 35 hastanın 10'ununda (28.5%) HBV DNA değerleri negatifleşmiştir. Birinci ayın sonunda HBV DNA değerleri negatifleşmeyen 25 hastanın 10'unun HBeAg'si pozitif olarak belirlendi. Tedavinin 3. ayında 35 hastanın 18'sinde (51.4%) HBV DNA değerleri negatifleşmiştir. Tedavinin 6. ayının sonunda 35 hastanın 21'ünde (60%) HBV DNA değerleri negatifleşmiştir. HBV DNA değerleri negatifleşmeyen 14 hastanın 8'inin HBeAg'i pozitif olarak belirlendi. HBV DNA değerleri negatifleşmeyen hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri diğer hastalara

göre daha yüksekti. HBV DNA'sı negatifleşmeyen 14 hastanın 7'sinde 2-4 log<sub>10</sub> arasında HBV DNA düşüşü gözlenmiştir.



**Şekil 6: Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki ortalama düzeyleri**

### **HBV DNA**

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg pozitif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 11'inde HBeAg pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamaları tedavi öncesi 858.410.910 kopya/ml, tedavinin 1. ayında 26.523 kopya/ml, tedavinin 3. ayında 25.108 kopya/ml ve tedavinin 6. ayında 19.747 kopya/ml olarak belirlendi. Tedavinin 1. ayında 4-5 log<sub>10</sub> arasında düşüş tespit edildi. En fazla HBV DNA düşüşü 1. ayın sonunda gerçekleşti. HBeAg pozitif hastaların tedavini 6. ayındaki HBV DNA ortalaması tüm hastaların ve HBeAg negatif hastaların 6. aydaki HBV DNA ortalamasından yüksek bulundu.

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. HBeAg negatif hastaların HBV DNA ortalamaları tedavi öncesi 899.989.630 kopya/ml, tedavinin 1. ayında 23.317 kopya/ml, tedavinin 3. ayında 1573 kopya/ml ve tedavinin 6. ayının sonunda 1430 olarak belirlendi. Tedavinin 1. ayında HBV DNA düşüşü 4-5 log<sub>10</sub> arasında olmuştur. En fazla HBV DNA düşüşü tedavinin 1. ayında olmuştur. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif hastaların HBV DNA değerlerinde 5-6 log<sub>10</sub> arasında düşüş gerçekleşmiştir. HBeAg negatif hastaların tedavinin 6. ayındaki HBV DNA ortalamaları tüm hastaların ve HBeAg pozitif hastaların 6. aydaki HBV DNA ortalamalarından daha düşük bulundu.

**Tablo 8: HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların tedavi öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. aylardaki HBV DNA ortalamaları.**

	<b>Tedavi öncesi HBV DNA (kopya/ml)</b>	<b>1.ay HBV DNA (kopya/ml)</b>	<b>3.ay HBV DNA (kopya/ml)</b>	<b>6. ay HBV DNA (kopya/ml)</b>
<b>HBeAg (+)</b>	858.410.910	26.523	25.108	19.747
<b>HBeAg (-)</b>	899.989.630	23.317	1573	1430

Pegile interferon tedavisi alan hastalar 6. ayda ALT normalizasyonuna göre değerlendirildi. Tüm hastaların 24'ünde (68.5%) ALT normalizasyonu sağlanmıştır. HBeAg negatif 24 hastanın 17'sinde (70.8%) ALT normalizasyonu sağlanmıştır. HBeAg pozitif 11 hastanın 7'sinde (63.6%) ALT normalizasyonu sağlanmıştır.

**Tablo 9: HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların ALT normalizasyon oranları**

	<b>HBeAg negatif</b>	<b>HBeAg pozitif</b>	<b>Toplam</b>
<b>Tedavinin 6. ayında ALT normalizasyonu (%)</b>	70.8	63.6	68.5

Pegile interferon tedavisi alan hastalar HBeAg durumlarına göre tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavini 3. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.965, P: 0.926, P: 0.063). Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0.041)

HBeAg negatif hastaların tedavi öncesi HBV DNA ortalaması HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamasından yüksekti. Tedavinin 1. ayı 3. ayı ve 6. ayındaki HBeAg negatif hastaların HBV DNA ortalamaları HBeAg pozitif hastaların HBV DNA ortalamalarından daha düşüktü.

Altı ay sonunda HBV DNA'nın negatifleşmesi yada sayılamayacak kadar düşük olmasını viral supresyon olarak kabul ettik. Tüm hastaların 21'inde (60%) viral supresyon sağlanmıştır. HBeAg negatif 24 hastanın 17'sinde (70.8%) viral supresyon sağlanmıştır. HBeAg pozitif 11 hastanın 4'ünde (36.36%) viral supresyon sağlanmıştır. Tedavinin 6. ayında toplam 14(40%) hastada viral supresyon sağlanamamıştır. Viral supresyon sağlanmayan hastaların 7'si (63.63%) HBeAg pozitif, 7'si (29.1%) HBeAg negatifti.

## TARTIŞMA

HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (55,100).

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (2). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (2,3).

Konvansiyonel interferonlar KHB tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır (3). Proteinlerin pegilasyonu, etken maddenin atılım süresini uzatmak ve etkisini arttırmak amacıyla oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Pegile interferon alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün (Peg) interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımının uzamasına bağlı dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır (3,5).

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. (101).

KHB tedavisine alınan cevabın 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 (95).

Marcellin ve ark HBeAg negatif hastalarda pegile interferon alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar; birinci grup 48 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir, ikinci grup pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavisi, üçüncü grup ise LAM 100 mg/gün tedavisi almıştır. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı sırasıyla %38, %49 ve %73 olarak bulunmuştur (102). Çalışmamızda pegile interferon alan HBeAg negatif hastaların ALT normalizasyonu %70 olarak bulunmuştur.

HBeAg negatif hastalara Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık rastlanır. Sıklıkla HBeAg ekspresyonu yapamayan viral mutantlarla ilişkilidir. HBeAg negatif hastalar için hedeflenen amaç HBeAg serokonversiyonu olamayacağı için PZR yöntemi ile serumda HBV DNA'nın belirlenemez düzeylere indiğinin gösterilmesi hedeflenir (95).

Marcellin ve ark HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 400 kopya/ml'nin altında saptanması oranının %63, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda %87, LAM grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır. Pegile interferon alan 356 hastadan 12 hastada HBsAg kaybı görülürken lamivudin alan 181 hastalık grubunda hiç HBsAg kaybı izlenmemiştir(102). Çalışmamızda tedavinin 6. ayında HBeAg negatif hastaların HBV DNA değerlerinde 5- 6 log<sub>10</sub> arasında düşüş gerçekleşmiştir. HBeAg negatif hastaların tedavinin 6. ayındaki HBV DNA ortalamaları tüm hastaların ve HBeAg pozitif hastaların 6. aydaki HBV DNA ortalamalarından daha düşük bulundu. Çalışmamızda HBeAg negatif 24 hastanın 17'sinde (70.8%) viral supresyon sağlanmıştır. Çalışmamızda HBsAg kaybı görülmemiştir.

HBeAg pozitif KHB hastalarının tedavisinde yanıtın değerlendirilmesinde biyokimyasal ve virolojik yanıtın yanında bu hastalar için tedavi sonucunda HBeAg serokonversiyonu veya HBeAg kaybı hedeflenir. Kuzey Avrupa ile kuzey Amerika'da HBeAg pozitif hastalar siktir, bu bölgelerde HBeAg eksprese eden wild tip virusla

karakterize infeksiyonlar görülebilir. Bu tedavi ile baskılanamayan yüksek viral replikasyonla ilişkilidir (84).

Çok uluslu, çok merkezli bir çalışmada HBeAg pozitif 814 hastada pegile interferon alfa 2a monoterapisi 48 hafta süreyle uygulandığında 6. ayın sonunda ALT normalleşmesi % 41, HBeAg serokonversiyonu % 32, HBV DNA düzeyi < 10<sup>5</sup> kopya/ml % 32, HBV DNA düzeyi <400 kopya/ml % 14 ve HBsAg seroklirensi % 3 olarak görülmüştür (103).

Lau ve ark. HBeAg pozitif hastalarda pegile interferon alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar; birinci grup 48 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir, ikinci grup pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavisi, üçüncü grup ise LAM 100 mg/gün tedavisi almıştır. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı sırasıyla %39, %46 ve %62 olarak bulunmuştur (104). Cooksley ve ark 24 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a sırasıyla 90, 180, 270 µg olarak üç gruba uygulamış, dördüncü gruba ise konvansiyonel interferon alfa 2a 4,5 MIU haftada üç kez uygulamış ve tedavi sonu ALT normalizasyonu oranını sırasıyla %43, %35, %31 ve %25 olarak bulmuşlardır (99). Marcellin ve ark HBeAg pozitif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında 48 hafta boyunca birinci gruba 10 mg/gün adefovir dipivoksil tedavisi, ikinci gruba 30 mg/gün adefovir dipivoksil, üçüncü gruba ise plasebo tedavisi vermiştir. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı 10 mg/gün adefovir dipivoksil alan grupta %48, 30 mg/gün adefovir dipivoksil alan grupta %55 plasebo grubunda ise %16 olarak bulunmuştur (105). Çalışmamızda HBeAg pozitif hastaların ALT normalizasyonu % 63 olarak bulundu. Tedavinin 6. ayında HBV DNA değerlerinde 4- 5 log<sub>10</sub> arasında düşüş gerçekleşmiştir. HBeAg pozitif 11 hastanın 4'ünde (36.36%) viral supresyon sağlanmıştır. Sadece bir hastanın HBeAg'si negatifken pozitif oldu ve bir hastada HBeAg serokonversiyonu gelişti. Çalışmamızda HBsAg kaybı görülmemiştir.

Çalışmamızda HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi ALT ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki AntiHBe durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavini 3. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif



hastaların HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.965, P: 0.926, p: 0.063). Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p: 0.041). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. Pegile interferonların kronik hepatit C tedavisinde konvansiyonel interferonlardan daha etkili olduğunun anlaşılması, KHB tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır.

Çalışmamızda, pegile interferon tedavisi alan 35 kronik hepatit B'li hastada altı ay süresince viral yük (HBV DNA) düzeylerini karşılaştırdık.

Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş yönünden karşılaştırıldığında erkek ve kadın cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. HBeAg negatif ve pozitif hastalar yaş yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ALT ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavinin 6. ayında HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT normalizasyonu HBeAg pozitif hastalarda %63, HBeAg negatif hastalarda %70 olarak bulunmuştur.

Pegileinterferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg ve AntiHBe durumları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Sadece bir hastanın HBeAg'si negatifken pozitif oldu ve bir hastada HBeAg serokonversiyonu gözlenmiştir.

Pegile interferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ile tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBVDNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. En fazla HBV DNA düşüşü birinci ayın sonunda olmuştur.

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg pozitif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında en fazla HBV DNA düşüşü 1. ayın sonunda gerçekleşmiştir. HBeAg pozitif hastaların tedavinin 6. ayındaki HBV DNA ortalaması tüm hastaların ve HBeAg negatif hastaların 6. aydaki HBV DNA ortalamasından yüksek bulunmuştur.

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında en fazla HBV DNA düşüşü tedavinin 1. ayında olmuştur. HBeAg negatif hastaların tedavinin 6. ayındaki HBV DNA ortalamaları tüm hastaların ve HBeAg pozitif hastaların 6. aydaki HBV DNA ortalamalarından daha düşük bulunmuştur.

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavini 3. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Altı ay sonunda HBV DNA'nın negatifleşmesi ya da sayılamayacak kadar düşük olmasını viral supresyon olarak kabul ettik. Tüm hastaların %60'ında viral supresyon tespit edildi. HBeAg negatif hastaların % 70. 8'inde, HBeAg pozitif hastaların %36.36'sında viral supresyon sağlanmıştır.

Kronik hepatit B uzun süreli tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirine yakın olan tedavi seçenekleri bulunan bir hastalıktır. Kalıcı viral yanıt, tedavi seçimini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlayan önemli bir parametredir. Bu nedenle daha uzun süreli ve daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Giriş ve Amaç**

Çalışmamızda pegile interferon kullanan kronik hepatit B'li hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışmamıza pegile interferon kullanan 35 kronik hepatit B hastası dahil ettik. Hastalarda yaş, cinsiyet, HBeAg pozitifliği ve ALT düzeyini araştırdık. Başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki HBV DNA düzeylerini karşılaştırdık.

### **Bulgular**

Pegile interferon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBVDNA düzeyleri ile tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayındaki HBVDNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBVDNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. En fazla HBV DNA düşüşü birinci ayın sonunda olmuştur. Tedavinin 6. ayında HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT normalizasyonu HBeAg pozitif hastalarda %63, HBeAg negatif hastalarda %70 olarak bulundu. Pegile interferon tedavisi alan HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, tedavinin 3. ayı ve tedavinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavini 3. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Tüm hastaların %60'ında viral supresyon tespit edildi. HBeAg negatif hastaların % 70. 8'inde, HBeAg pozitif hastaların %36.36'sında viral supresyon sağlanmıştır.

## **Sonuç**

Pegile interferon tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha yüksek oranda viral supresyon ve ALT normalizasyonu sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha uzun süreli ve daha çok vaka içeren geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Anahtar kelimeler**

Kronik hepatit B, Pegile interferon, ALT normalizasyonu, HBV DNA düzeyleri.

## **SUMMARY**

### **Introduction and Aim**

In our study, we aimed to compare the viral suppression rates in patients with chronic hepatitis B infection who have used pegylated interferons retrospectively.

### **Material and Methods**

We included 35 patients with chronic hepatitis B infection who have used pegylated interferons in our study. We investigated age, gender, HBeAg positivity and ALT levels. We compared the levels of HBV-DNA at the beginning, at the 1st, 3rd and 6th months.

### **Findings**

As the levels of HBV-DNA prior to the treatment and at the 1st, 3rd and 6th months of the treatment were compared in patients who have received pegylated interferons, there was a statistically significant difference between the decline rates of HBV-DNA. The maximum HBV-DNA decline occurred at the end of the 1st month. ALT normalisation of HBeAg positive and negative patients at the 6th month of the treatment was found to be 63% and 70%, respectively. When the levels of HBV-DNA prior to the treatment and at the 1st, 3rd and 6th months of the treatment in HBeAg positive and negative patients who have received pegylated interferons were compared; no significant difference was found HBV-DNA levels between HBeAg positive and negative patients, prior to and at the 1st and 3rd months of the treatment. There was a significant difference between the HBV-DNA levels of HBeAg positive and negative patients at the 6th month of the treatment. Viral suppression was detected in 60% of all

patients. Viral suppression was achieved in 36.36% of HBeAg positive and in 70.8% of HBeAg negative patients.

### **Conclusion**

A higher rate of viral suppression and ALT normalisation was achieved in HBeAg negative patients in contrast with HBeAg positive patients all of whom received pegylated interferon treatment. As the smaller number of patients included in the study is taken into account, it's needed to have longer and serial trials which includes more cases.

### **Key words**

Chronic hepatitis B, pegylated interferon, normalisation of ALT, HBV DNA levels.

## KAYNAKLAR

1. Biringel S, Tekeli E(2007): Kronik Hepatit B’de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed’ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar(s. 11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi.
2. EASL international consensus conferance on hepatitis B. J. Hepatology 2003; 39: 3-25
3. Balık İ: Kronik Hepatit B’ nin seyri ve interferon tedavisi Balık İ, Tekeli E (ed’ler). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı Ankara 2003; 135- 155
4. Sabahattin Kaymakoglu, Dilek Oguz, Gurden Gur, Selim Gurel, Ethem Tankurt, Galip Ersöz, Seren Ozenirler, Cem Kalaycı, Sule Poturoglu, Yılmaz Cakaloglu and Atilla Okten, 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; 3020- 3022
5. Çelebi N: Pegilasyon teknolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E ( ed’ ler). Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005; 200- 211
6. Vasileios P.Papadopoulos, Dimitrios N. Chrysagis, Andreas N. Protopapas, Ioannis G. Goulis, Georgios T. Dimitriadis, Konstantinos P. Mimidis, Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B: A randomised study, MedSci Monit, 2009; 15(2): CR56- 61



7. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayım/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), s;377
8. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
9. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlık, Çev. Ed.). İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1721
10. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
11. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection.Clin Microbiol Rev 1999; 12:351-66
12. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In:Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31
13. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology,1993: 104:955-63.
14. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002.1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.
15. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001; 120: 1828-1853.
16. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998
17. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
18. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR based methods. Tohoku J Exp Med 2006; 210: 67-78.
19. Akarca U. S. Hepatit B virüsü mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erisim: 22 Aralık 2008
20. Tabak F. Virüs Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak E (editörler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30

21. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206
22. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). *Harrisons Princiğle of Internal Medicine*. 13 th edition. New York:McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478
23. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): s;56-58
24. Özdener H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): s;1-18
25. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 1672-1685.
26. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128.
27. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. Ed., Washington DC: ASM Pres; 1995: 1035-1044.
28. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
29. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-3.
30. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) *Viral Hepatit 1994*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
31. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700
32. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). *Viral Hepatit 98*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998; 1-40.
33. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). *Viral Hepatit 2003*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.

34. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.
35. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). *Viral Hepatit 94*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
36. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1998; 19(6): 610-619.
37. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
38. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, 1995; 345: 27-29.
39. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği; 2003: 86-120.
40. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;114:411-412.
41. Sonsuz A. (2007). Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58, 79-90.
42. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations. *Gastroenterology*. 2007;133(3):1031- 5.
43. Gitlin N. Hepatitis B:diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500- 6.
44. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitapevi Yayınları, 2002: 16- 23.
45. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118- 29.
46. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4: 829- 35.
47. Ryder S. *Viral Hepatitis*. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529- 45

48. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS, Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol* 1994;68: 5792-803
49. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187- 92
50. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1: 192- 5
51. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111:479- 83.
52. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663- 76
53. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990;69: 200- 16.
54. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4.th Edition USA, Churchill- Livingstone; 1995: 1406- 1439.
55. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733- 45.
56. Jung M-C, Diepolder HM Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 641- 50.
57. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092- 3.
58. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection *Tranfusion* 2001;41: 329- 32.
59. Liang TJ, Hasegawa K, Remon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705- 9.
60. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39: 1281- 7.

61. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28: 1390- 7.
62. Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonu. Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003*. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003;129- 34.
63. Chwla Y, Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005;28: 82.
64. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2005*, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76- 82.
65. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27: 209- 12.
66. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. İmpaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 27- 31.
67. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49: 678- 82.
68. Tsukuma H, Hıyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797- 801.
69. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Ed'ler).*İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2*, Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350- 1367.
70. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(ed'ler). *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;124- 134.
71. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. *Patology of the liver*, 4th.ed. London, Churchill Livinstone, 2002,pp313- 363.
72. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distiguish hepatic necrosis withregenerative nodules from cirrhosis, *Liver Int* 2007; 27: 681- 6.
73. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31(1):241- 6.

74. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4):598- 607.
75. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007;20: 3- 14.
76. Knodell Rg, Ihsak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activity in asemptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431- 435.
77. Babtista A, Bianchi L, De Groote J, et al. The Diagnostic signficance of periportal hepatic necrosis and İnflammation. *Histopathology*. 988 Jun; 12(6): 569- 79.
78. Ihsak KG. pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;13: 40- 55.
79. 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: 123-1170.
80. Sherlock S, Dooley J: *Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System*. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303- 335.
81. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. Atreatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus İnfection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008;6(12):135- 1341.
82. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol* 2009 doi: 10.1016/j.jhep. 2008. 10. 001.
83. Aydın K. HBeAg negatif hastalarda tedavi. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) .*Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Bilimsel Tıp Yayınevi ı 1. Baskı, Ankara 2007; 71- 79.
84. 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;182-198.

85. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin g¼ncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;214-232.
86. Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007, Vol.45:507-539.
87. Keefe E, Dieterich D, Han S, Jacobson İ, Martin P, Schiff E, Tobias H, Wright TA treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006;4:936-962.
88. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic Hepatitis B: treatment alert. Liver International 2006;26:47-58.
89. Akkuş M, S¼nb¼l M, Esen ř, Eroğlu C, Leblecioğlu H. Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi, Ankara 2004;9(1):5-11.
90. 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.
91. S¼nb¼l M. Kronik hepatit B' de g¼ncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: 53-56
92. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-129.
93. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelismisi üzerine etkili faktt¼ler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Arastırma Hastanesi, İstanbul
94. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008 Erişim:07.01.2009, [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDKonsensus HBV 2008.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDKonsensusHBV2008.doc)
95. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539.
96. Chien RN, Yeh CT, Tsai S L, Chu CM, Liaw Y F: Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy, Hepatology 2003;38 (5):1267-73.
97. Aydın K. Kronik hepatit B' de g¼ncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203-207.

98. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
99. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon  $\alpha$ -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
100. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34(1): S125-S129.
101. Ustaçelebi Ş, 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;96-106.
102. Marcellin P, Lau K, Bonino F, Farci P, et al. Peginterferon alfa- 2a alone, LAM alone, and the two in combination in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
103. Köksal İ, Leblebicioğlu H: Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara* 2009; s: 106- 109.
104. Lau K, Piratvisuth T, Luo Kang, Marcellin P,et al. Peginterferon alfa 2a, LAM, and the combination for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
105. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Stevert W, Shiffman MI, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:635-639.