



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL ANTİVİRAL
TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan YÜCEL DEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali KAYA

MERSİN – 2014



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ORAL ANTİVİRAL
TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan YÜCEL DEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali KAYA

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve sabrıyla bana her konuda yol gösteren tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Kaya'ya; hocalarım sayın Prof. Dr. Gülden Ersöz, Prof. Dr. Özlem Kandemir ve Doç. Dr. Elif Şahin Horasan'a; rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıları dolayısıyla İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Arıcan ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma; asistanlığımın başından itibaren örnek aldığım, desteği ile her zaman yanımda hissettiğim Uz. Dr. Mustafa Uğuz'a; asistanlığım süresince birlikte dayanışma içerisinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Onur Gültekin, Dr. Seda Yurtsever Keçeli, Dr. Süleyman Deniz'e; asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen çok değerli eşime; bugünlere gelmemde en büyük payı olan tüm aileme; yaşam kaynağım sevgili oğlum Deniz'ime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neslihan YÜCEL DEMİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
HEPATİT B VİRUSUNUN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	8
EPİDEMİYOLOJİ	12
PATOGENEZ	13
KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KLİNİK	14
KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN MİKROBİYOLOJİK TANISI	16
KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ	17
PEGİLE İNTERFERONLAR	21
NÜKLEOZİD ANALOGLARI	21
Lamivudin	21
Telbivudin(L-deoksitimidin)	22
Entekavir	22
NÜKLEOTİD ANALOGLARI	23
Adefovir dipivoksil	23
Tenofovir Disoproxil Fumarate	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54
SİMGELER VE KISALTMALAR	62
ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ	64

ÖZET

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu hastalığın tedavisindeki hedef siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini engellemektir.

Bu çalışmada Ağustos 2007 ile Aralık 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve antiviral tedavi başlanan Kronik Hepatit B hastalarının dosyaları geriye dönük incelenerek antiviral ajanlara tedavi yanıtları incelendi. Lamivudin ve telbivudin kullanan hastaların küçük bir kısmında HBeAg pozitif olduğundan bu iki antivirale ait birinci yıl sonuçları hastaların tümü için; 5 yıllık sonuçlar da sadece entekavir ve tenofovir kullanan hastalar bu süreye ulaştığından bu iki antiviral için verildi.

Birinci yıl sonu virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 52.2, % 100, % 71.1 ve % 75.4 olarak tespit edildi. Hastaların tümünde ALT normal sınırlarda saptandı. HBeAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin kullanan grupta saptanmamış olup entekavir ve tenofovir kullanan grupta % 18,4 ve % 30,7 bulundu. HBsAg serokonversiyonu lamivudin, telbivudin ve entekavir kullanan gruplarda gözlenmedi; tenofovir grubunda % 1.3 bulundu. HBeAg pozitif hastalarda entekavir için virolojik yanıt ve HBeAg serokonversiyonu sırasıyla %50 ve %19.4 bulunurken aynı oranlar tenofovir için % 62.5 ve % 33.4 idi. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu gözlenmedi. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 87.2 ve % 82.2 bulundu. HBsAg serokonversiyonu entekavir ile gözlenmezken tenofovir ile % 2.2 saptandı.

Beş yıllık tedavi sonuçları değerlendirilebilen 40 hastanın yarısı entekavir, yarısı tenofovir kullanmıştı. Virolojik yanıt ve HBsAg serokonversiyonu entekavir için sırasıyla % 90 ve % 5; tenofovir için % 95 ve % 10 saptandı. Biyokimyasal yanıtın tüm hastalarda devam ettiği gözlemlendi. HBeAg pozitif hastalarda entekavir için virolojik yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg serokonversiyonu sırasıyla % 75, % 62.5 ve % 12.5 bulundu. Bu oranlar tenofovir için % 83.3, % 33.3, %0.0 idi. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt ve HBsAg serokonversiyonu entekavir için % 100 ve % 0.0; tenofovir için % 100 ve % 14.2 bulundu.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Tedavi, Oral Antiviraller

ABSTRACT

Evaluation of Oral Antiviral Treatments in Chronic Hepatitis B patients

Chronic Hepatitis B is one of the major causes of mortality and morbidity all over the world. The target for treatment is prevention of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

In this study; records of patients who were chronic hepatitis B and started antiviral treatment in our clinic between August 2007 and December 2013 were investigated for response of antiviral therapy, retrospectively. Since only small proportion of patients using lamivudine and telbivudine were HBeAg positive, one-year results of these antivirals were given for whole patients in these two groups; five-year results were given for entecavir and tenofovir because only these two antivirals have reached to this time..

Virological response ratios to lamivudine, telbivudine, entecavir and tenofovir were detected as 52.2%, 100%, 71.1%, 75.4%, respectively at the end of first year. ALT was determined in the range of normal values in all cases. Although HBeAg seroconversion was not detected in lamivudin and telbivudine groups it was found as 18.4% in entecavir and 30.7% in tenofovir group. HBsAg seroconversion was determined only in tenofovir group (1.3%). In HBeAg positive patients, virologic response and HBeAg seroconversion were found 50 % and 19.4 % for entecavir and 62.5% and 33.4 % for tenofovir, respectively. HBsAg seroconversion was not observed in patients. In HBeAg negative patients, virologic response was found 87.2% for entecavir and 82.2% for tenofovir. While HBsAg seroconversion was not observed with entacavir, it was found 2.2% with tenofovir.

Half of the five-year treatment results of 40 evaluable patients used entecavir and others used tenofovir. Virologic response and HBsAg seroconversion were found 90 % and 5 % for entacavir and 95% and 10 % for tenofovir. Biochemical response in all patients was observed to continue. In HBeAg positive patients, virologic response, HBeAg seroconversion and HBsAg seroconversion were 75 %, 62.5 % and 12.5 % in entecavir group respectively. These values were 83.3 %, 33.3 % and 0.0 % for tenofovir. In HBeAg negative patients, virologic response and HBsAg seroconversion were 100 % and 0.0 % for entacavir and 100 % and 14.2 for tenofovir, respectively.

Key words: Chronic Hepatitis B, Treatment, Oral antivirals

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Hepatit B (KHB) ülkemizde, tüm dünyada olduğu gibi, halk sağlığını ilgilendiren en önemli hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Erişkinlerdeki Hepatit B virüsü (HBV)‘ ne bağlı akut hepatitin yaklaşık % 5 ‘inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatoselüler kanser (HSK) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir(1). Karaciğer kanseri olguları incelendiğinde; hastaların % 82’sinde viral etiyoloji görülmekte, bunların da üçte ikisini hepatit B oluşturmaktadır.

Ülkemizde HBsAg pozitifliği % 1–14.3 arasında bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi batı illerimizde % 3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği bildirilirken; Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden % 8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir(2,3).

Hepatit B enfeksiyonunda tedavi kriterlerini açıklamak için öncelikle HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinin tanımlanması gereklidir(4). Tedavide iyi tanımlanmış kategoriler, hangi hastaya hangi antiviral tedavi öneren güncel rehberler bulunmaktadır.

Kronik Hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa 2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir, tenofovir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır(5). Hepatit B tedavisindeki amaç, HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg serokonversiyonu, HBsAg serokonversiyonu, karaciğerdeki enflamasyonu ve nekrozu durdurmak, komplikasyonları önlemektir.

Bu tez çalışması ile ağustos 2007 ile aralık 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğimize başvuran kronik hepatit B hastalarının retrospektif dosya taranarak tedavi alan hastaların tespit edilmesi, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerinin istatistiksel değerlendirme yapılması, kullandıkları antiviral ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KHB, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup, yaklaşık 400 milyon kişiyi etkileyen ve yılda 1 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olan kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanserin önde gelen nedenidir(6,7). Hepatit B virusu *hepadnavirus* ailesinden 42 nm(nanometre) çapında, çift sarmallı DNA virusudur(8). Hepatit B virusu, temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla perkutan ve mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel temas ve perinatal yolla bulaşır. HBV enfeksiyonunun prevalansı ülkemizde % 5 civarındadır. Bölgeler arasında farklılıklar olduğu, güney ve doğu bölgelerinde daha yüksek oranlar olduğu gösterilmiştir(9).

Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalır. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon % 90 kronikleşmekte, bu oran 1–5 yaş arasında % 30'a inmekte, erişkin yaşlar için % 2 civarında bulunmaktadır(10).

HBV enfeksiyonlarının rutin tanısında ilk olarak ve en sık kullanılan yöntemler HBV serolojik belirteçlerinin ve transaminaz düzeylerinin araştırılmasıdır(11,12).

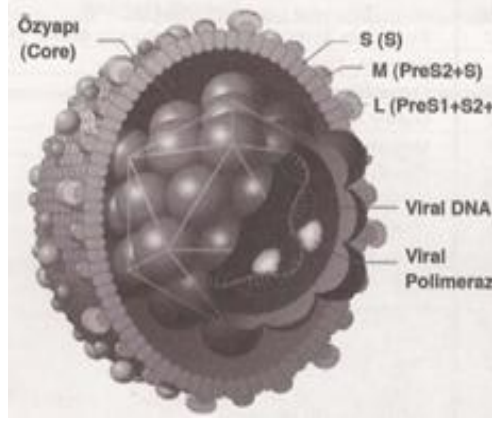
İnterferon, lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovir kronik hepatit B tedavisinde kullanım onayı almış ilaçlardır. Bu antiviral ajanların klinik etkileri, tolerabiliteleri, güvenliği, direnç profilleri değişkenlik gösterir(13). Kronik hepatit B tedavisinin hedefi siroza gidişi önlemek veya azaltmak, karaciğer yetmezliğini, hepatosellüler kanser gelişmesini ve buna bağlı ölümü azaltmaktır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki sürekli viral replikasyonun baskılanması ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir(14).

Hepatit B Virusunun Mikrobiyolojik Özellikleri

Virusun yapısı

HBV; küçük DNA virusları olan *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alır. Ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virusları gibi, dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder(9). Bu viruslar yaklaşık 42 nm çapında olup çift sarmallı DNA içerirler. Yuvarlak ve zarflı bir virustur(8). Hepatositlere tropizmi nedeni ile karaciğerde replike olur ve klinik olarak hepatit oluşturur. Konak hücreden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni(HBsAg) bulunur. Büyük (L), orta(M), küçük (S) yüzey antijenleri şeklindedir. Virusun kapsidi 27nm çapında ve ikosahedral simetridedir.

Çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimi içerir(9). Şekil 1. HBV virusunun şematik yapısı(15).



Şekil 1. HBV virusunun şematik yapısı

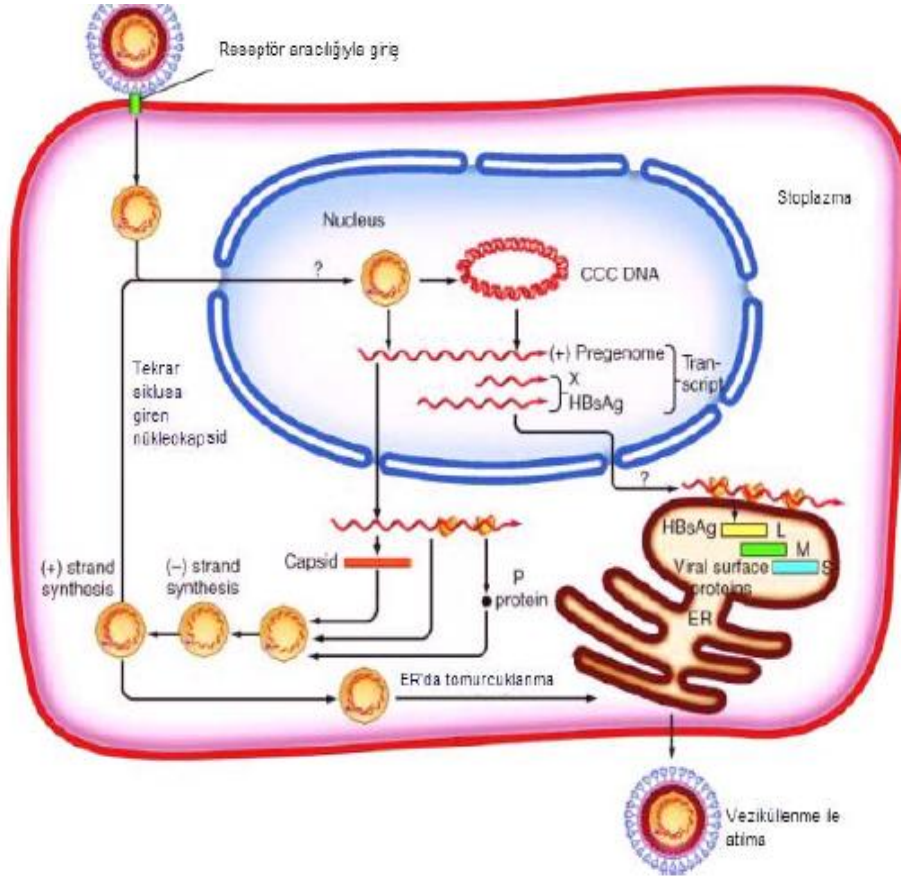
Viral genom

HBV genomu 3200 nükleotidden oluşan bir DNA molekülüdür. DNA sarmalı C, S, X ve P ile gösterilen 4 tane protein kodlayan nükleik asit dizisi (open-reading frame-ORF) içerir. Bunlardan C (core veya nükleokapsid) geni, 21.000 dalton büyüklüğündeki majör viral çekirdek veya nükleokapsid polipeptidlerini kodlar. Bu polipeptidlerin birleşmeleri ile çekirdek antijeni (HBcAg) meydana gelir. Bu proteinin karboksi ucundan kırılması ile oluşan 17.000 dalton büyüklüğündeki proteinler ise virusun e antijenini (HBeAg) kodlamaktadır. Nükleik asit dizisi içeriğindeki kısa pre-C (precore) dizinleri başlangıç kodonu olarak işlev görürler, yani HBeAg öncülerinin oluşumunu başlatırlar. S (surface =yüzey, zarf) geni, içerdiği pre-S1, pre-S2 ve S gen bölgeleri aracılığı ile HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) ve enfekte hastaların karaciğer ve serumlarında görülen eksik viral partikülleri kodlar. P (polimeraz) geni viral genomun $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturur. Revers transkriptaz aktivitesine sahip bir enzim olan DNA polimeraz enzimini kodlar. Küçük X geni 154 aminoasitten oluşan bir polipeptidi (X proteini) kodlar. X proteini de HBV tarafından düzenlenen transkripsiyonu transaktive eder(8).

Virusun replikasyonu

HBV'nin replikasyon kapasitesi yüksektir ve günde 10^{11} - 10^{13} virus ortama salınır(16). HBV replikasyonu hepatosite tutunma ile başlayarak, serbest virus salınımına kadar çeşitli aşamalar gösterir. HBV'nin insan karaciğer hücrelerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey proteinleri henüz bilinmemektedir. Ancak LHBs Ag'nin (büyük HBsAg yüzeyi) amino terminalinde bulunan pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli göreve sahip epitoplara içerdiği saptanmıştır. Tutunma gerçekleşikten sonra virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Sitoplazmada enzimatik yollarla kapsid parçalanır ve viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır(15,17). Viral replikasyonun başında viral polimeraz enzimi, pozitif ipçiğin 5' ucuna tutunmuş olan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif ipçiği tamamlar. Daha sonra polimeraz, oligonükleotid RNA ve negatif ipçikteki fazla diziler molekülden ayrılır. Her iki ipçik 3' ve 5' uçlarından birbirine bağlanarak kovalan bağlarla kapanmış halkasal DNA (covalently closed circular DNA=cccDNA) yapısı oluşur. Bu yapı viral pregenomik RNA (pgRNA) için kalıp görevi gördüğünden enfeksiyonun başladığını gösterir. Virus enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA varlığı gösterilmiştir. cccDNA oldukça stabil bir yapıdır, hepatosit içinde DNA giraz ve topoizomerazların etkisiyle süpersarmal oluşturur ve bir minikromozom halinde kalır. Enfekte hepatositlerde yaklaşık 25-50 kopya bulunan cccDNA'nın yarı ömrü 14-50 gün kadardır. Hepatosit çekirdeğindeki cccDNA rezervuarı, HBV enfeksiyonunun persistansında en önemli faktördür(18). Antiviral tedavi sonrasında izlenen viral reaktivasyonlardan sorumludur. "Core promoter" bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve pregenomik pgRNA olarak adlandırılan en büyük RNA 'yı sentezler. pgRNA, hem revers transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır, hem de diğer mRNA'lar gibi translasyona uğrayarak çekirdek proteini (HBcAg), HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezler(9). pgRNA'nın 5'ucunda bulunan enkapsidasyon dizisi (e-dizisi) viral polimeraz enzimini bağlar ve aynı zamanda viral kapsid oluşumu başlar(19). pgRNA'dan revers transkripsiyon ile negatif DNA ipçiğinin sentezi, hücre sitoplazmasında viral kapsid içinde gerçekleşir. Pozitif ipçik sentezi kapsid içine yerleştikten sonra başlar. Viral kapsid önemli bir replikasyon makinesidir(20). Revers transkriptaz replikasyon aracısı olan pgRNA 'yı kalıp olarak kullanır ve son ürün olarak viral DNA'yı sentezler. İçinde DNA sentezi süren viral kapsid endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Zarfın kazanılması için L-HBsAg gereklidir. L-HBsAg endoplazmik

retikulum zarına yerleşir, iç kısımda kalan bölümleri çekirdek proteinleri ile bağlanarak virus tomurcuklanır. Her üç yüzey proteinini içeren zarflı viruslar Golgi aygıtına taşınır. Bu esnada zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır(9). HBV'nin yaşam ve replikasyon döngüsü Şekil 2'de şematik olarak gösterilmektedir(21).



Şekil 2. HBV'nin yaşam ve replikasyon döngüsü

HBV genotip ve subtipleri

HBV'nin tüm genom dizisinin % 8 'inde veya S geninin % 4 'ünde farklılık taşıyan varyantlar genotip olarak adlandırılmaktadır. HBV için, sekiz farklı (A-H) genotip tanımlanmıştır. Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri HBV genotipleridir. Genotip A, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika, Hindistan'da; Genotip B ve C Asya'da; Genotip D Güney Avrupa, Orta Doğu, Hindistan'da; Genotip E Batı ve Güney Afrika'da; Genotip F Orta ve Güney Amerika'da; Genotip G Kuzey Amerika ve Avrupa'da ve Genotip H Orta Amerika ve Kaliforniya'da yaygın görülmektedir(22).

HBV genotipleri de subgenotiplere ayrılmıştır. Şimdiye kadar 34 HBV subgenotipi tespit edilmiştir. Genotip gibi subgenotipler de farklı coğrafi dağılım gösterirler ve klinik sonuç, prognoz ve interferon tedavi yanıtı açısından da farklılık gösterirler(23). Türkiye’de yapılan bir çalışmada akut hepatit B etkenlerinin tümünün genotip D olduğu tesbit edilmiştir(24).

HBs antijenindeki yapısal farklılıklarına göre ‘a’ ortak determinantı taşıyan 9 grup HBV subtipi bulunmaktadır. Bu subtipler; ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrç+, adrç subtipleridir. Serolojik subtipler bir veya daha fazla genotipte olabilir(25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda subtip ayw2 saptanmıştır(26).

Mutant virusler

HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe, viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır. Kronik enfeksiyon olan HBV enfeksiyonunda viral replikasyon hızının ve revers transkriptaz hata oranının yüksek olması, popülasyon içindeki mutant kökenlerin zamanla birikmesine neden olur. Precore/core geni mutasyonları: Güney Avrupa ve Asya’da ağır karaciğer hastalığı ve aktif viremi olan birçok hastada HBeAg’nin negatif olduğu görülmüştür. ‘HBeAg negatif’ olarak adlandırılan bu varyant viruslar, fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalarında da tanımlanmıştır.

S geni mutasyonları: Lamivudin ile azalmış viral replikasyon hızı bu mutasyonlarla artmaktadır. P geni mutasyonları: Lamivudin, adefovir gibi revers transkriptaz enzim inhibitörlerine direnç gelişmesine neden olmaktadır. X geni mutasyonları: P53 geninin HBV üzerindeki baskılayıcı etkisini kaldırır. Hepatosellüler karsinom (HCC) oluşumunda önemlidir(9).

Epidemiyoloji

Bulaşma yolları

HBV, tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır. Enfeksiyon bulaşma şekli, virus yükü, dış ortamdaki stabilitesi ve diğer faktörler dikkate alındığında %3-%30 gibi yüksek bulaşıcılığa sahiptir.

Parenteral yol, enfekte kan ve sıvılarla perkutan ve mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel ilişki, horizontal bulaş ve perinatal yol başlıca bulaş yollarıdır(1).

HBV Prevalansı

Dünya’da HBV enfeksiyonu:

Dünya üzerinde HBV ile karşılaşmış iki milyar kişi olup bunların 400 milyonu kronik enfektedir. Heryıl yaklaşık bir milyon kişi HBV ile ilişkili siroz, HCC gibi nedenlerle ölmektedir(27). HBsAg sıklığı dünya genelinde %0.1-%20 arasında değişmektedir. HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafik bölgelere göre yüksek, orta ve düşük endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Bölgedeki HBsAg ve antiHBs pozitifliği, enfeksiyonun alınma yaşı ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önüne alınarak bu ayırım yapılmıştır(28,29).

Yüksek endemisite bölgelerinde HBsAg prevalansı yüksek olup % 5-20 oranındadır ve yetişkinlerin % 70’ten fazlası enfeksiyona karşı bağışıktır. Maternal, perinatal ve horizontal yollar ana bulaş yollarıdır. Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska yüksek endemisite bölgeleridir.

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg prevalansı % 2-5 oranındadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ve horizontaldır(30).

Düşük endemisite bölgelerinde HBsAg prevelansı % 0.1-2’dir. Bu bölgeler ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda’dır. Cinsel temas ve perkütan temas önemli bulaş yollarını oluşturur(31,32).

Türkiye’de HBV enfeksiyonu:

Türkiye, yaklaşık % 6’sı HBsAg prevelansı ile orta endemisiteye sahip bölgeler arasında yer almaktadır (yaklaşık 3.5 milyon kişi). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar HBV’nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18 - 20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir. Ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. Bu oran en yoğun Güney Doğu bölgemizde % 1.7 ile % 21 arasında bildirilmiştir(1).

Patogenez

HBV, doğrudan sitopatik etkili değildir. Karaciğer hasarı, HBV ile enfekte hepatositler arasındaki etkileşim ve konakçı immun yanıtın sonucu olarak oluşur. Karaciğerin % 70’ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virusun esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. *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 patogenez 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 virusün temizlenmesi ya hepatositlerden virus 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 değişir. 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(33-35).

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

Akut HBV enfeksiyonunu takiben HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon olarak kabul edilir. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir(11). Ancak hastaların % 40-50'inde sarılık hikayesi vardır. KHB enfeksiyonunun doğal seyri virus - konak etkileşimine göre 4 ayrı dönemde incelenebilir:

1-immün tolerans: HBV enfeksiyonu, HBeAg varlığı ve aşırı düzeyde viral replikasyona bağlı yüksek serum HBV DNA düzeyleri ile karakterizedir. Bu dönemde ALT düzeyleri normal ya da minimal yüksek olup karaciğer histolojisi de ya normal ya da minimum düzeyde histolojik aktivite ve minimum düzeyde fibrozis gösterir. Yüksek HBV DNA düzeylerine rağmen karaciğer hastalığının olmaması HBeAg'e karşı immün tolerans olduğunu düşündürmektedir(1). Perinatal kazanılmış enfeksiyonda immün tolerans fazı 10-40 yıl devam edebilirken çocukluk veya erişkinlikte kazanılmış HBV enfeksiyonunda bu dönem çok kısa sürer veya hiç görülmez(36).

2-immün klerens: Bu fazda konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerde HBV ile ilişkili immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Her ne kadar karaciğerde viral replikasyon devam ediyor ve viremi süreklilik gösteriyorsa da serum HBV DNA düzeyleri immün tolerans dönemine göre daha düşüktür(1). Bu evrede serum transaminaz düzeyleri yüksektir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitif devam etmektedir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktiviteye rastlanır(37).

HBeAg pozitif hastalarda 1 yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı % 10-20 civarında olup spontan serokonversiyon oluşumu HBV enfeksiyonunda doğal gidişin önemli bir köşe taşıdır. Bununla birlikte HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı için risktir. Bu hastalarda 5 yıl içinde siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı kronik hepatitin süresi ile alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyetine bağlı olmak üzere % 12-20'dir(1).

3-inaktif taşıyıcılık: Konak immün yanıtının gelişmesi ile karakterizedir. Bu evrede HBsAg pozitif olmakla birlikte HBeAg negatifleşmiştir. HBV DNA düzeyi düşük (<10.000 kopya/ml) ya da saptanamamaktadır. Sitoplazmada HBsAg varlığı gösterilebilir. Transaminazlar önceki dönemden daha düşüktür. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu dikkati çeker(35). Hastaların çoğu yıllarca bu dönemde kalmaktadır.

4-Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB): İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu dönem HBeAg yokluğu ve antiHBe antikoru varlığı, saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığı, yüksek serum ALT düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığı formudur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların % 50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibrozis, % 25-40 'ında siroz bulunur(1).Kronik HBV enfeksiyonunun fazları ve özellikleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Kronik HBV enfeksiyonunun son yıllarda tanımlanan bir formu da gizli ("occult") enfeksiyondur. HBsAg negatif ancak serum ya da karaciğer dokusunda HBV DNA pozitif olması gizli HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. HBV replikasyonu sırasında oluşan cccDNA, hepatosit çekirdeğinde ömür boyu kalabilir. Güçlü konak immün yanıtı, diğer viruslarla koenfeksiyon ya da epigenetik faktörler cccDNA varlığına karşın HBsAg negatif olmasından sorumlu olabilir. Kan ve organ nakli ile başkalarına bulaşabilir(38).

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları ve özellikleri (39)

	İmmün Tolerant Faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB*
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑- dalgalı
HBV DNA	>10 ⁸ kopya/ml	>10 ⁸ kopya/mL	<10 ⁴ kopya /mL	>10 ⁴ kopya/mL
Histoloji	Normal/Hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

*Precore mutant

†Bu değer için uzman görüşleri farklı

1IU = ~5 kopya/mL

Kronik hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif ise hastalık ilerleyicidir. Bu ilerlemenin en önemli sonuçları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir.

Progresif hastalığı olanların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişir. Sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik hepatit B'de diğer ileri evre karaciğer hastalıklarında görülen sarılık, örümcek nevüs, splenomegali ve asit gibi bulgular da saptanabilir. İmmün kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir(36).

Kronik HBV Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı

Kronik HBV enfeksiyonun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır.(Şekil 3).

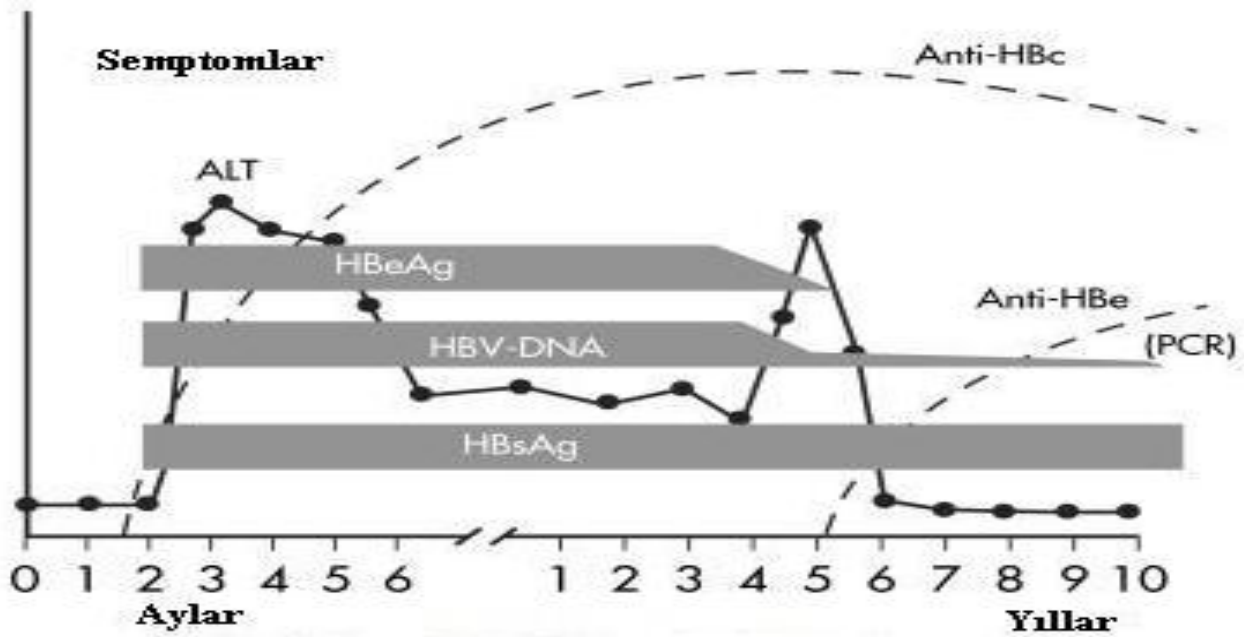
KHB Enfeksiyonun Serolojik Tanısı

HBV'nin serolojik tanısı, virus tarafından kodlanan antijen ve bu antijenlere karşı konak savunma mekanizması tarafından oluşturulmuş antikörlerin saptanmasına dayanır. HBsAg'e karşı anti-HBs, HBeAg'e karşı anti-HBe ve serumda serbestçe dolaşmayan HBcAg'e karşı anti-HBc saptayabildiğimiz belirteçlerdir(40). Viral HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamamaktadır. İlk aşamada HBsAg ve antiHBc'nin (total) test edilmesi; pozitif bulunanlarda antiHBc IgM, anti HBs, HBeAg ve antiHBe araştırılması önerilir(12).

Moleküler Tanı Yöntemleri

Real-time PCR (RT-PCR) tekniği HBV DNA'nın kantitasyonuna imkan sağlayan hızlı ve basit bir testtir. Bu yöntem, termocycle süresince oluşan PCR ürününün vermiş olduğu fluoresansın belirli zaman aralıklarında ölçülmesi temeline dayanır. Sonuçta, HBV yüzey geni için düzenlenmiş bir prob ve bilinen konsantrasyonları içeren referans standartlarla HBV DNA kantitasyonuna ulaşılır. Bu teknikle serumda çok az miktarda HBV DNA genom kopyası varsa bile tespit edilebilir(41,42).

Moleküler tanı yöntemleri HBV DNA düzeyi ve genotip tayini, tedavi etkinliğinin izlenmesi, HBV mutasyonlarının saptanması ve serolojik yöntemlerle tanı koymakta zorlandığımız bazı durumların aydınlatılmasında yardımcı olan yöntemlerdir(43).



Şekil 3. Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler(44)

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Tedavi öncesinde hastaların detaylı bir şekilde incelenmesi gereklidir. Öykü, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, trombosit sayımı, protrombin zamanı ve HBV replikasyon testleri yapılmalıdır. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının ciddiyeti verilecek tedaviden beklenen olası yarar ve tedavinin yan etkileri açısından

hasta değerlendirilmelidir. HIV, HDV ve HCV koinfeksiyonu araştırılmalıdır. Alkol kullanımı, ailede HBV enfeksiyonu varlığı ve karaciğer kanseri sorgulanmalıdır.

İlk değerlendirmeden sonra bazı hasta gruplarında tedaviye başlamadan izlemek gerekebilir. Bu hastalar; HBeAg pozitif, HBV DNA'sı 20.000 IU/mL'nin üzerinde ve ALT düzeyi normal olan grup ve inaktif HBsAg taşıyıcılarıdır. Her iki gruptaki hastalarda da hepatoselüler karsinom için tarama yapılması gereklidir. Hepatoselüler kanser (HSK) için 6 ayda bir ultrasonografi ve alfafetoprotein (AFP) kontrolü ile izlem yapılmalıdır(45,46).

HBeAg pozitif ilk gruptaki hastalar ilk yıl süresince her üç ayda bir izlenmelidir ve HBeAg pozitifliği devam ettiği sürece, her üç ayda bir, HBeAg negatifleştiği durumda ise her 6 ayda bir izlenmeye devam edilmelidir. Yapılan çalışmalarda, ALT düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesinde nekroinflamatuvar aktivitenin büyük oranda paralellik gösterdiği anlaşılmış ve ALT düzeyi sürekli normal seyreden hastaların karaciğer biyopsisinde, ALT yüksek olan hastalara göre hafif inflamasyon bulguları saptanmıştır. Ancak ALT düzeyi ile birlikte mutlaka HBV DNA düzeyi de değerlendirilmeli ve ALT düzeyi normal olsa da HBV DNA düzeyi yüksek seyreden hastalarda belirgin inflamatuvar aktivite ve fibrozis ile karşılaşılacağı ve bu hastaların tedavi gerektirebileceği göz önünde tutulmalıdır(1).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem: Kronik hepatit B'de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı konulmamalıdır. Hastalar ilk yıl üç ay arayla ALT yönünden izlenmeli; ALT düzeyi normal devam eden olgularda ise izlem 6-12 ayda bir yapılmalıdır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir(47,48).

Tedavide iyi tanımlanmış kategoriler, hangi hastaya hangi antiviral tedavi verilmesini öneren güncel rehberler bulunmaktadır.

Rehberler

- Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi (EASL) 2012
- Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi (APASL) 2012
- Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) 2011
- Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği(AASLD) 2009

Ülkemizde antiviral tedavi yıllardır Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

1-Siroz olmayan hastalarda kime tedavi verilmeli

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar

2. ALT sürekli normal olan hastalardan

a. 35 yaş veya üzerinde olanlar

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albümin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi). Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI); grade \geq 6 veya fibrozu (stage) \geq 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

ALT seviyesi normal olan olgularda 3–6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır.

2- Siroz olan hastalarda tedavi

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5–6/6 olanlar) hastalardan ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur(49).

Karaciğer biyopsisi KHB enfeksiyonunda hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi açısından önerilen işlemdir. Hastalığın fibrotik evresinin ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin derecesinin saptanması ve tedavi öncesi ALT yüksekliğinin diğer olası sebeplerinin dışlanması amacıyla antiviral tedavi endikasyonunda rehber niteliği taşımaktadır(1).Uluslararası güncel rehberlerin önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sağlık Uygulama Tebliği: En son 1 Mayıs 2013 tarihinde güncellenen ve hepatit B tedavisinde antiviral ajanların kullanımına kısıtlama getirilen SUT' de HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml ve karaciğer biyopsisinde HAI \geq 6 veya fibrozis \geq 2 olan hastalara tedavi önerilmektedir. Karaciğer sirozu için 'HBV DNA pozitif olan hastalara raporda belirtilmek şartıyla tedavi başlanabilir' ibaresi yer almaktadır.

Tablo 2.Uluslararası güncel rehberlerin önerileri(50)

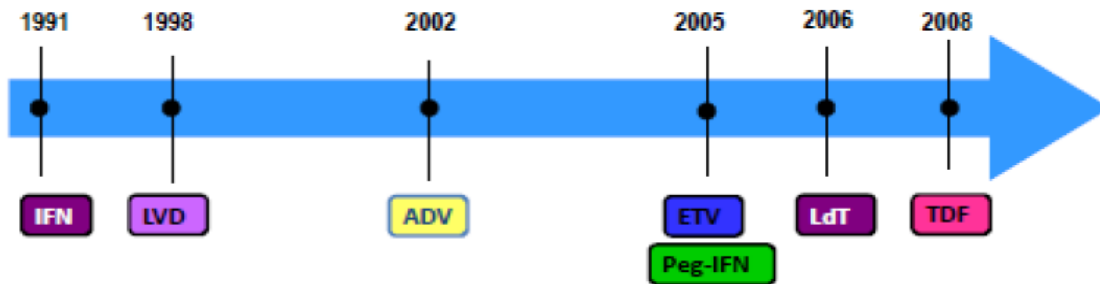
Kriter	EASL 2012	AASLD 2009	APASL 2012
HBV DNA (IU/ml)			
HBeAg(+) (IU/mL)	>2000	>20000	≥20000
HBeAg(-) (IU/mL)	>2000	≥20000	≥2000
ALT tedavi eşik değeri	>N	>2xN	>2xN
Karaciğer biyopsisi	Orta-şiddetli Nekroinflamasyon veya orta düzey fibrozis	Anlamlı biyopsi	

KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar

Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi, HBeAg pozitifliği ve virusun genotipi tedavi başarısı ve ilaç seçiminde son derece önemlidir. Tedavide kullanılan ilaçlar Şekil 4’de gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalar HBeAg (+), bazal HBV DNA’ sı düşük düzeyde (<7 log IU/ml), genotip A ve B ile enfekte, HAI’i yüksek, başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir.

Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabı olumlu etkileyen faktörlerdir(49).



Şekil 4.Tedavide kullanılan ilaçlar

IFN; interferon, LVD; lamivudin, ADV; adefovir, ETV; entekavir
Peg-IFN; pegile interferon, LdT; telbivudin, TDF; tenofovir

Pegile İnterferonlar

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Kronik hepatit C tedavisinde standart interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması, kronik hepatit B tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur(51,52).

Bu teknoloji ile daha önce haftada üç kez uygulama yerine haftada bir kez uygulanarak daha kararlı bir IFN düzeyi sağlanmıştır.

İnterferonlar immün yanıtta karmaşık bir rol oynar; antiviral, antiproliferatif, immünmodülatör özellikleri vardır ve interlökinlerin etkisini arttırlar.

Subkutan olarak haftada bir uygulanırlar. En önemli yan etkileri grip benzeri sendrom, ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, bulantı, kusma ve ishaldir. Uygulama dozunu ve süresini etkileyen en önemli toksisite, kemik iliği depresyonudur. Ayrıca nöropsikiyatrik bozukluklar, tiroid bozuklukları, kardiyotoksisite ve çeşitli dermatolojik bozukluklar da görülebilir.

PEG-IFN- α -2a ve PEG-IFN- α -2b formunun farmakokinetikleri farklıdır. Ancak yapılan çalışmalarda klinik olarak etkinlikleri birbirine benzer bulunmuştur(53).

Nükleozid Analogları

Nükleozid analogları selüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, bu yolla yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlanma sonucunda DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu önleyen bileşiklerdir(54). Kronik hepatit B tedavisinde nükleozid analogları kısmen viral replikasyonu inhibe eder ve direkt immünreguluar aktiviteleri yoktur. Maksimal etkinliğe ulaşmak için bir yıldan uzun süreli kullanılmaları gerekir. Nükleozid analogları iyi tolere edildiği için uzamış tedavi uygundur ancak önemli sorun antiviral dirençtir(53).

Lamivudin

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde 1998 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almış, güvenilirliği ve etkinliği ispatlanmış bir nükleozid (Sitozin) analogu olan lamivudin, stoplazmada bulunan enzimler vasıtasıyla fosforillenip yeni yapılmakta olan viral DNA'ya bağlanır. Böylece viral DNA sentezi ile replikasyonu sonlandırır(55,56).

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, günde 100 mg lamivudin'le 12 aylık tedavi sonucu % 16 AntiHBe serokonversiyonu saptanmıştır. Plesebo grubunda serokonversiyon oranı % 4 saptanmıştır. Ayrıca karaciğer histolojisinde düzelme, hepatik enzimlerde normale dönme ve plazma HBV DNA düzeylerinde azalma saptanmıştır(57).

Kronik hepatit B tedavisinde lamivudin kullanımını sınırlandıran en önemli özellik tedavide kullanıldığı sürenin artmasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişimidir (1.yıl %14–32, 2.yıl %38, 3.yıl %53 ve 4.yıl % 67)(56). HBV polimerazının primer katalitik bölgesi olan revers transkriptazın C domainindeki YMDD motifinde meydana gelen bir mutasyon sonucunda revers transkriptaz lamivudini DNA zincirine eklemeyecek özellik kazanır. Bu sayede de HBV replikasyonu ilaca rağmen devam eder. İlaça direnç gelişiminin en korkulan sonucu hastalığın aktivasyonu ile biyokimyasal, viral ve histolojik olarak bir kötüye gidiş meydana gelmesidir. Tedavi sırasında DNA polimeraz mutasyonu (YMDD motifinde nokta mutasyon) gelişen viruslara bağlı olarak alevlenmeler tanımlanmıştır(58-62). Lamivudin genellikle çok iyi tolere edilir, ilacın önemli bir yan etkisi yoktur(63).

Telbivudin(L-deoksitimidin)

Telbivudin kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde kullanılan L-nukleozid analogudur. Lamivudine göre daha etkin bir antiviraldir. Direnç gelişme olasılığı fazla olan bu ilaç lamivudine çapraz direnç geliştirmektedir. Bu nedenle tek başına kullanımı uzun vadeli görülmemektedir(57). HBV DNA'yı baskılamada LAM'dan daha etkin bulunmuştur. Bir yıl sonunda olguların % 5 'inde direnç görülmüştür(53).

Entekavir

Entekavir, siklopentil 2'- deoksiguanozin nükleozid analogu, HBV polimerazın potent inhibitörüdür. FDA tarafından kronik hepatit B hastaları için 0.5 mg/ gün naive hastalarda ve 1 mg/gün LAM refrakter hastalarda onaylanmıştır.

Entekavirin 24 haftalık kullanımında HBV DNA düzeyinde 4 log azalma veya LAM'dan 10 kat fazla azalma gözlenmiştir. Hem HBeAg pozitif, hem de HBeAg negatif naive hastalarda bir yıl süreli entekavir LAM'a üstün bulunmuştur. Entekavir ile 48 haftalık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu % 21, HBV DNA negatifleşmesi % 67, ALT normalizasyonu % 68 olarak bildirilmiştir. LAM dirençli

viruste kalıcı inhibisyon 1mg/gün 48 haftalık tedavide 0,5 mg/gün'lük tedaviye üstün bulunmuştur.

Entekavir direnci nadirdir ve sadece LAM dirençli olgularda bildirilmiştir. Entekavire dirençli HBV adefovir ve tenofovire duyarlı iken, LAM'a dirençlidir. Entekavir tedavisi alan naive hastalarda 48–96 haftalık tedavide direnç gözlenmemiştir.

Yan etkileri; baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivitedir(53).

Nükleotid Analogları

Bu ilaçların konak tarafından metabolize olma, intraselüler fosforillenme aşamasından sonra aktif metabolitleri oluşur. Difosfat formlarının antiviral etkinliği vardır. Bu ilaçlar özgül olmayan biçimde aktive olduklarında toksisite riski vardır.

Adefovir dipivoksil

Adenozin monofosfatın nükleotid analogudur. Antiretroviral reverstrankriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoxil oral alındıktan sonra gastrointestinal sistemde absorpsiyon süresince ve sonrasında hızlı bir şekilde spesifik olmayan esterazlarla enzimatik hidrolize uğrar ve adefovir oluşur. Hücre içinde fosforilasyon reaksiyonlarına uğrayarak aktif molekül olan adefovir difosfata dönüşür.

Hem doğal, hem de lamivudine ve entekavire dirençli HBV 'ne etkilidir. Etkinliği lamivudine göre daha az ancak direnç gelişme potansiyeli lamivudine göre oldukça düşüktür (1,2, 3, 4 ve 5 yıllık tedavi sonrası direnç oranları sırasıyla; % 0, % 3, % 11, % 18 ve % 29 olarak bildirilmiştir)(46,55).

Adefovir dipivoksilin erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Karaciğer yetersizliğinde doz ayarlanması gerekmez. Böbrek hastalığında ise kreatin klirensi 50 ml/dk altına indiğinde doz ayarlanması gerekir. Kreatinin klerensi 20-49 ml/dk arasında iken gün aşırı 10 mg/gün, 10-19 ml/dk arasında iken üç günde bir 10 mg/gün, hemodiyaliz hastalarında ise hemodiyalizden sonra haftada bir 10 mg/gün önerilmektedir(46,55).

Tenofovir Disoproksil Fumarat

HBV ve HIV'in ikisine in vivo ve in vitro güçlü etkili bir asiklik adenin nükleotid analogudur(64). Tenofovir HIV infeksiyonunda kullanılmak için lisans almış ve HIV/HBV koenfeksiyonlu hastalarda yaygın olarak değerlendirilmiştir(65,66).

TDF ön ilaç olan tenofovir disoproksilin fumarat tuzudur. TDF oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire; Tenofovir

de daha sonra T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu hücresel enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan etkin metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir difosfat doğal deoksiadenozin 5 trifosfat substratı ile yarışarak HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder. DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır(67,68).

245 mg tenofovir disoproksil fumarata eşdeğer 300 mg'lık tb günde tek doz şeklinde uygulanmaktadır(67, 68, 69). Kreatinin klirensi 50 mL/dak. altında olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır(67, 69). Fakat bazı araştırmacılar böbrek yetmezliğinde kullanılmamasını önermektedir. KHB'ye bağlı dekompanse karaciğer hastalığı olan kişilerde iyi tolere edilir(68). HBV DNA düzeyini baskılamada adefovire göre erken ve güçlü etkinliği görülmüştür. Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hastalarda HBV replikasyonu kontrolünde sırasıyla % 75 ve % 93 oranında etkili bulunmuştur(70). Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir(71).

Hangi antiviral tedavi tercih edilmeli?

Genotip D'de pegile interferon yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük olduğu akılda tutularak seçilmiş vakalarda pegile interferonlar tedavide kullanılabilir. HBeAg pozitif, viral yükü düşük (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT düzeyi yüksek ($>2 \times \text{XNÜS}$) hastalarda pegile nterferonların etkisi daha yüksektir. ALT'si normal veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan hastalara pegile interferonlar verilmemelidir(72).

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.

Kronik Hepatit B tedavisinde EASL, AASLD, APASL rehberleri PEG-IFN, entekavir ve tenofoviri ilk seçenek olarak önermektedir.

Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre erişkin hastalarda karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olmak koşulu ile HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise başlangıç tedavisi günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudindir; tedavinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antivirallere geçilebilir. Tedaviye başlarken SUT protokollerine uygun olarak HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarımızda lamivudin veya telbivudin tercih edilmiştir.

Kompanse sirozda tedavi:

Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır(5). Lamivudin ve telbivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır(46). Pegile interferon lökosit ve

trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın izleme kullanılabilir. Hepatik alevlenme ve buna bağlı dekompanse sirozda tedavi:

Dekompanse sirozda tedavi:

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir (5, 73). Pegile interferonlar kontrendikedir (74, 75).

Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri

Tablo 3.Tedavi yanıtı tanımlamaları(5,46)

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye inmesidir
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıtıdır.(Tablo 3)

Tedavide kullanılan ilaçlar birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile % 25, % 40–44, % 21, % 67, % 60 ve % 76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile % 27 vakada sağlanabilirken bu oran oral antiviral kullananlarda % 16–20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile % 3 oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda % 1, adefovir ve telbuvidin kullananlarda % 0, entekavir kullananlarda % 2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda % 3,2 oranında bildirilmiştir(69).

HBeAg (-) naif hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegileinterferon alfa ile % 63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap % 51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar histolojik düzelme (HAİ indeksinde ≥ 2 puan azalma ve veya fibrozisde ilerleme olmaması) sağlayabilmektedir.1 yıllık tedavi ile histolojide düzelme oranları HBeAg (+) hastalarda % 38-74 arasında olurken, HBeAg (-) hastalarda histolojik iyileşme % 48-72 vakada sağlanabilmektedir.

HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir(49).

Tedavinin takibi ve tedavi sonu izlem

Pegile interferon alfa alan hastalarda ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3–6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. Üçüncü aydan sonra 3-6 ay ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir(46,73).

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direnç

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir:

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi (46,76,77).

Direnç tanımları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Direnç tanımları(51)

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur(78). Direnç gelişmesi halinde öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır. Yeni bir ajan başlanmadan önce direnç mutasyonları araştırılmalıdır(5,46,77). Tedavi değişikliği gecikmeden yapılmalıdır(79).

Tedavi süresi uzadıkça direnç olasılığı artmaktadır. Antiviral direnç; lamivudin kullananlarda 5. yılda % 70, adefovir alanlarda % 29 oranında görülürken 2 yıllık telbivudin kullanımı sonrası % 22 vakada gelişmektedir. Dört yıllık entekavir tedavisi sonrası direnç oranı %1,2 iken günümüzde tenofovire karşı direnç bildirilmemiştir (5,69)

Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. Antiviral direnç saptanan olgularda çapraz direnç göstermeyen farklı bir nükleoz(t)id analoguna geçilir veya mevcut tedaviye eklenir (46,60,72,78,80,81).(Tablo 5)

Tablo 5. Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı(49)

Direnç	Yaklaşım
Lamivudin	Tenofovire geçilir veya eklenir
Adefovir (lamivudin naive)	Entekavire geçilir Lamivudin eklenir Tenofovir veya Tenofovir+lamivudine geçilir
Adefovir (lamivudine dirençli)	Tenofovir veya tenofovir+entekavire geçilir
Entekavir	Tenofovire geçilir veya eklenir

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda tedavi

İlk seçenek entekavir veya lamivudin olabilir. Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir. Lamivudine dirençli olgularda optimal tedavi ile ilgili yeterince veri yoktur. Adefovir nefrotoksik olduğundan reziduel renal fonksiyonu olan hastalarda kaçınılmalıdır. Lamivudin ile direnç sorunu göz önüne alındığında direnç gelişme olasılığı daha düşük olduğu için renal transplantasyon adaylarında ilk seçenek entekavir olabilir. Tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (49).

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalarda tedavi

Renal transplantasyonlu hastalarda HBsAg pozitif ise tedavi başlanmalıdır. Lamivudin, entekavir veya tenofovir ilk tercih olabilir. Adefovir ve tenofovirin potansiyel nefrotoksisitesi göz önünde tutulmalıdır. Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır(49).

Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalarda tedavi

Dekompanse siroz hastalarındaki yaklaşım benimsenir. Tedavi seçiminde hastanın daha önce almış olduğu profilaktik tedavi ve HBV mutantlarının varlığı belirleyicidir. Daha önceden tedavi almamış olan hastalarda herhangi bir nükleoz(t)id

analogu ilk seçenek olabilir. Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır(49).

İmmünsupressif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi

İnaktif taşıyıcı hastalara immünosupresyondan önce antiviral tedavi başlanmalıdır. İmmün supresyon süresi 1 yıldan kısa ise lamivudin kullanılabilir. Daha uzun immünsupresyonlarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. İmmünsupresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir. HBV DNA > 2000 IU/ml olan hastalarda biyopsi şartı aranmaksızın tercihan tenofovir veya entekavir başlanmalıdır. İzole antiHBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), AntiHBc (+)] HBV DNA ile takip edilmelidir. HBV DNA pozitif olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır(49).

Hamilelik ve Kronik Hepatit B

1. Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B hastası gebede gebeliğin 3. trimestri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral yükü düşürerek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişini azaltabilir. Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimester başında viral yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir. Hamilede HBV DNA >10⁶ kopya/mL ise gebeliğin 28-32. haftasında antiviral tedavi başlanması önerilir. Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte güvenlik çalışmalarının yapılmış olması nedeni ile lamivudin ve tenofovir daha güçlü olarak önerilir.

2. Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye güvenlik kategorisi B olan ilaçlarla devam edilmesi önerilir.

3. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir. Entekavirin gebelikte kullanımına dair yeterli veri olmadığı dikkate alınmalıdır (49).

Hepatit B Virus enfeksiyonundan korunma

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır.

- Adölesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır.

- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır.

- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır(49).

Hepatit B aşısı

Aşı 0, 1 ve 6. aylarda veya 0, 1, 2 ve 12. aylarda yetişkinlerde deltoid, bebeklerde uyluktan kas içine uygulanır. HBV için bulaş riski olanlarda uygun aşılama ile etkin antikor düzeyi oluşup oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi (>10 IU/ml) saptananlarda ilave hatırlatma dozlarına gerek yoktur(49).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; ağustos 2007 ile aralık 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran Kronik hepatit B hastalarından, Enfeksiyon hastalıkları poliklinik kayıtlarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden (Nucleus) retrospektif olarak dosyalar taranarak tedavi alan hastalar tespit edildi.

Değerlendirmeye alınan değişkenler:

Hastane elektronik bilgi sisteminden hasta dosyaları taranarak antiviral tedavi kullanan hastaların yaş, cinsiyet ve aile öyküsü, tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsi sonucu, eşlik eden HCV, HIV, Delta antijen varlığı, önceki kullandığı antiviral, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay, 6.ay, 9.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl, 4.yıl, 5.yıl HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe, ALT, HBVDNA seviyeleri, tedaviye uyum bilgileri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Ağustos 2007 tarihinden önce tedavisi başlanmış hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza en az 3 ay tedavi alan hastalar dahil edildi. Tedavi altında iken takipten çıkan hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi:

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildiği görüldü. Histopatolojik aktivite indeksi (HAI) 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Fibroz skoru 0 ile 6 arasında derecelendirildi. İshak evrelemesine göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3, periportal alana ulaşmış fibrozis 2, portal alana sınırlı fibrozis evre 1, fibrozis yok ise 0 olarak kabul edilmiştir.

HBV DNA Ölçümünde Kullanılan Yöntemler:

HBV DNA düzeyi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ROCHE TaqMan48 COBAS cihazı ile PCR yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Test en az <20 IU/ml, en fazla 110000000 IU/ml virüsü saptayabilmektedir. Birimi IU/ml olarak ölçülmüştür.

ALT Ölçümünde Kullanılan Yöntemler:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Abbott ARCHITECT PLUS C-800 cihazında enzimatik kinetik yöntemle ölçülmüştür. ALT düzeyinin referans aralığı kadın için 0-55, erkek için 0-41 olup birimi IU/L olarak ölçülmüştür.

Tedaviye yanıt kriterleri:

Rehberlerde önerildiği üzere hastalarda virolojik yanıt, antiviral tedavi sırasında 48. haftada HBV DNA düzeyinin saptanamayacak düzeylere inmesi olarak kabul edildi. ALT düzeyinin normal seviyelere gelmesi biyokimyasal yanıt olarak kabul edildi. HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olması serolojik yanıt, tam yanıt ise biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması olarak değerlendirildi. Virolojik kırılma, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS istatistiksel veritabanına aktarıldı. İstatistiksel analizde SPSS 16.0 paket program kullanıldı. Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arası farklılıklar için normal dağılım gösteren verilerde Student t testi veya One Way ANOVA testleri kullanılmış, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıkları test etmek için Repeated Measurement test kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar ise LSD testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için minimum, maksimum, medyan (ortanca), % 25-75 yüzdelerik değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arası farklılıklarda Pearson ki-kare, Likelihood Ratio ki-kare veya Fisher exact ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ise sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14/08/2014 tarihli ve 2014/176 sayılı Kurul kararı ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 130'u (% 63,1) erkek, 76'sı (% 36,9) kadın 206 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $42,1 \pm 12,5$ idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $42,5 \pm 12,0$, kadın hastaların yaş ortalaması $41,4 \pm 13,2$ bulundu. Hastaların 56'sında (% 43.1) ailede kronik hepatit b öyküsü mevcuttu. Yirmi iki (% 16,9) hastanın aile tarama kaydı tespit edilemedi. Hastaların 109'u (% 53,2) daha önce kronik hepatit B ile ilgili ilaç kullanmamışken 96 (% 46,8) hasta daha önceden tedavi almıştı: 30 (% 31,3) hasta sadece interferon, 20 (% 20,8) hasta sadece lamivudin, 17 (% 17,7) hasta adefovir, 9 (% 9,4) hasta interferon ve lamivudin kombinasyonu , 9 (%9,4) hasta entekavir, 5 (% 5,2) hasta interferon ve adefovir , 2 (%2,1) hasta adefovir ve lamivudin 2 (% 2,1) hasta tenofovir, 1 (% 1,0) hasta interferon,1 (% 1,0) hasta interferon ve entekavir kullanmışlardı. Toplam 206 hastanın 137 'si (% 66,5) HBeAg negatif, 69 'u (% 33,5) HBeAg pozitif hastalardı. AntiHBe 141 (% 68,4) hastada pozitif idi. Hastaların 5'inde (% 3,5) Delta Ag, 4'ünde(% 2,8) Delta Ab pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların tümünde HDV RNA düzeyleri negatif saptanmıştı. Çalışmaya katılan hastaları genel özellikleri Tablo 6'da verildi.

Hastaların tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsi sonucunda HAI skoruna göre 108 (% 64,3) hastada hafif derecede (4-8) hepatit saptandı. Fibrozisin 66 (% 39,3) hastada evre 2 (periportal alana ulaşmış fibrozis), 43 (% 25,6) hastada evre 3 (seyrek köprüleşme) olduğu saptandı. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda HAI ve fibrozis ile tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Histolojik Aktivite İndeksi orta derecede ve fibrozisi 3 ve 4. evre olan hastalarda HBV DNA seviyesi $\leq 10^7$ kopya/ml idi ($p < 0,05$). (Tablo 7)

Hasta gruplarının yaş ortalaması lamivudin, telbuvidin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla $43,6 \pm 11,3$, $44,3 \pm 11,6$, $41,2 \pm 12,6$ ve $42,3 \pm 13,1$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,742$). Tedavi alan hastalarda cinsiyet bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,475$) (Tablo 8)

Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri

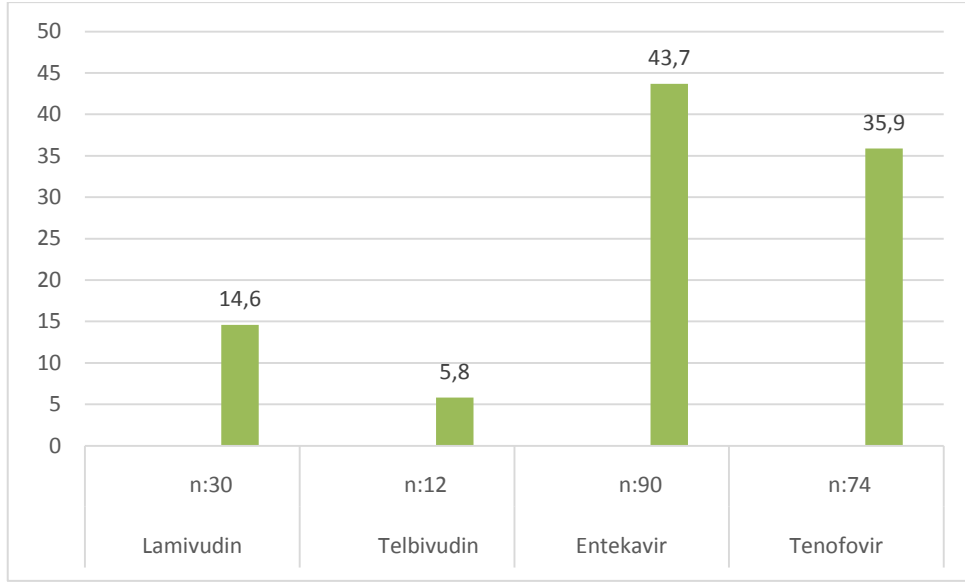
Yaş (yıl)	42,1±12,5
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	76 (% 36,9)
Erkek (n,%)	130 (% 63,1)
Tedavi almamış (n,%)	109 (% 53,2)
Tedavi deneyimli (n,%)	96 (% 46,8)
Anti HCV (n,%)	0
Anti HIV (n,%)	0
HBeAg pozitif olgular (n,%)	69(% 33,5)
AntiHBe pozitif olgular (n,%)	141(% 68,4)
Delta Ag	5(% 3,5)
Delta Ab	4(% 2,8)
Histolojik aktivite indeksi (n,%)	
Minimal (1-3)	17(% 10,1)
Hafif (4-8)	108(% 64,3)
Orta (9-12)	35(% 20,8)
Şiddetli (13-18)	8(% 4,8)
Fibrozis evresi(n,%)	
0	4(% 2,4)
1	28(% 16,7)
2	66(% 39,3)
3	43(% 25,6)
4	11(% 6,5)
5	13(% 7,7)
6	3(% 1,8)

Tablo 7. Tedavi öncesi ALT ve HBV DNA ile karaciğer biyopsisi arasındaki ilişki

		Tedavi öncesi ALT			Tedavi öncesi HBV DNA		
		Min-Max	Medyan [% 25-75 yüzdellikler]	P	Min-Max	Medyan [% 25-75 yüzdellikler]	P
HAİ	Minimal	13-383	69 [53,5-86,0]	0,680	487-83900000	525000 [35000-9655000]	0,043
	Hafif	5-645	74 [49-123]		10-1110000000	2375000 ^a [68225-53975000]	
	Orta	14-338	60 [49-139]		6-110000000	332000 ^b [38000-3920000]	
	Şiddetli	53-442	96,5 [56,75-191,75]		1160-110000000	14900000 ^c [2577500-52975000]	
Fibrozis	0	47-105	74 (48,75-102,25)	0,762	32000-2310000	38000 (33500-1742000)	0,038
	1.evre	5-383	60 (41,00-105,00)		604-22020290	389000 (31400-31265000)	
	2.evre	8-645	72,5 (48,25-110,25)		487-11100000	4815000 ^{a,b} (464750-89025000)	
	3.evre	23-325	77 (53,00-130,00)		50-21700000	394000 ^c (38000-22200000)	
	4.evre	2-442	78 (53,00-142,00)		631-62800000	850000 ^c (12100-17000000)	
	5.evre	25-272	123 (56,50-192,00)		10-17000000	4820000 (423000-17000000)	
	6.evre	21-123	74 (21,00-123,00)		6-11000000	23500000 (6-11000000)	

a:ilk kategori ile olan farklılıklar,b;ikinci kategori ile olan farklılıklar,c; üçüncü kategori ile olan farklılıklar

206 hastanın 30'u (% 14,6) lamivudin, 12'si (% 5,8) telbivudin, 90'ı (% 43,7) entekavir, 74'ü (% 35,9) tenofovir kullanmıştı (şekil 5).



Şekil 5. Tedavide kullanılan antivirallerin gruplara dağılımı

Tablo 8. Hastaların demografik bilgileri

Parametreler	Lamivudin n:30(%14,6)	Telbivudin n:12(%5,8)	Entekavir n:90(%43,7)	Tenofovir n:74(%35,9)	p
Cinsiyet					
Kadın(n, %)	11(%36,7)	3(%25,0)	30(%33,3)	32(%43,2)	0,475
Erkek(n, %)	19(%63,3)	9(%75,0)	60(%66,7)	42(%56,8)	
Yaş(yıl)	43,6±11,3	44,3 ± 11,6	41,2±12,6	42,3±13,1	0,742
Tedavi deneyimi(n,%)	10(%33,3)	4(%33,3)	42(%46,6)	40(%54,1)	

Lamivudin ve telbivudin kullanan grupta % 33,3, entekavir kullanan grupta % 46,6 ,tenofovir kullanan grupta % 54,1 oranında tedavi deneyimi olan hasta saptandı.

Tablo 9. Hastaların gruplara göre tedavi öncesi verileri

Parametreler	Lamivudin n:30(%14,6)	Telbivudin n:12(%5,8)	Entekavir n:90(%43,7)	Tenofovir n:74(%35,9)	p
HBVDNA (IU/ml)	7561258,8± 27847564	3478508,3± 6995460	34790416,2± 57325224	40741282,5± 133797071	<0,001
ALT (IU/L)	77,3±57	83,9±68	108,4±103	92,9±94	0,380
HBeAg+hasta (n,%)	4(%13,3)	1(%8,3)	38(%42,2)	26(%35,1)	0,070
HAI (n,%)					
Minimal(1-3)	3(%11,1)	0	8(%10,7)	6(%11,1)	
Hafif (4-8)	19(%70,4)	10(%83,3)	47(%62,7)	32(%59,3)	
Orta (9-12)	5(%18,5)	1(8,3)	14(%18,7)	15(%27,8)	0,240
Şiddetli(13-18)	0	1(%8,3)	6(%8,0)	1(%1,9)	
Fibrozis evresi (n,%)					
0	0	0	3(%4,0)	1(%1,9)	
1	3 (%11,1)	1(%8,3)	13(%17,3)	11(%20,4)	
2	12 (%44,4)	4(%33,3)	28(%38,2)	21(%38,9)	
3	10 (%37,0)	6(%50,0)	20(%26,7)	7(%13,0)	0,151
4	2 (%7,4)	1(%8,3)	3(%4,0)	5(%9,3)	
5	0	0	5(%6,7)	8(%14,8)	
6	0	0	2(%2,7)	1(%1,9)	

Tedavi öncesi HBV DNA seviyeleri, lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla ortalama $7561258,8 \pm 27847564$ IU/ml, $3478508,3 \pm 6995460$ IU/ml, $34790416,2 \pm 57325224$ IU/ml ve $40741282,5 \pm 133797071$ IU/ml olup tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). (Tablo 9)

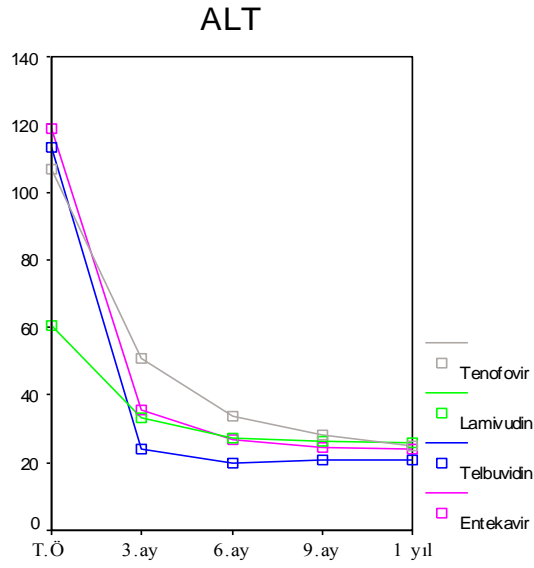
Tedavi süreleri, lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla 19.8 ± 12.2 ay, 13.5 ± 6.9 ay, 33.7 ± 17.9 ay ve 35.1 ± 18.9 ay olup tenofovir ve entekavir kullanan hastaların daha uzun süre tedavi takibinde olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Tedavi uyumu açısından değerlendirildiğinde, lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla 14 (% 73,7), 8 (% 88,9), 34 (% 56,7) ve 46 (% 71,9) hastanın tedaviye uyumlu olduğu gözlemlendi ($p = 0,254$).

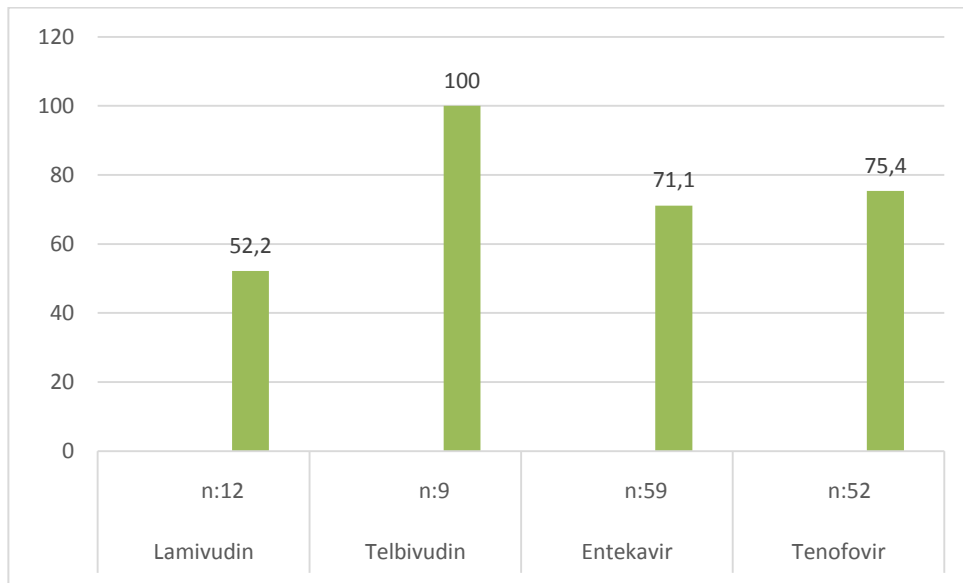
Tablo 10 . Hastaların gruplara göre tedavi sonrası birinci yıl verileri

Parametreler	Lamivudin n:30(%14,6)	Telbivudin n:12(%5,8)	Entekavir n:90(%43,7)	Tenofovir n:74(%35,9)	p
Biyokimyasal yanıt oranı	23(%100)	9(%100)	84(%100)	68(%100)	0,426
Virolojik yanıt (n,%)	12(%52,2)	9(%100)	59(%71,1)	52(%75,4)	0,039
HBeAg serokonversiyonu (n,%)	0	0	7(%18,4)	8(%30,7)	0,154
HBsAg serokonversiyonu (n,%)	0	0	0	1(%1,3)	0,320

Çalışmamızda ALT düzeylerinde, lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda belirgin olarak düşüş sağlandığı ve altıncı ayda normal düzeylere gerilediği tespit edilmiş, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır($p=0,167$). Fakat tenofovir kullanan hastalarda ALT düzeyinin normal sınırlara gerilemesi için geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. Diğer gruplarda ALT üçüncü ayda normal düzeylere ulaşırken, tenofovir grubunda altıncı ayda normal düzeye ulaştığı görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$). (Şekil 6)

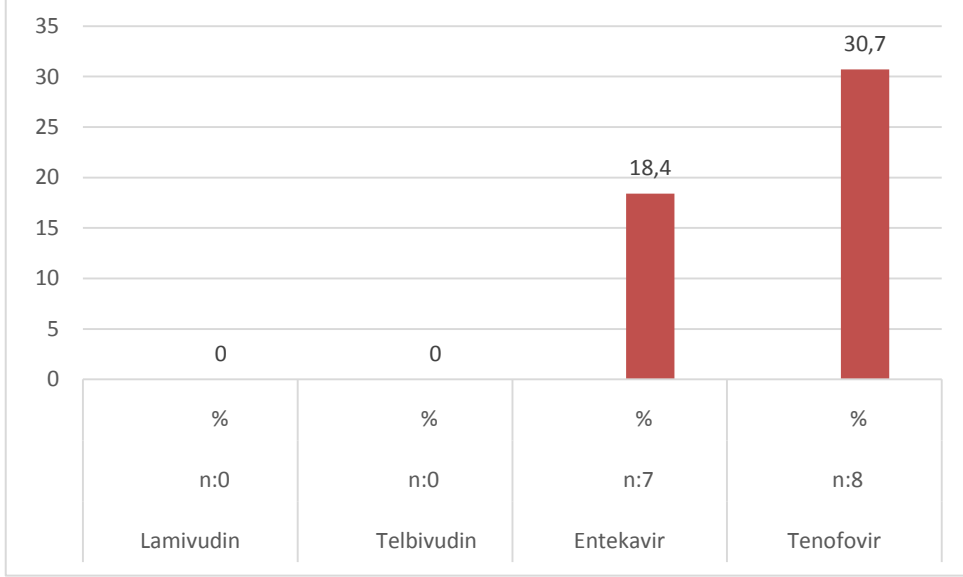


Şekil 6. 4 grup antiviral için bir yıllık ALT düzeyleri



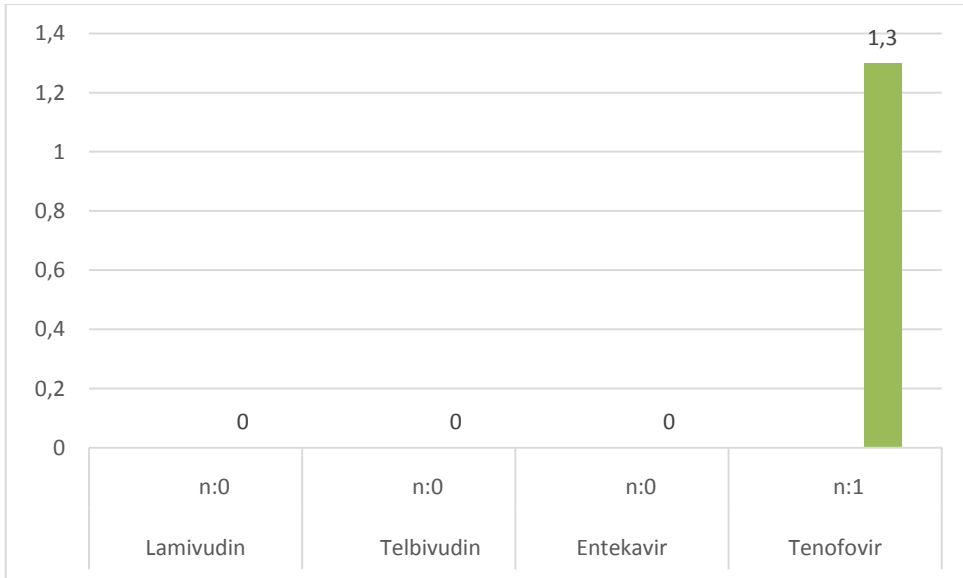
Şekil 7. Birinci yıl virolojik yanıt oranları

HBeAg pozitif hastaların 4 (% 13.3)'ü lamivudin, 1 (% 8.3)'i telbivudin, 38 (% 42.2'i) entekavir, 26 (% 35.1)'sı tenofovir kullanmıştı. Birinci yıl sonunda lamivudin ve telbivudin grubunda HBeAg serokonversiyonu saptanmamış olup, entekavir ve tenofovir için serokonversiyon oranları sırasıyla % 18,4 ve % 30,7 bulundu. (Şekil 8)



Şekil 8. Birinci yıl HBeAg serokonversiyonu

HBsAg serokonversiyonu, bir yıl tedavi sonunda lamivudin, telbivudin, entekavir kullanan grupta saptanmamış olup tenofovir kullanan grupta sadece 1 (% 1.3) hastada gerçekleşti.(Şekil 9)



Şekil 9. Birinci yıl HBsAg serokonversiyonu

HBV DNA'nın negatifleşmesi için geçen süre en erken lamivudin kullanan grupta olup, gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. HBV DNA negatifleşmesi için geçen süre

	Lamivudin		Telbivudin		Entekavir		Tenofovir		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HBV DNA negatif	12	40,0	5	41,7	50	55,6	48	64,9	0,091
Süre(ay)	6,7±3,2		10,2±8,1		16,8±15,6		14,3±12,5		0,001

Lamivudin ve telbivudin kullanan hasta gruplarında HBeAg pozitif hasta sayısının az olması nedeni ile HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi sonuçları sadece entekavir ve tenofovir için verildi. Entekavir kullanan grupta HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavi öncesi ALT düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken HBV DNA düzeyleri HBeAg pozitif hastalarda daha yüksek idi (**p<0,05**). Tenofovir kullanan hastalarda, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif gruplarda tedavi öncesi ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyleri açısından fark yoktu (sırasıyla p=0,803 ve 0,920).(Tablo 12)

Tablo 12. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların tedavi öncesi değerleri

	Entekavir			Tenofovir		
	HBeAg +	HBeAg -	p	HBeAg +	HBeAg -	p
ALT (IU/L)	94,2±71,2	118,5±120,2	0,236	96.7 ± 92,6	90,9 ± 96,0	0,803
HBV DNA (IU/ml)	59291046,2±68826161,3	16886109,6±39037345,5	0,001	42892716,5±60868182,9	39575922,3±160717274,2	0,920

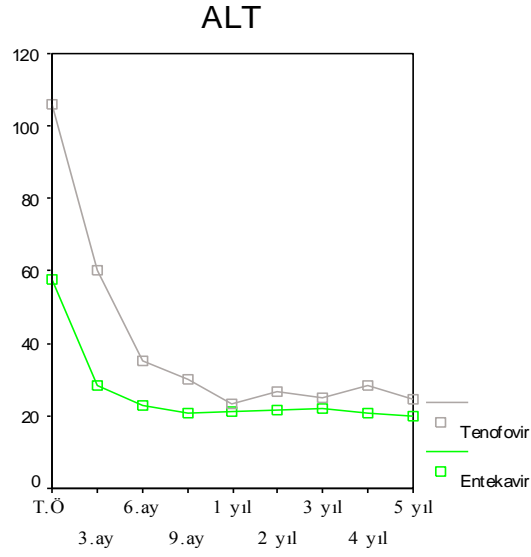
Tablo 13. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların birinci yıl tedavi sonuçları

Parametreler	HBeAg pozitif		p	HBeAg negatif		p
	Entekavir	Tenofovir		Entekavir	Tenofovir	
Hasta sayısı(n,%)	38(%42,2)	26(%35,1)		52(%57,8)	48(%64,9)	
Virolojik yanıt (n,%)	18(%50)	15(%62,5)	0.340	41(%87,2)	37(%82,2)	0.503
HBeAg serokonversiyonu (n,%)	7(%19,4)	8(%33,4)	0.224			
HBsAg serokonversiyonu (n,%)	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	1(%2,2)	0.484

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların birinci yıl tedavi sonuçları Tablo 13 'te verilmiştir.

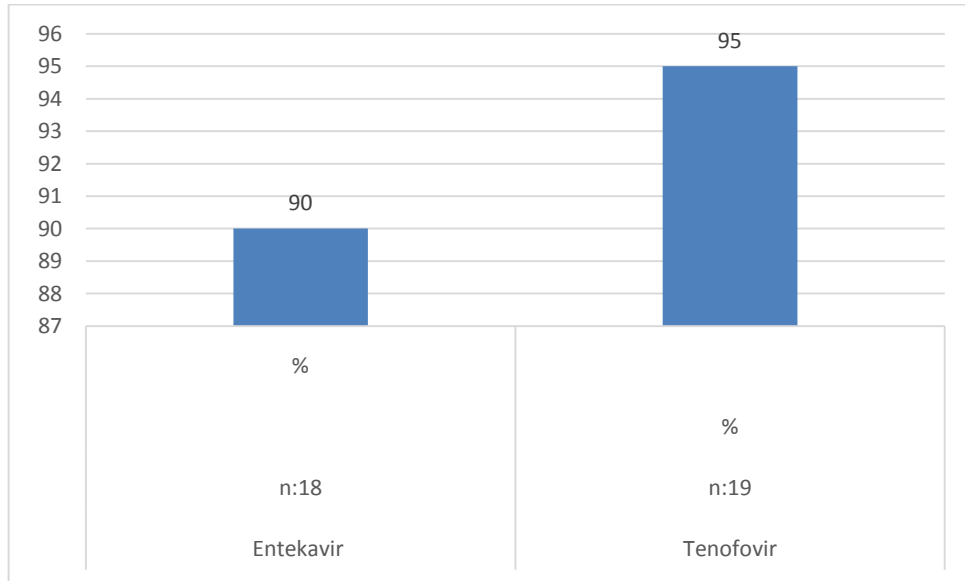
Çalışmamızda beş yıllık veriler 40 hastadan elde edilebilmiş olup bu hastaların yarısı entekavir, diğer yarısı da tenofovir kullanmakta idi. Lamivudin ve telbivudinin ortalama kullanım süreleri kısa olduğundan beş yıllık tedavi sonuçları elde edilemedi.

Beş yıllık biyokimyasal yanıt verilerine bakıldığında ALT düzeyinin normal değerlerde devam ettiği saptandı.(Şekil 10)



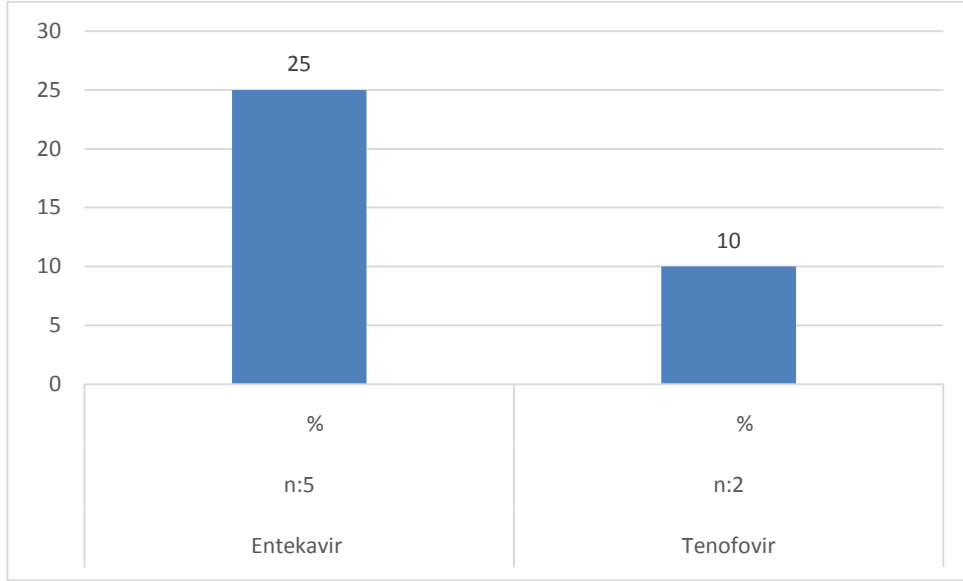
Şekil 10. Entekavir ve tenofovir için beş yıllık ALT düzeyleri

Beşinci yıl virolojik yanıt oranları entekavir için % 90, tenofovir için % 95 tespit edilmiştir (Şekil 11).



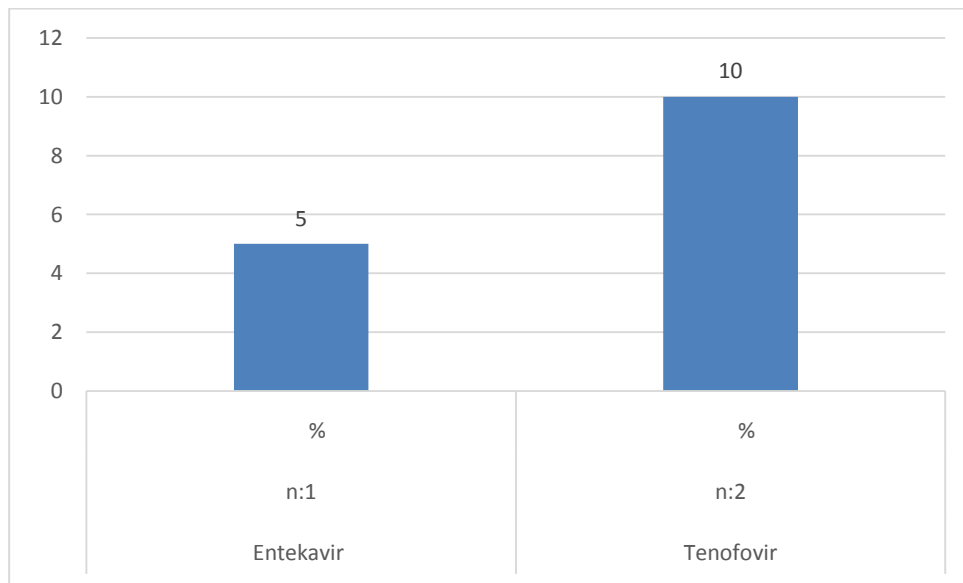
Şekil 11. Beşinci yıl virolojik yanıt oranları

Beş yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda % 25 ve % 10 saptandı.(Şekil 12)



Şekil 12. Beş yıllık HBeAg serokonversiyonu

HBsAg serokonversiyonu 5 yıllık verilerde entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 5 ve % 10 saptandı.(Şekil 13) Entekavir kullanan 1 hastada 24. ayda, tenofovir kullanan 2 hastanın birinde 24. ay, diğerinde 48. ayda HBsAg serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.



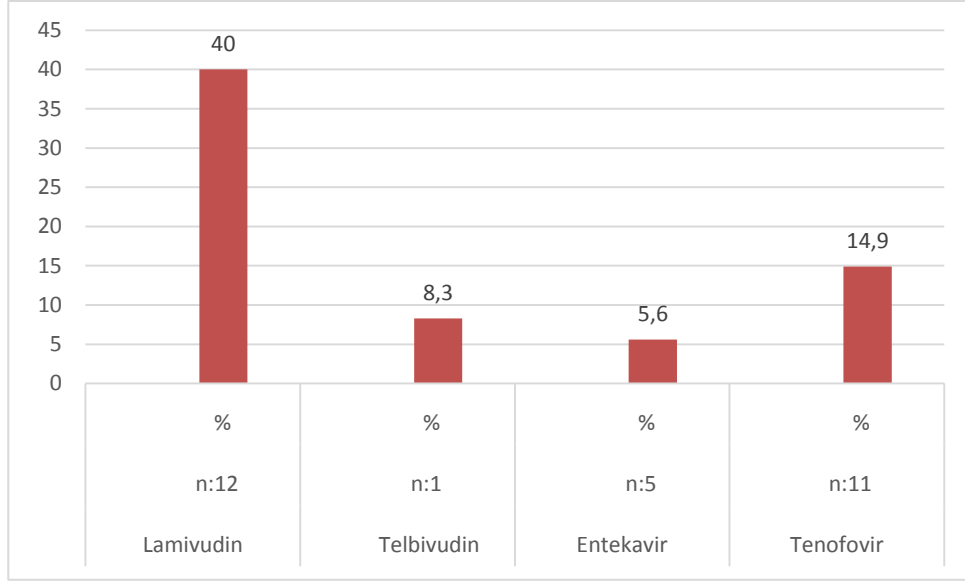
Şekil 13. Beş yıllık HBsAg serokonversiyonu

HBeAg serokonversiyonu entekavir kullanan HBeAg pozitif grupta 1(% 12,5) hastada, tenofovir kullanan HBeAg negatif grupta 2(% 14,2) hastada tespit edildi (Tablo14).

Tablo 14. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların beş yıllık tedavi yanıtları

Parametreler	HBeAg pozitif		p	HBeAg negatif		p
	Entekavir	Tenofovir		Entekavir	Tenofovir	
Hasta sayısı(n,%)	8(%40)	6(%30)		12(%60)	14(%70)	
Virolojik yanıt (n,%)	6(%75)	5(%83,3)	1.000	12(%100)	14 (%100)	
HBeAg serokonversiyonu (n,%)	5(%62,5)	2(%33,3)	0.592			
HBsAg serokonversiyonu (n,%)	1(%12,5)	0(0,0)	1.000	0(0,0)	2(%14,2)	0.483

Virolojik kırılma saptanan 29 hastaların 12'si (% 40.0) lamivudin, 1'i (% 8.3) telbivudin, 5'i (% 5.6) entekavir, 11'i (%14.9) tenofovir kullanmıştı. En yüksek virolojik kırılma oranı lamivudin grubunda olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark vardı (**p<0,001**). (Şekil 14) Virolojik kırılma gelişen hastalardan lamivudin kullanan 4 (% 40) hastada, entekavir kullanan 4 (% 80) ve tenofovir kullanan 9 (% 81.8) hastada tedaviye uyumsuzluk tespit edildi (**p=0,027**). Uyumsuzluk saptanmayan hastalarda virolojik kırılmanın nedeni antiviral direnç araştırması yapılmadığından bilinmemektedir.



Şekil 14. Virolojik kırılma ($p<0,001$)

TARTIŞMA

Dünyada karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri kronik HBV enfeksiyonudur. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde siroz, dekompanseasyon ve hepatosellüler kanser gelişme riskine sahiptir. Hepatit B tedavisinin primer amacı HBV enfeksiyonunu eradike etmek olmalıdır. Ancak virusün hepatosit nükleusunda yerleşerek cccDNA oluşturması, daha da önemlisi viral genomun konak genomuna integre olabilmesi nedeniyle günümüzde hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlarla bu hedefe ulaşmak pek mümkün görünmemektedir. Bu nedenle tedaviden beklenen en başarılı sonuç HBsAg serokonversiyonunun sağlanarak hastalığın ortadan kaldırılmasıdır ki bu da çok düşük oranda gerçekleşmektedir. Mevcut antiviral tedavinin hedefleri HBV DNA'yı baskılayarak saptanamaz düzeye indirmek, biyokimyasal ve histopatolojik düzelme sağlamak, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlamak, hastalığın seyrini yavaşlatıp siroz, hepatosellüler kanser ve ölümlü sonuçlanmasını engellemektir.

Kronik HBV enfeksiyonu için ülkemizde onaylı antiviral ajanlar IFN, lamivudin, telbivudin, adefovir dipivoksil, entekavir ve tenofovir disoproksil şeklindedir. IFN, bir immün modülatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisi için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsamaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların en önemli dezavantajıdır(82,46)

PEG-IFN, entekavir ve tenofovir monoterapide ilk tercih antiviral olarak önerilmektedir. PEG-IFN kısa süreli tedavide HBsAg kaybına neden olmakta, fakat hastaların sadece % 20-30' unda etkili olmaktadır. Entekavir ve tenofovir potent ilaçlar olup uzun dönem tedavide viral baskılanmaya neden olması, fibrozisi yavaşlatması, hastalığın ilerlemesini ve karaciğer komplikasyonlarını azaltmasından dolayı tüm rehberlerde monoterapide ilk seçenek ilaçlar olarak önerilmektedir(50).

Ülkemizde kronik hepatit B tedavisi planlanırken uluslararası ve ulusal rehberlerin önerileri yanı sıra vatandaşların büyük çoğunluğunun bağlı olduğu sosyal güvenlik

kurumunca yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)' nin çizmiş olduğu çerçeveye de uyma zorunluluğu bulunmaktadır. Bu tebliğe göre HBV DNA düzeyi $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda antiviral tedaviye maliyeti ve bu hasta grubunda DNA düzeyi yüksek hastalarla kıyaslandığında nispeten direnç gelişme potansiyeli de düşük olan lamivudin veya telbivudin ile başlanması gerekmektedir. Çalışmamızda, tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin telbivudin ve lamivudin kullanan gruplarda daha düşük olmasının nedeni ülkemizdeki bu yasal uygulamadır.

Tedavi öncesi karaciğer biyopsi sonucu ile HBV DNA düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Alt gruplar incelendiğinde HAI'nde hafif, orta ve şiddetli nekroinflamasyon gösteren hastaların HBV DNA düzeyleri farklı bulundu. Fibrozis skoru açısından değerlendirildiğinde de evre 2 ve 3'te bulunan hastaların HBV DNA düzeyleri birbirinden farklı idi. Bu farklılığın nedeni olasılıkla karaciğer biyopsisinin rehberlerin de önerdiği üzere ALT düzeyinin yüksek olduğu immünklerens ve reaktivasyon dönemlerinde yapılmış olması ve HBV DNA'nın bu dönemde immüntolerans dönemine göre genellikle daha düşük olmasıdır.

Tedavi grupları arasında ALT düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Dağılım aralığı 57-103 IU/L şeklindedir. Hepatit tedavisi için yayınlanan güncel rehberlerde ALT seviyesi için 1-2 katlık artış tedavi endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Hastalarımızın tedavi yönetimi de rehberler eşliğinde yapıldığı ve SUT uygulamalarında ALT düzeyi sadece interferon kullanımını etkileyip oral antiviral kullanımı için bir kısıtlama getirmediğinden gruplar arası ALT düzeyleri farklı bulunmamıştır.

Birinci yıl sonunda tüm tedavi gruplarında ALT düzeyi normal değerlerde saptanmıştır. Biyokimyasal yanıt oranları literatürde genellikle yüksek bildirilmektedir. Başarır ve ark. nın çalışmalarında birinci yılın sonunda biyokimyasal yanıt oranları entekavir ve tenofovir grubunda sırasıyla % 91 ve % 80 bulunmuştur(83). Güzelbulut ve ark. nın çalışmasında da entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 79,2 ve % 85'lik biyokimyasal yanıt oranları verilmiştir(84).

Virolojik yanıt oranlarına bakıldığında birinci yıl sonunda virolojik yanıtın en yüksek (%100) telbivudin, en düşük (% 52.2) lamivudin grubunda olduğu görüldü. Telbivudin ile elde edilen bu oran literatürde genellikle verilen virolojik yanıt oranlarından yüksektir ve bu yükseklik muhtemelen telbivudin grubundaki hasta

sayımızın azlığından kaynaklanmaktadır. Telbivudin'in sağlık uygulama talimatı gereği sadece düşük viral yüklü hastalara verilmesi de katkıda bulunmuş olabilir. Entekavir ve tenofovir gruplarında oranlar % 70'in üzerinde olup birbirine yakındı. Lai ve arkadaşları tarafından 1370 hasta ile yapılan GLOBE çalışmasında telbivudin lamivudin ile karşılaştırılmış, bir yıl sonunda HBeAg pozitif hasta grubunda virolojik yanıt telbivudin grubunda % 75.3, lamivudin alan hasta grubunda ise % 67 bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda da telbivudin lamivudin kadar etkili bulunmuştur(85). Başarır ve ark.'nın tenofovir ve entekavir ile yaptığı çalışmada virolojik yanıt oranları tenofovir kullanan grupta % 75, entekavir grubunda % 88 olup bizim bulgularımızla benzerdir(83).

Çalışmamızda, bir yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu sadece entekavir ve tenofovir kullanan grupta saptanmıştır. Bir çalışmada tenofovir ile yapılan 12 aylık izlem sonuçlarında HBeAg serokonversiyonu % 21, HBsAg kaybı % 3 olarak saptanmış olup bu oranlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (86). Çalışmamızda 12 aylık izlem sonuçlarında tenofovir kullanan grupta HBeAg serokonversiyonu % 30.7, HBsAg serokonversiyonu % 1.3 hastada saptanmıştır. Chang ve ark. yaptıkları çalışmada entekavir tedavisi alan hastalarda bir yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu % 21 oranında bulunmuştur(87)

Kwon ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yıllık takiplerde HBeAg pozitif hasta grubunda entekavir için virolojik yanıt % 67, HBeAg serokonversiyonu % 21, HBsAg serokonversiyonu % 2, tenofovir için virolojik yanıt % 76, HBeAg serokonversiyonu % 21, HBsAg serokonversiyonu % 3, HBeAg negatif hasta grubunda entekavir için virolojik yanıt % 90, HBsAg serokonversiyonu % 1'in altında, tenofovir için sırasıyla % 93 ve 0 saptanmıştır(Tablo 15). Çalışmamızda virolojik yanıt oranları ve HBeAg serokonversiyonu benzer saptanmış, HBsAg serokonversiyonu, HBeAg negatif tenofovir kullanan hastada saptanmıştır.

Tablo 15. HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda tedavi yanıtı (88)

Tedavi yanıtı parametreleri	Lamivudin	Adefovir	Entekavir	Telbivudin	Tenofovir
48. veya 52. Haftada HBeAg pozitif olan hastalar					
Histolojik iyileşme	49-62	53-68	72	65	74
Saptanamaz düzeyde HBV DNA	40-44	21	67	60	76
HBeAg serokonversiyonu	16-21	12	21	22	21
HBsAg kaybı	<1	0	2	0	3
Uzamış tedavi sırasında HBeAg pozitif olan hastalar					
Saptanamaz düzeyde HBV DNA	-	39(5.0)	94(5.0)	79(4.0)	77(4.0)
HBeAg serokonversiyonu	47(3.0)	48(5.0)	41(5.0)	42(4.0)	31(3.0)
HBsAg kaybı	0-3(2.0-3.0)	2(5.0)	5(2.0)	1(2.0)	10(4.0)
48. veya 52. Haftada HBeAg pozitif olan hastalar					
Histolojik iyileşme	60-66	64-69	70	67	72
Saptanamaz düzeyde HBV DNA	60-73	51	90	88	93
HBsAg kaybı	<1	-	<1	<1	0
Uzamış tedavi sırasında HBeAg negatif olan hastalar					
Saptanamaz düzeyde HBV DNA	6(4.0)	67(5.0)	-	84(4.0)	86(3.0)
HBsAg kaybı	<1(4.0)	5(4.0)	-	<1(2.0)	0(4.0)

Değişik çalışmalarda virolojik yanıt entekavir için HBeAg pozitif hastalarda % 58-74, HBeAg negatif hastalarda % 90-94 tenofovir için ise HBeAg pozitif hastalarda % 76-83, HBeAg negatif hastalarda % 93-97 olarak bildirilmiştir(83). Woo ve ark.'nın çalışmalarında tenofovir ve entekavir ile yaptıkları çalışmada bir yıl sonunda HBeAg pozitif hastalarda, tenofovir ile virolojik yanıt % 88, HBeAg serokonversiyonu % 20, HBsAg kaybı % 5, entekavir ile virolojik yanıt % 61, HBsAg kaybı % 1 oranında saptanmıştır(89). Chang ve ark. yaptığı bir çalışmada entekavir kullanan olgularda

HBsAg kaybı 48 haftanın sonunda % 2 bulunmuştur (87).Bizim çalışmamızda bir yıl sonunda entekavir kullanan hastalarda HBsAg serokonversiyonu gelişmemiştir. Literatür verileri gözden geçirildiğinde Kuzu ve ark. adefovir ve tenofovir tedavisi alan gruplar üzerinde yaptıkları çalışmada HBeAg pozitifliğinin virolojik yanıt üzerinde olumsuz etkilerinin bulunduğunu bildirmişler; bu etkiyi de tedavi başlangıç aşamasındaki viral yükün yüksekliğine bağlamışlardır. Servoss ve ark. da HBeAg pozitifliğinin muhtemel başlangıç viral yükün yüksekliğine bağlı olarak virolojik yanıtta düşük oranlar bildirmişlerdir(90,91). Bizim verilerimiz de literatür verileri ile uyumlu olarak HBeAg pozitif hasta grubunda virolojik yanıt oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuca gerekçe gösterilen HBV DNA düzeyi - HBeAg pozitifliği ilişkisi bizim hastalarımızda da gözlenmiştir.

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir kullanan hastaların beşinci yıl virolojik yanıt oranları iki grupta benzer ve birinci yıl yanıt oranlarından yüksekti. Oral antivirallerle tedavide tedavi süresi uzadıkça yanıt oranlarının yükseldiği bilinmektedir. Marcellin ve ark.'nın yaptığı çalışmada tenofovir kullanan hastaların beş yıllık tedavi sonuçları; virolojik yanıt, HBeAg pozitif hastalarda % 97, HBeAg negatif hastalarda % 99, HBeAg serokonversiyonu % 40 olup bizim sonuçlarımızla oldukça benzer saptanmıştır(92). Literatürde entekavir ile yapılan beş yıllık çalışma sonunda HBeAg serokonversiyonu % 23, HBsAg kaybı % 1.4 olarak saptanmıştır(93).

HBV DNA negatifliğinin elde edilmesi için geçen ortalama süre, lamivudin ve telbivudin grubunda daha kısa bulunmuştur. SUT protokollerine göre düşük viral yüklü ($HBV\ DNA \leq 10^7$ kopya/ml) hastalarda tedaviye lamivudin veya telbivudin ile başlanması bu grup hastalarda daha kısa sürede virolojik yanıt alınmasını açıklayabilir.

Tedavi süreleri açısından karşılaştırıldığında lamivudin ve telbivudin'in kullanım süresi daha kısa idi. SUT önerileri doğrultusunda tedavinin 24. haftasında $HBV\ DNA \geq 50$ IU/ml (300 kopya/ml) olan hastalarda diğer daha potent antiviraller olan entekavir veya tenofovir'e geçilebilmesi bu hastaların bir kısmında tedavi değişikliğine neden olmuştu. Bir kısım hastada da virolojik kırılma nedeni ile tedavi değişikliği yapılmıştı.

Kronik hepatit B hastalarında tedavi başarısızlığının önemli bir nedeni tedaviye uyumsuzluk; bir diğer neden antiviral dirençtir. Uyumsuzluğun da en önemli nedeni bilgi eksikliğidir. Güner ve ark. çalışmalarında HBV ile enfekte hastaların hastalık hakkındaki bilgilerinin eğitim düzeylerine bakılmaksızın yetersiz olduğu, konu hakkında bilgilendirme çalışmalarına ağırlık verilmesi gerektiği ve bu konunun

hastaların tedavi, takibi, sosyal hayatlarındaki olumsuzluklarla başa çıkmaları için son derece önemli olduğunu saptamışlardır(94). Antiviral direnç özellikle uzun yıllar kullanılmış olması nedeni ile lamivudin için oldukça iyi bilinmektedir. Beş yıllık kullanım sonrasında %70'lere kadar ulaşmaktadır. Bir çalışmada lamivudin monoterapisi ile HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt 6. ve 12. ayda % 68 saptanmışken 18. ayda % 52'ye düşmüştür. Virolojik yanıtı kaybolan bütün hastalarda antiviral direnç (YMDD mutasyonu) tespit edilmiştir(95).

Çalışmamızın virolojik kırılma ile ilgili verilerinin sağlıklı olmadığı gözlemlendi. Bu hastaların bir kısmında tedavi uyumsuzluğu saptandı ancak antiviral direnç araştırması yapılamamış olduğundan virolojik kırılma gözlenen diğer hastalarda kırılma nedeninin antiviral direnç mi yoksa bu hastaların da en azından bir kısmında açığa çıkarılamamış bir tedavi uyumsuzluğunun mu etken olduğu ortaya konamamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; birinci yıl sonu virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 52.2, % 100, % 71.1 ve % 75.4 olarak tespit edildi. Hastaların tümünde ALT normal sınırlarda saptandı. HBeAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin kullanan grupta saptanmamış olup entekavir ve tenofovir kullanan grupta % 18,4 ve % 30,7 bulundu. HBsAg serokonversiyonu lamivudin, telbivudin ve entekavir kullanan gruplarda gözlenmedi; tenofovir grubunda % 1.3 bulundu.

HBeAg pozitif hastalarda entekavir için virolojik yanıt ve HBeAg serokonversiyonu sırasıyla % 50 ve % 19.4 bulunurken aynı oranlar tenofovir için % 62.5 ve % 33.4 idi. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu gözlenmedi.

HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt entekavir ve tenofovir için sırasıyla % 87.2 ve % 82.2 bulundu. HBsAg serokonversiyonu entekavir ile gözlenmezken tenofovir ile % 2.2 saptandı.

Beş yıllık tedavi sonuçları değerlendirilebilen 40 hastanın yarısı entekavir, yarısı tenofovir kullanmıştı. Virolojik yanıt ve HBsAg serokonversiyonu entekavir için sırasıyla % 90 ve % 5; tenofovir için % 95 ve % 10 saptandı. Biyokimyasal yanıtın tüm hastalarda devam ettiği gözlemlendi.

HBeAg pozitif hastalarda entekavir için virolojik yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg serokonversiyonu sırasıyla %75, % 62.5 ve %12.5 bulundu. Bu oranlar tenofovir için % 83.3, % 33.3, % 0.0 idi. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt ve HBsAg serokonversiyonu entekavir için % 100 ve % 0.0; tenofovir için %100 ve %14.2 bulundu.

Güncel rehberlerde önerilen seçkin ilaçlar olan entekavir ve tenofovir klinik yanıt oranları açısından birbirine benzer oranda bulunmuştur. Telbivudin yüksek düzeyde başarı ile ilişkili olsa da gerek vaka sayısının azlığı gerekse sadece viral yükü düşük hastalarda kullanılmış olması değerlendirilmesini kısıtlayan faktörlerdir.

Tedaviye uyumsuzluk tedavi yanıtını etkileyen ciddi bir problem gibi görünmektedir. Bu açıdan eğitimin önemi vurgulanmalıdır. Antiviral direnç araştırılması da rutin uygulamaya girmelidir.

KAYNAKLAR

1. Köksal İ,Leblebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar:2009: 11-24
2. Altuğlu I, Sayiner AA, Erensoy S,Zeytinlioğlu A,Bilgiç A,Diagnosis of human immündeficiency virüs type 1 and 2 in a Turkish blood donor population. Int J Infect Dis 1998;2(4):202-4
3. Sirmatel F,Güleç N,Baydar İ,Karaoğlu İ,Gaziantep bölgesinde HBV antijen ve antikor taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre kitabı. İstanbul;1996: 17
4. Köksal İ,Leblebicioğlu H,Kronik Hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar:2009: 98-103
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009;50: 227–42.
6. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25:Suppl 1: 3-8.
7. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107 [PMID:14996343 DOI: 10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x].
8. Serter D. Virüs Riketsia ve Klamidya Hastalıkları 1. baskı İstanbul: Hepatit virusleri ve viral hepatitler:1997:12:182-195
9. A.W. Topçu, D. Söyletir; Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: 3. baskı, İstanbul: Hepatit virusları:2008:147.2:1882-1901
10. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B.Lancet 2003; 362: 2089-9)
11. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. K Kılıçturgay (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 76-7.
12. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. J Viral Hepatit 1999; 6: 6-15
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45: 507-39. [Erratum, Hepatology 2007;45: 1347

14. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;**37**: 1309-1319 [PMID: 12774009 DOI:10.1053/jhep.2003.50208]
15. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler viyolojisi. *Viral Hepatit 2007*. Ed: Tekeli E, Balık İ, Tabak F. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul, 2007; 96-107
16. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virüs genotypes. *World J. Gastroenterol* 2007;**13**: 14-21
17. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; **118**: 83-103
18. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M, Hepatitis B virus Replication. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B virus*, London: International Medical pres; 2002;43- 53
19. Jeong JK, Yoon GS, Ryu WS, Evidence that 5'-end cap structure is essential for encapsidation of hepatitis B virus pregenomic RNA. *J. Virol* 2000;**74**(12):5502-8
20. Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis *World J. Gastroenterol* 2007;**13**: 65-73
21. In: Mandell, Bennet & Dolin: *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6. Edisyon
22. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virüs infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2**(2): 87-106
23. Cao GW (2009) Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J Gastroenterol* **15**: 5761–5769
24. Leblebicioğlu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; **10**: 537-541
25. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and moleküler epidemiology of the hepatitis B virüs as reflected by sequence variability of the S-gene, *intervirology* 1995;**38**(1-2):24-34
26. Şentürker Gültaş N, Abacıoğlu YH. S-gene sequense and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *Infection* 2004; **32**:344-9

27. Lai CL. Discovery and classification. In: Lai CL, Locarnini S. Hepatitis B virus, London: International Medical Press; 2002:1-8
28. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (edt). Viral Hepatit 2003:121-128
29. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de Yaşa ve Cinsiyete Göre HAV, HBV ve HCV Seropozitiflik Sonuçları. Viral Hepatit B Derg 2003; 8. 160-165
30. Özdemir D, Kurt H. HBV enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatit 2005. 1. Baskı. Orhan matbaası. 2007:108-117
31. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (edt). Viral Hepatit 2003:121-128
32. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis, Mandell GL, Bennett JE, Doline R (eds). Principles and Practice of infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441
33. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373:582-592
34. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbation and remissions in chronic HBV infection. Viral Hepatitis Rev 1997; 3: 143-154
35. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: , Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994 p.1458-1478.
36. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007. 1. baskı 2007: 118-122
37. Akçam Z. Hepatit B Virus Enfeksiyonu, 2003, sted, 12:6:213
38. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J. Hepatology 2007; 46:160-70
39. Pungpapong S, Kim W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 967-975"
40. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Infect Dis Clin N Am 2006; 20: 47-61
41. Simpson PR, Yu XH, Redza ZM, Anson JG, Chan SH, Lin Y. Quantitation of hepatitis B virus DNA using competitive PCR and scintillation proximity assay. J Virol Methods 1997; 69: 197-208

42. Matsumoto C, Nishioka K, Oguchi T et al. Detection and quantitation of HBV DNA by semi-nested PCR in donated blood: comparison with HBV serological markers. *J Virol Methods* 1997; 66: 61–69
43. Nitsuma H, Ishii M, Mivra M, Kabayasi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia by PCR accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 119-23
44. Piccini & Nilsson: *The Osler Medical Handbook*, 2. Edisyon
45. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203-207
46. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
47. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (6-7): 436-450
48. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 Suppl 1 : S7-12
49. 3. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, VHSD, 2011, Ankara
50. Santantonio T.A, Fasano M, Chronic hepatitis B: Advances in treatment; *World J Hepatol* 2014 May 27; 6(5): 284-292
51. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129
52. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250
53. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S; Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler; Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008; 585-591
54. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359
55. Dienstag, JL, Schiff, ER, Wright, TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256
56. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562–568

57. Hayden FG: Antiviral drugs(Other Than Antiretrovirals).In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds).Principles and Practice of infectious Diseases. New York: Elsevier, Churcill Livingstone;2005:514-551
58. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and retakeover by wild type after cessation of therapy. Hepatology 1998; 27: 1711-16
59. Si Ahmed N, Tavan D, Pichoud C et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 32: 1078-1088
60. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. Clin Liver Dis 2007;11: 869–892
61. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F et al. Rapid detection of lamivudineresistant hepatitis B virus polymerase gene variants. J Virol Methods 1999; 83: 181-187
62. Sönmez E. Antiviral direnç monitorizasyonu ve klinik yararı. Klimik Dergisi 2001; 14: 66-70.
63. A.W. Topçu, D. Söyletir; Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: 3. baskı, İstanbul:2008;Antiviral ilaçlar:18: 399-423
64. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003;37: 944-950
65. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in humanimmunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon alpha and lamivudine therapy have failed. J Infect Dis 2002;186:1844-1847
66. Peters MG, Andersen J, Lynch P et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virusand HIV infection: ACTG A5127. HEPATOLOGY 2006; 44: 1110-1116
67. Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık) Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds.) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009: 134-150
68. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010; 8: 1079-1092.

69. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2009; 3: 661-662
70. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Drugs* 2009; 18: 1655-66
71. Yamazhan T, kronik hepatit b tedavisinde güncel durum; *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):234-237
72. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa- 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123
73. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian- Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2: 263-283
74. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15):1521-1531
75. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31 (1): 207-210
76. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9 (5):679-693
77. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46 (1): 254-265
78. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States:2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 1345-61
79. Lampertico P, Vigano M, Manenti E et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42 (6): 1414-1419
80. Colle I, Adler M, Brenard R et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70 (4): 389-420

81. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (6): 855-859. chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (6): 855-859.
82. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42
83. Başarır İ, İlikhan S, Harmandar F, Soyaltın U E, Aydemir S, Üstündağ Y; Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi: akademik gastroenteroloji dergisi, 2013; 12(2):58-65
84. Güzelbulut F, Ovünç AO, Çetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 477-80.
85. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Globe Study Group, Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20; 357(25):2576-88
86. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–185)
87. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354(10):1001–1010.
88. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2011; 8:275
89. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analysis *Gastroenterology* 2010; 139: 1218-29.
90. Kuzu F, Müderrisoğlu C, Ceylan B ve ark. Adefovir ve Tenofovir Kullanan Kronik Hepatit B'li Olgularda Tedaviye Yanıtı Belirleyen Değişkenlerin İncelenmesi; *İstanbul Tıp Derg - Istanbul Med J* 2011; 12(1):11-18
91. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61
92. Marcellin P, Gane E, Buti M et al. *The Lancet*, 2012; 468-475
93. Tang C-M, Yau T O, Yu J; Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20(20): 6262-6278

94. Güner R, Kaya Kalem A, Hasanoğlu İ ve ark. Hepatit B Virüsü ile Enfekte Hastaların Hastalık Hakkında Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi; Viral hepatitis Journal 2012; 18
95. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 32(4 Pt 1):847-51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

ADV: Adefovir

AFP: Alfa fetoprotein

ALT : Alanin aminotransferaz

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi

AST: Aspartat aminotransferaz

cccDNA: Kovalent bağlı sirküler DNA

EASL: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği Rehberi

ETV: Entekavir

FDA: Food and Drug Administration

HAI : Histolojik aktivite indeksi

HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni

HBcAg: Çekirdek antijeni

HBeAg: e antijeni

HBV : Hepatit B virüsü

HBV-DNA : Hepatit B virusu DNA'sı

HCV : Hepatit C virüsü

HCC : Hepatoselüler karsinom

HDV : Hepatit D virüsü

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HSK: Hepatoselüler kanser

INF α : İnterferon alfa

IU : International Unit

KHB:Kronik hepatit B

L : Litre

LHBs Ag : Büyük hepatit B yüzey antijeni

LAM : Lamivudin

LdT: Telbivudin

mL : Mililitre

nm : Nanometre

NÜS: Normalin üst sınırı

PCR : Polimerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

PEG INF: Pegile interferon

PgRNA: pregenomik RNA

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

VHSD: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

YMDD : Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekiller Dizini	Sayfa No
Şekil 1. HBV virusunun şematik yapısı	9
Şekil 2. HBV'nin yaşam ve replikasyon döngüsü	11
Şekil 3. Kronik HBV enfeksiyonunda tanısal belirteçler	17
Şekil 4. Tedavide kullanılan ilaçlar	20
Şekil 5. Tedavide kullanılan antivirallerin gruplara dağılımı	36
Şekil 6. 4 grup antiviral için bir yıllık ALT düzeyleri	39
Şekil 7. Birinci yıl virolojik yanıt oranları	39
Şekil 8. Birinci yıl HBeAg serokonversiyonu	40
Şekil 9. Birinci yıl HBsAg serokonversiyonu	40
Şekil 10. Entekavir ve tenofovir için beş yıllık ALT düzeyleri	43
Şekil 11. Beşinci yıl virolojik yanıt oranları	43
Şekil 12. Beş yıllık HBeAg serokonversiyonu	44
Şekil 13. Beş yıllık HBsAg serokonversiyonu	44
Şekil 14. Virolojik kırılma	46

Tablolar Dizini	Sayfa No
Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları ve özellikleri	16
Tablo 2. Uluslararası güncel rehberlerin önerileri	20
Tablo 3. Tedavi yanıtı tanımlamaları	25
Tablo 4. Direnç tanımları	27
Tablo 5. Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı	38
Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri	34
Tablo 7. Tedavi öncesi ALT ve HBV DNA ile karaciğer biyopsisi arasındaki ilişki	35
Tablo 8. Hastaların demografik bilgileri	36
Tablo 9. Hastaların gruplara göre tedavi öncesi verileri	37
Tablo 10. Hastaların gruplara göre tedavi sonrası birinci yıl verileri	38
Tablo 11. HBV DNA negatifleşmesi için geçen süre	41
Tablo 12. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların tedavi öncesi değerleri	41
Tablo 13. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların birinci yıl tedavi verileri	42
Tablo 14. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların beş yıllık tedavi yanıtları	45
Tablo 15. HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda tedavi yanıtı	50