



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HBeAg POZİTİF VE NEGATİF KRONİK AKTİF
HEPATİT B HASTALARINDA LAMİVUDİN, ENTAKAVİR
VE TENOFOVİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ÖZKAN TEKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. ORHAN SEZGİN

MERSİN – 2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HBeAg POZİTİF VE NEGATİF KRONİK AKTİF
HEPATİT B HASTALARINDA LAMİVUDİN, ENTAKAVİR
VE TENOFOVİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ÖZKAN TEKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. ORHAN SEZGİN

MERSİN – 2013

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım, başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Orhan Sezgin' e olmak üzere bütün hocalarıma, eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan eşim Özlem Tekin' e,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Özkan Tekin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Hepatitler	9
2.2. Hepatit B Virüsü	9
2.2.1. Tarihçe	9
2.2.2. Viroloji	10
2.2.3. Epidemiyoloji	12
2.2.4. Bulaşma Yolları	15
2.2.4.1. Perinatal Bulaş	15
2.2.4.2. Horizontal Bulaş	15
2.2.4.3. Cinsel Bulaş	16
2.2.4.4. Perkütan Bulaş	16
2.2.5. Kronik B Hepatitinin (KBH) Doğal Seyri	16
2.2.5.1. İmmün Tolerans Fazı	19
2.2.5.2. İmmün Klirens Fazı	19
2.2.5.3. İmmün Kontrol Fazı	20
2.2.5.4. Reaktivasyon Fazı	21
2.2.5.5. HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyri Etkileyen Faktörler	21
2.2.6. Klinik Özellikler	22
2.2.6.1. Akut B Hepatiti Belirti, Bulgular ve Tedavi	22
2.2.6.2. KBH Enfeksiyonun Klinik Belirti ve Bulgular	23
2.2.6.3. Ekstrahepatik Bulgular	23
2.2.7. HBV Antijen ve Antikorları	23
2.2.7.1. HBsAg ve AntiHBs	23
2.2.7.2. HBcAg ve AntiHBc	24
2.2.7.3. HBeAg ve AntiHBe	24
2.2.8. Tanı	25

2.2.8.1. Serolojik ve Moleküler Tanı Yöntemleri	25
2.2.9. KBH Seyri Sırasında Kullanılan Tanımlamalar	29
2.2.10.Tedavi	29
2.2.10.1.Tedavide kullanılan ilaçlar	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri	41
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	41
3.3. Tedavi sonuçlarını değerlendirme kriterleri	42
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Çalışma Grubu	43
4.2. Lamivudin Grubu	43
4.3. Entakavir Grubu	52
4.4. Tenofovir Grubu	61
4.5. Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir Gruplarının Karşılaştırılması	71
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
KAYNAKLAR	88
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	96
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	98
TABLolar DİZİNİ	102

ÖZET

HBeAg Pozitif ve Negatif Kronik Aktif Hepatit B Hastalarında Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Tekin Ö. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi, Mersin 2013. Çalışmamızda lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin etkinliklerini ayrı ayrı değerlendirip kendi aralarında karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Hepatoloji polikliniğinde Ekim 2001 ve Ocak 2012 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılan kronik aktif hepatit B hastalarının verilerini retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya naiv lamivudin alan 185, naiv entakavir alan 111 ve naiv tenofovir alan 53 hasta aldık. Bu hastaları HBeAg (+) ve (-) olmalarına göre ayırdık, bazal karakteristiklerini, bazal ve tedavi sırasındaki 3. 6., 12., 18. ve 24. aylardaki ALT, AST, HBV DNA ortalamalarını (virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarını), 24. ayın sonunda serolojik yanıt oranlarını hesapladık ve karşılaştırma yaptık. Lamivudin, entakavir ve tenofovir alan hasta grupları karşılaştırıldığında; HBeAg (+) hastalarda virolojik yanıt oranları sınır 80iu/ml alındığında 6. ayda lamivudin grubunda entakavir grubuna göre daha yüksek olup diğer aylarda farklılık kayboluyordu. HBeAg (-) hastalarda virolojik yanıt oranları sınır 80iu/ml alındığında 6. ayda entakavir grubunda lamivudin grubuna göre daha yüksek olup diğer aylarda farklılık saptanmadı. Hem HBeAg (+) hastalarda hem de HBeAg (-) hastalarda hiçbir ayda gruplar arasında biyokimyasal yanıt oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 24. ayın sonunda HBeAg serokonversiyon oranı açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Kronik B Hepatiti hastalarında en çok kullanılan tedavi ajanlarından lamivudin, entakavir ve tenofovir arasında tedavilerin 24. ayının sonunda hem HBeAg (+) hastalarda hem de HBeAg (-) hastalarda virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Lamivudin, Entakavir, Tenofovir

ABSTRACT

Comparison of the efficacy of Lamivudin, Entecavir and Tenofovir in the treatment of HBeAg (+) and (-) Chronic Active Hepatitis B. Tekin Ö, Mersin University Faculty of Medicine, Internal Medicine, Thesis, Mersin 2013. This study aimed to evaluate the efficacy of lamivudine, entecavir and tenofovir separately and compare these three drugs' efficacy. We retrospectively screen data of patients that were diagnosed, treated and followed in outpatient hepatology clinic of Mersin University, Faculty of Medicine, from October 2001 to January 2012. We include total of 349 patients who had not previously received a nucleos(t)ide analogue, of these 185 patients received lamivudine, 111 patients received entecavir and 53 patients received tenofovir. We separate patients according to their HBeAg status, then analysed basal characteristics, means of ALT, AST and HBV DNA at basal 3., 6., 12., 18. and 24. months of treatment. We also calculate virologic and biochemical response rates at 6., 12., 18. and 24. months of treatment, and serologic response rates at the end of two years of treatment, then we compared these results. When we compare lamivudine, entecavir and tenofovir groups in HBeAg (+) patients at the 6th month of treatment virologic response rate in lamivudine group was higher than that of entecavir group, at 12th 18th and 24th months of treatment there was no significant difference between three groups. In HBeAg (-) patients at the 6th month of treatment virologic response rate in entecavir group was higher than that of lamivudine group, at 12th 18th and 24th months of treatment there was no significant difference between three groups. Neither in the HBeAg (+) patients nor in the HBeAg (-) patients there was no significant difference between biochemical response rates of lamivudine, entecavir and tenofovir groups. At the end of 24th month of treatment there was no significant difference between HBeAg seroconversion rates of three groups. At the end of 24th month of lamivudine, entecavir and tenofovir (the most commonly used drugs in treatment of chronic hepatitis B) treatment there was no significant difference in terms of virologic, biochemical and serologic response neither in HBeAg (+) nor in HBeAg (-) patients.

Key Words : Chronic Hepatitis B, Lamivudine, Entecavir, Tenofovir

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) günümüze dek bilinen en küçük DNA-içeren zarflı hayvan virüs ailesi olan Hepadnaviridea ailesinin bir üyesidir.¹

HBV akut hepatitten (fulminan hepatite bağlı yetmezlik dahil) kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar bir dizi karaciğer hastalığına neden olur.² Hepatit B hastalığının doğal seyri karmaşık olup akut bir hastalık olarak başlayıp zamanla kronik bir duruma dönüşebilmektedir. Akut hepatit B birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda kişi iyileşebilir. Kronik hepatit B ise ciddi karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu süren bir hastalıktır.

Hepatit B'nin dünyada yaygınlığı hepatit C'nin iki katı HIV'in yedi katı olarak bildirilmektedir.³ Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde geçirilmiş ya da halen enfekte olduğunu gösteren serolojik göstergeler bulunmaktadır.⁴ Dünya çapında yaklaşık olarak 350000000 kişinin kronik hepatit B hastası olduğu tahmin edilmekte, bunun sonucu olarak her yıl 600000 kişi siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Kronik hepatit B'ye bağlı son evre karaciğer yetmezliği gelişen bir grup hastada da karaciğer nakli ihtiyacı gelişmektedir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarına bağlı karaciğer nakillerinin, bütün karaciğer nakillerinin yaklaşık % 5-10 kadarını oluşturduğu tahmin edilmektedir.⁵

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.³ ECDC' nin Eylül 2010'da hepatit B'ye ilişkin teknik raporunda Türkiye'de genel popülasyonda hepatit B prevalansı bölgelere göre % 2-8 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı % 64, hepatosellüler karsinom vakalarında HBsAg prevalansı ise % 54 olarak bildirilmiştir.⁶ Orta doğu ve Akdeniz ülkelerinde horizontal geçişin en sık rastlanan geçiş yolu olduğu kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonunun vertikal geçiş durumunda daha fazla kronikleşme eğilimi gösterdiği de bilinmektedir. Ülkemizde de horizontal geçişin başlıca bulaş yolu olduğu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin muhtemelen daha az görüldüğü bildirilmektedir.³

HBV' nin dünyadaki ve Türkiye' deki sosyoekonomik yüküne bakıldığında tedavi gerekliliği konusunda hiç şüphe yoktur.⁴ Yüksek etkinliği olan anti-HBV terapilerinin artmasına paralel olarak ABD verileri HBV' ye bağlı karaciğer nakillerinde azalma olduğunu göstermektedir.⁷ HBV tedavisindeki amaç, HBV DNA replikasyonunu baskılayarak, nekroinflamatuvar aktiviteyi azaltarak siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini engellemektir. Tedavi başarısının klinik göstergeleri serum ALT düzeyinin normalleşmesi, histolojinin düzelmesi, HBeAg kaybı ve HBsAg kaybıdır.⁵

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır.⁸

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre, pegile interferon 2a monoterapisinde ALT normalleşmesi % 59, HBV DNA'nın istenen düzeye gerilemesi % 43, bu oranlar sırasıyla lamivudin monoterapisinde % 44 ve % 29, pegile interferon 2a ve lamivudin tedavi kombinasyonunda % 60 ve % 44 olarak saptanmıştır.⁹ HBeAg pozitif kronik aktif hepatit B hastalarında oral antiviraller ile yapılan faz 3 çalışmalarda 1 yılın sonunda adefovir monoterapisinde ALT normalleşmesi % 48-61, HBV DNA'nın negatifleşmesi % 13-21, bu oranlar sırasıyla lamivudin monoterapisinde % 41-75 ve % 36-44, entekavir monoterapisinde % 68 ve % 67, tenofovir monoterapisinde % 77 ve % 76, telbivudin monoterapisinde % 77 ve % 60 olarak saptanmıştır.¹⁰

Bu çalışmada Mersin Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Hepatoloji polikliniğinde Ekim 2001 ve Ocak 2012 yılları arasında takip edilen kronik aktif hepatit B hastalarından naiv tenofovir, naiv lamivudin ve naiv entekavir alan hastaların demografik özelliklerini, almış oldukları tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatitler

Hepatit kelimesi yunanca kökenli olup hepar (ήπαρ, karaciğer) kelimesi (kök şeklinde hepat, ήπατ-) ve iltihap anlamındaki –it eklerinden oluşmaktadır, karaciğer iltihabı anlamına gelmektedir. Akut ve ya kronik bir durum olabilmektedir. Akut hepatit nedenleri infeksiyöz (viral, bakteriyal, fungal, protozoal, parazitik vb) noninfeksiyöz (alkol, iskemik, otoimmün, ilaçlar, toksinler, hamilelik vb) olabilmektedir.¹¹

Kronik hepatit terimi en az altı ay süren çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve değişik derecelerde hepatic inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade etmektedir. Kronik hepatitler birkaç kategoride toplanmıştır. Bunlar kronik viral hepatitler, ilaçlara bağlı kronik hepatitler, otoimmün kronik hepatitler ve idiyopatik kronik hepatitlerdir. Son olarak Wilson Hastalığı gibi kalıtsal/metabolik hastalıkları olanlar ve alkolik karaciğer hasarı da kronik hepatit nedeni olabilmektedir.

Kronik hepatit nedenleri arasında viral hepatitler önemli yer tutar. Viral hepatitler arasında hepatrop olan (birincil olarak karaciğeri tutan) hepatit virüsleri ön planda yer alırlar. Her ikisi de enterik yolla bulaşan A ve E kendi kendini sınırlayıcıdır ve kronik hepatite neden olmazlar. Bunun tersine B, C ve B' nin üzerine eklenen D kronik hepatite yol açarlar.¹²

2.2. Hepatit B Virüsü

2.2.1. Tarihçe

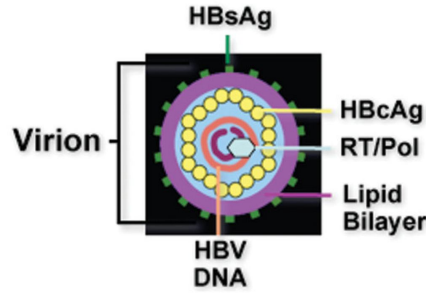
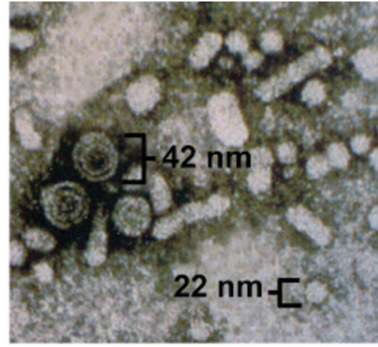
Epidemik sarılığın tarihi Babilli Talmud (MÖ 5.yy) ve Hipokrat'a (MÖ 460-375) kadar uzansa da serum hepatitinin (hepatit B) tarihi oldukça kısadır, bilinen en eski olay 1883 yılında Bremen tersane işçileri arasında ortaya çıkan salgındır. Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan veya aşılardan çeşitli risk gruplarında uzun inkübasyonlu sarılık salgınları bildirilmiştir. İkinci dünya savaşı sırasında (1939-1945) hepatit subkutan, intramuskuler, intravenöz ilaç uygulamaları yapılan kliniklerde ciddi bir sorun haline gelmiştir. 1947' de Mac Callum infeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamasını kullanmıştır, bu terimler 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Viral Hepatitler üzerine çalışan bilimsel grubu tarafından kabul edilmiştir. 1965 yılında Blumberg' in Avustralya Antijenini (HBsAg) keşfetmesi hepatit B

tanısı için spesifik serolojik bir test olanağı sağlamış, bu önemli ve yaygın enfeksiyonun tanısı ve araştırılması için bir metod sağlamıştır.¹³ Dane ve arkadaşları 1970' de HBV' nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır, infeksiyöz özellikte ve 42 nm büyüklüğündeki partiküle Dane partikülü adı verilmiş bunun dışında 22 nm' lik sferik ve 22 x 100-200 nm' lik filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda gösterilmiş. Sonraki yıllarda gelişmeler hızlanarak artmış, 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuş, 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşular kullanıma sunulmuştur.^{14,15}

2.2.2 Viroloji

HBV, şimdiye kadar bilinen en küçük DNA içeren zarflı hayvan virüsleri olan Hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir. HBV' nin en karakteristik özellikleri, tür ve doku spesifitesi (sadece insanları ve şempanzeleri enfekte etmektedir), eşsiz genomik organizasyonu ve replikasyon mekanizmasıdır. On yıllarca yapılan araştırmalara rağmen viral giriş, cccDNA minikromozom organizasyonu gibi viral yaşam döngüsünün önemli basamakları net anlaşılamamıştır.¹

HBV sekans karşılaştırmasına göre sekiz genotipe ayrılır A' dan H' ye kadar harflerle isimlendirilmişlerdir ve her biri farklı coğrafik dağılım gösterir. HBV' nin 8 genotipi içinde Türkiye' de genotip D' nin birçok çalışmada % 100 oranında bulunduğu bildirilmektedir.³ Enfekte serum, elektron mikroskopisiyle incelendiğinde 3 farklı viral partikül görülür. Bunlardan ikisi daha küçük olup biri sferik yapıda ve 20 nm çapında diğeri farklı uzunluklarda eni 22 nm olan filamentöz yapıdadır. (Şekil-1) Sferik ve filamentöz partiküllerde, hepatit B surface antijen (HBsAg) ve konak kökenli lipidler bulunmaktadır, nükleik asit içermezler bu sebeple infeksiyöz değildirler.¹⁶



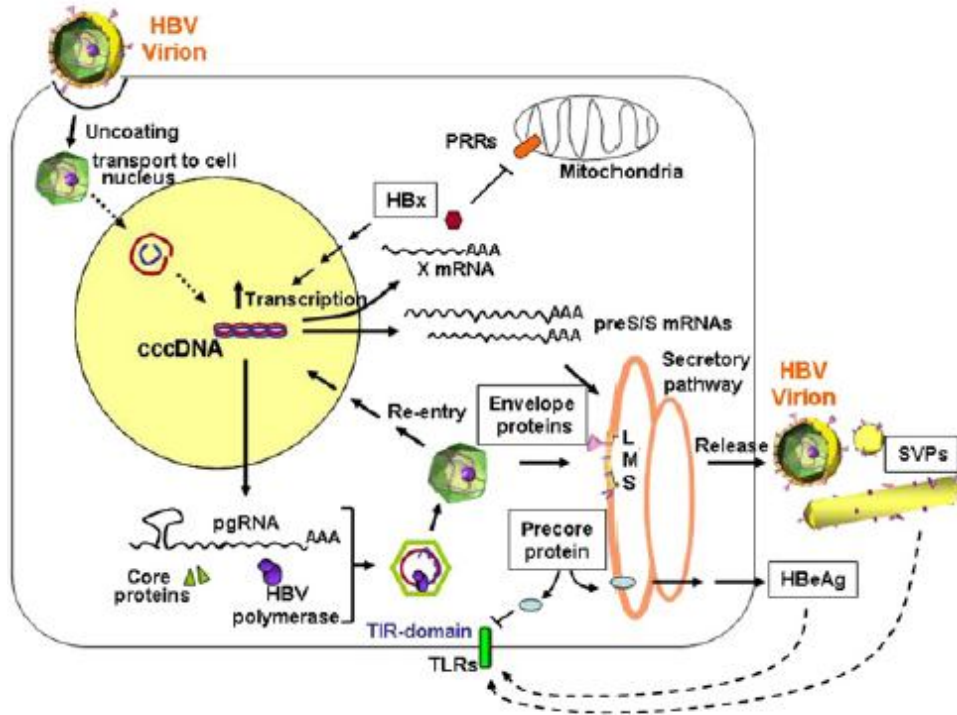
Şekil-1: Hepatit B Virüsü partikülleri, 2 nolu kaynaktan alınmıştır.

İnfeksiyöz partikül (Dane partikülü) 42nm çapında çift kabuklu sferik yapıda olup, virüs tarafından kodlanan polimeraz ve viral DNA genom ile kompleks oluşturmuş hepatit B core antijenden (HBcAg) oluşan iç nükleokapsidi saran ve içinde HBsAg barındıran lipid zarftan oluşur. HBV genomu yaklaşık 3,2 kb olan kısmen çift sarmallı sirküler DNA' dan meydana gelir. Viral polimeraz negatif sarmalın 5' ucuna kovalent olarak bağlanmıştır.¹⁷

Viral genomda 4 önemli gen bulunmaktadır. (S,C,P ve X genleri) S geni viral yüzey zarf proteinlerini (HBsAg) kodlar, yapısal ve fonksiyonel olarak preS1, preS2 ve S bölgelerine ayrılır. C geni translasyonun core ve ya precore bölgesinden başlama durumuna göre sırasıyla viral nükleokapsid HBcAg ve ya hepatit e antijenini (HBeAg) kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücrelerinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg' i kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve enfektivitenin göstergesidir, viral replikasyon için gerekli değildir, fonksiyonu net olmamakla beraber immüntoleran fonksiyonu olabileceği öne sürülmüştür. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.^{1,18} P geni polimeraz proteinini kodlar, polimeraz proteini, enkapsidasyon ve negatif uçlu sarmalın sentezinin başlatılmasından sorumlu bölge, reverse transkriptaz bölgesi ve

ribonükleaz H bölgesi olmak üzere fonksiyonel olarak 3 bölgeye ayrılır. X geni, sinyal transdüksiyonu, transkripsiyonel aktivasyon ve DNA onarımı gibi çok sayıda fonksiyonu olan HBxAg' i kodlar.¹⁹

HBV enfeksiyonunun ilk fazı, olgun virionların konak hücre membranına bağlanması aşamasıdır, bu bağlanma muhtemelen yüzey proteininin pre S bölgesi aracılığıyla olmaktadır. Daha sonra viral demontaj ve viral genomun nükleusa transportasyonu gerçekleşir. Nükleusa girildikten sonra virüs genomunun tek sarmallı bölgesi viral polimeraz tarafından doldurulur ve tamamen çift sarmala döner, cccDNA (minikromozom) formuna döner. HBV-DNA' sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA' sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur.² (Şekil-2)



Şekil-2: HBV'nin Viral Replikasyon Siklusu, 1 nolu kaynaktan alınmıştır.

2.2.3. Epidemiyoloji

HBV Dünya' da ve ülkemizde en yaygın kronik hepatit nedenidir.²⁰ Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde geçirilmiş ya da halen enfekte olduğunu

gösteren serolojik göstergeler bulunmaktadır.⁴ Dünya çapında yaklaşık olarak 350000000 kişinin kronik hepatit B hastası olduğu tahmin edilmekte, bunun sonucu olarak her yıl 600000 kişi siroz ve hepatosellüler kanser nedeniyle yaşamını yitirmektedir.⁵

HBV enfeksiyonunun global prevalansı üç ayrı coğrafik bölgeye ayrılabilir, yüksek prevalans bölgeleri (> % 8), orta prevalans bölgeleri (% 2-8) ve düşük prevalans bölgeleri (< % 2). Prevalansın en yüksek olduğu bölgeler: Afrika'nın sahra altı bölgeleri, Asya'nın çoğu, Güney Pasifik ada bölgesi, Kuzey kutup bölgesi ve batı alaska, grönland, Kanada'nın baffin takımadaları dahil kutup bölgesi altı bölgeler, orta prevalans bölgeleri Akdeniz bölgesinin çoğu, güney Avrupa, kuzey Afrika, Rusya dahil doğu Avrupa, Orta Doğu, Hindistan ve güney Amerika'nın bazı bölgeleri, düşük endemisite bölgeleri ise Birleşmiş Milletler ve Batı Avrupa'dır.²¹ (Şekil-3)



Şekil-3: Kronik Hepatit B Virüs enfeksiyonunun coğrafik dağılımı, 22 nolu kaynaktan alınmıştır.

A' dan H' ye kadar HBV' nin 8 genotipi vardır. HBV' nin 8 genotipi içinde Türkiye' de genotip D birçok çalışmada %100 oranında bulunmuştur.²³ Birçok uzman HBV genotiplerinin hastalığın sonucunu etkilediğine inanmakla beraber elle tutulur kanıt yoktur, bu yüzden hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulacak ya da kullanılacak bir faktör değildir. HBV genotipleri coğrafik dağılım ve hastalık ilişkileri bakımından farklılık gösterirler.²¹ (Tablo-1)

Tablo-1: HBV Genotiplerinin coğrafik dağılımı ve hastalıkla ilişkileri, 21 nolu kaynaktan alınmıştır.

Table 3 Genotypes of HBV and Clinical Outcomes

Genotype	Geographic Location	Clinical Associations
A	Northern Europe (Ae), Africa (Aa)	Response to interferon: A better than D Aa associated with HCC in young adults
B	Asia, Japan (Bj), China (Ba)	HBeAg seroconversion: at younger age in B than in C Liver disease: more severe in Ba than in Bj Bj responds to treatment better than Ba
C	Asia	Liver disease: more severe in C than in B
D	Southern Europe, Russia, Middle East, India	Risk of anti-e-positive chronic hepatitis B and cirrhosis: higher in D than in A
E	Central Africa	Unknown
F	New World: South and Central America	Unknown
G	To be determined	Unknown
H	New World: Central America	Unknown

HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma.

Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.³ ECDC' nin Eylül 2010' da hepatit B' ye ilişkin teknik raporunda Türkiye' de genel popülasyonda hepatit B prevalansı bölgelere göre % 2-8 arasında bildirilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg prevalansı % 64, hepatoselüler karsinom vakalarında HBsAg prevalansı ise % 54 olarak bildirilmiştir.⁶ Hepatit B' nin yaygınlığı ülkemizde değişik yörelerde değişik oranlarda karşımıza çıkmakta, kabaca batıdan doğuya doğru gidildikçe prevalansının arttığı görülmektedir.^{24,25} Ancak yine de yöresel farklılıkların daha ağır bastığı HBsAg pozitifliğinin Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum' da en yüksek oranlarda bulunması ile anlaşılmaktadır. Yüksek endemisite bölgesi hiç kuşkusuz % 10' lara varan HBsAg oranıyla Diyarbakır bölgesidir.²⁴ Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla % 40,4, % 16,7 ve % 4 oranında bulunmuştur. Bununla birlikte ülkemizin bir çok yerinde hijyen koşullarından dolayı horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur.^{26,27} Ülkemizde perinatal bulaşın en azından Bursa ve Ankara' da yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi çok önemli olmadığı düşünülmektedir. Kan donör çalışmaları ülkemizde HBsAg pozitifliğinin yıllar içinde azaldığını göstermektedir. (% 5,2' den % 2,97' ye) Bu azalmanın donör tarama

programlarının iyileştirilmesi aşılama ve ya belki de daha önemlisi 1986' dan itibaren tek kullanımlık tıbbi malzeme kullanımı ve artan toplum bilinciyle oluştuğu düşünülebilir.^{20,24}

2.2.4. Bulaşma yolları:

Hepatit B' nin inkübasyon periyodu 45 ile 160 gün arasında değişir. (ortalama 120 gün) HBV enfekte kan ve ya diğer vücut sıvılarına perkutan ve ya mukozal maruziyet sonucu bulaşır.^{28,29} HBsAg birçok vücut sıvısında gösterilmesine rağmen sadece serum, semen ve tükürüğün bulaştırıcılık özelliği olduğu gösterilmiştir.^{30,31} HBeAg' nin serumda bulunması daha yüksek HBV titreleri ve daha yüksek infektiviteyi göstermektedir.²⁹ HBV transmisyonu insan temasının çeşitli formlarıyla olmaktadır: perinatal/anneden çocuğa; aile içi (nonseksüel); seksüel; iğne paylaşımı; ve mesleki/sağlıkla ilişkili. Kronik HBV enfeksiyonu olan insanlar, transmisyonda majör rezervuar olmakla beraber, HBsAg pozitif olan herhangi birisi, aile içi ve cinsel temasta bulunduğu kişilere bulaştırabilir. HBV çevresel yüzeyler üzerinde en az 7 gün boyunca stabil ve enfeksiyöz olarak kalabilmektedir, transmisyon kontamine yüzey ve objelerle indirek olarak olabilmektedir.²⁸

2.2.4.1. Perinatal bulaş:

Doğum sırasında enfekte bir kadından çocuğuna transmisyon tüm dünyada HBV' nin en sık bulaş yollarından biridir. Perinatal transmisyon en sık doğum sırasında olmaktadır, rahim içi transmisyon mümkündür ancak nadirdir, perinatal transmisyonların %2' sinden sorumludur.³² HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş % 70-90 iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran % 5-20' dir.³³ Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir, teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez.²⁶

2.2.4.2. Horizontal bulaş:

Enfekte kişilerle uzun süre ve sık temas sonucu da bulaş olabilmektedir. Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bu bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır, tam olarak nasıl olduğu bilinmese de enfekte kişilerden gelen gözle görülmeyen kan ve ya vücut sıvılarının, ciltteki sıyrık, aşınmış yerler, diğer lezyonlar ve ya mukozal yüzeylerle teması sonucu olduğu hipotezi vardır.²⁸ Ülkemizde en

yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır.³⁴ Ülkemizde havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmemesi, yaygın öpüşme alışkanlığı olması horizontal bulaşın daha çok olmasında rol almaktadır.³⁵

2.2.4.3. Cinsel bulaş:

HBV cinsel temasla etkin bir şekilde bulaşır.³⁶ Kronik HBV hastalarının cinsel partnerlerinde HBV seroprevalansı hem genel popülasyona göre hem de diğer ev halkına göre daha yüksek saptanmıştır.³⁷ Erkek homoseksüeller arasında hastalık hızı ve HBV seroprevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir.³⁸

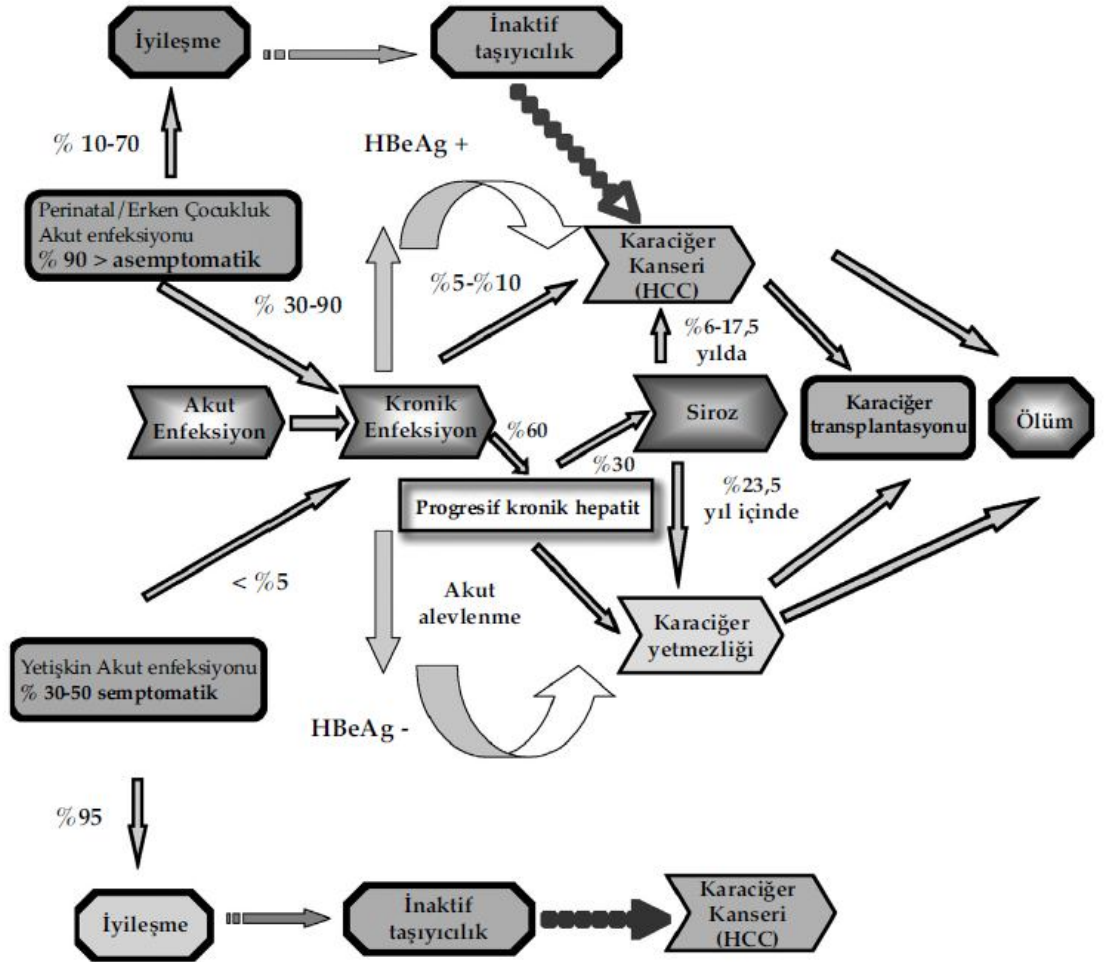
2.2.4.4. Perkütan bulaş:

Kan ve kan ürünleri, tedavi amaçlı kullanılan kontamine malzemeler, sağlıkla ilgili işlemler, damar içi kullanılan illegal uyuşturucu maddeler, hastane çalışanlarının vücuduna batan iğneler ve diğer keskin malzemeler yoluyla olan bulaş şeklidir. Dövme ve akapunktur yaptırılarda da bu yolla bulaş görülmektedir.²⁹ Hastalardan sağlık çalışanlarına bulaş aşı bulunmadan önceki dönemlerde sık olup aşı öncesi dönemde birleşmiş milletlerde yılda 12000 sağlık çalışanı bu şekilde enfekte olmaktadır.²⁸ İğne batması sonucu olan inokulasyonda enfekte sıvı HBeAg pozitif ise risk % 30 olup, HBeAg negatif ise risk % 6' dan azdır.³⁹ Enfeksiyon kontrol becerilerinin yeterince önemsenmemesi, sterilizasyon kaynaklarının yeterli olmaması, tek kullanımlık malzeme almak için yeterli ekonomik güce sahip olunmaması ve kültürel özellikler gibi nedenlerden dolayı gelişmekte olan ülkelerde hastadan hastaya bulaş en önemli bulaş yollarından biridir. 2000 yılında, kontamine enjektörler tüm dünyada yaklaşık 21 milyon enfeksiyon vakasına neden olup bu da tüm HBV enfeksiyon vakalarının %32' sine denk gelmektedir. Akapunktur iğneleri, parmak delmek için kullanılan araçlar ve özellikle diyaliz ünitelerinde enfekte yüzeyler bulaş için önemli bir rezervuar olmaktadır.²⁸ Donör tarama programları sayesinde dünyanın çoğu ülkesinde kan ve kan ürünleriyle bulaş büyük oranda elimine edilmiştir.⁴⁰

2.2.5. Kronik B Hepatitinin (KBH) Doğal Seyri:

Hepatit B'nin immünopatogenezi konak ve viral faktörler arasındaki kompleks etkileşime bağlıdır. Yaş, cinsiyet ve immün durum gibi faktörler önemlidir. Perinatal ve çocukluk çağı enfeksiyonları sırasıyla % 90-95 ve % 50 kronikleşmekte oysa immün kompetan erişkinlerin enfeksiyonları % 95' in

üstünde akut seyredip kendiliğinden çözülmektedir. İmmünkompromize konaklarda (örneğin HIV enfeksiyonu) KBH daha sık görülmektedir. HBeAg durumu gibi viral faktörler de önemlidir. Normal şartlarda viral replikasyon sitopatik değildir ancak etkin ve uygun olmayan immün sistem sitopatik olup KBH' nin neden olduğu hasarın çoğundan sorumludur.¹ HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu hem akut hem de kronik hastalıkta değişiklikler göstermektedir. Akut fazda, subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatite, hatta bazı vakalarda fulminan hepatite kadar değişik tablolarda seyredabilmektedir. Kronik faz sırasında ise asemptomatik taşıyıcı durumundan, kronik hepatit, siroz, HCC' ye kadar değişen bir seyir çizebilmektedir.⁴¹ (Şekil-4)



Şekil-4: HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu, 41 nolu kaynaktan alınmıştır.

Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir süreçtir, dört faza ayrılabilir: immün toleran; HBeAg pozitif KBH (immün klirens); immün kontrol (düşük ve ya nonreplikatif); HBeAg negatif KBH (immün escape)^{1,4} Bu fazların KBH' de tamamının görülmeyebileceği, ve bu sırayı izlemeyebileceğinin bilinmesi önemlidir. (Şekil-5)

	Immune tolerant	HBeAg-positive CHB [immune clearance]	Immune control [low or non-replicative]	HBeAg-negative CHB [immune escape]
HBeAg	Positive (2000–5000 PEIU/ml)	Positive (100–1000 PEIU/ml)	Negative	Negative
Anti-HBe				
HBsAg (log IU/ml)	4.5–5	4.0–4.5	2.9–3.0	3.3–3.9
Anti-HBs				
HBV DNA (IU/ml)	>20 000	>20 000	<2000	>2000
Viral diversity (PC/C ORF)				
Serum ALT level (U/l)	Persistently normal	Elevated (1–2X) and fluctuating	Normal	Elevated and fluctuating
Liver histology	Normal or mild hepatitis	Moderate to severe hepatitis	Normal to mild hepatitis. May have cirrhosis	Moderate to severe hepatitis. May have cirrhosis
Intra-hepatic HBV replicative intermediates	rcDNA/cccDNA (100–1000) >1 cccDNA/cell	rcDNA/cccDNA (10–1000) 1 cccDNA/cell (0.1–10/cell)	rcDNA/cccDNA (10–100) 0.1 cccDNA/cell (0.001–1/cell)	rcDNA/cccDNA (100–1000) 1 cccDNA/cell (0.1–10/cell)

Şekil-5: KBH' nin klinik fazları, 1 nolu kaynaktan alınmıştır.

Tablo-2: Kronik HBV enfeksiyonunun fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histoloji özellikleri, 41 nolu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3. Kronik HBV enfeksiyonunun fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histoloji özellikleri.

	İmmün Tolerant Faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB*
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑- dalgalı
HBV DNA	>10 ⁵ kopya/ml	>10 ⁵ 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

2.2.5.1. İmmün Tolerans Fazı:

Bu faz, konağın serumunda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri, normal serum ALT düzeyleri, normal ve ya normale yakın karaciğer histolojisiyle karakterizedir. HBV DNA düzeyleri tipik olarak 20000IU/ml' dir. Bu fazdaki hastalar genelde genç olup yaşamın erken dönemlerinde enfekte olmuşlardır. İmmün tolerans fazı 20 yıldan uzun sürebilir, oysa erişkinlerdeki KBH' de immüntolerans fazı uzun sürmeyip, bazen direk immün klirens fazına geçilmektedir.^{1,4}

2.2.5.2. İmmün Klirens Fazı (HBeAg pozitif Kronik Hepatit B):

Erken yaşta edinilen KBH' de immün klirens fazı genellikle 20-40 yaşları arasında meydana gelmektedir. Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) fazıdır. İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir.⁴² Bu fazda serumda HBeAg pozitifdir, serum ALT düzeyleri yükselmiş olup HBV DNA düzeyleri dalgalanma göstermektedir, (HBV DNA >20000IU/ml) düşük düzeyde histolojik hasar vardır. Bu faz boyunca virüs yoğun immün baskı altındadır.¹ Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler. Bu ataklar HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivitenin remisyona girmesiyle sonuçlanabilir iken, bazılarında sadece serum HBV DNA' da geçici azalma ile sonuçlanabilir. Her alevlenme (hepatitik atak) HBeAg serokonversiyonu ve

serumdan HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz, bu fenomene abortif immün klirens denir. Bu hastalar intermittant HBV DNA kaybı ile birlikte (geçici HBeAg kaybolması olmadan) tekrar tekrar bu durumu yaşayabilir ve bu da siroz ve HCC gelişim riskini artırır. Bu dönemde, enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelir. (Kümülatif olarak yılda yaklaşık % 10-20, 10 yılda % 70-85). Bu dönem yıllarca ya da on yıllarca sürebilir.^{41,43} [ENREF 43](#),⁴⁴ Yüksek transaminaz seviyelerinin immün sistemin şiddetli savaşını gösterdiği düşünülmektedir. Tersine normal veya hafif yüksek ALT seviyelerine sahip olanlarda spontan serokonversiyon oranı % 5' in altındadır.^{43,44,45} HBeAg serokonversiyonunu genellikle bir klinik remisyon veya inaktif faz takip eder. Bu da normal serum ALT, düşük HBV DNA ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile karakterizedir.^{21,46} [ENREF 46](#) HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır. Bu kişilerin yaklaşık % 12-20' si, hepatitin süresi ve hepatitik atak sıklığına bağlı olarak, 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarına sahip olurlar.^{47,48,49}

2.2.5.3. İmmün Kontrol Fazı (İnaktif Dönem; HbsAg taşıyıcılığı):

Başarılı HBeAg serokonversiyonu sonrası hastaların çoğunluğu, düşük ve ya saptanamayan viral replikasyon ve normal ALT düzeyleriyle karakterize immün kontrol (düşük ve ya nonreplikatif faz) fazına girerler. HBeAg serokonversiyonu HBV DNA düzeylerindeki kalıcı multilog azalmanın, intrahepatik inflamatuvar aktivitedeki azalmanın ve düzelen prognozun göstergesidir. Bu nedenlerden dolayı HBeAg serokonversiyonu HBeAg pozitif KBH' nin tedavisinde terapötik sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır.¹ HBeAg negatifleşen hastaların bazılarında HBsAg de negatifleşir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg negatifleşme oranı yılda % 0,5 - 2' dir.⁵⁰ Bir grup hasta ise HBV DNA düzeyinin >2000IU/ml, yüksek ALT düzeyleri ve devam eden histolojik hasarın olduğu HBeAg negatif KBH fazına girerler.¹ Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının uzun dönem takip çalışmaları bu kişilerin % 15-24' ünde HBeAg negatif kronik hepatit geliştiğini ve bunlarında % 1 - 17' sinde HBeAg reversiyonu olduğunu bildirmektedir.^{49,51,52} İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile olsalar hastalar siroz olarak karşımıza

gelebilirler.⁵³ Serokonversiyon öncesi ciddi karaciğer hasarı olan kişilerde inaktif siroz saptanabilir.⁴⁴ İnaktif HBsAg taşıyıcılarında spontan seroreversiyonlara ek olarak immünsüpresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir.^{54,55}

2.2.5.4. Reaktivasyon Fazı (HBeAg negatif KBH; İmmün escape):

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu hastalarda mutant HBV' ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir.⁵⁶ Çoğu hasta değişik sürelerde inaktif taşıyıcılık sonrası bu döneme geçerken bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra doğrudan HBeAg negatif kronik B hepatiti şeklinde seyir gösterebilirler.⁵¹ İnaktif taşıyıcıların yaklaşık 1/3' ünde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit tekrarlayabilir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde geç fazdır.^{57,58} Avrupa' da iki ülkeden HBeAg negatif kronik hepatitli oranı % 70-90 olarak bildirilirken ülkemizde yapılan çalışmalardan bildirilen oran ise % 20-85' dir.^{41,59} Bununla birlikte HBeAg negatif hastalar hem HBV DNA düzeylerinde hem de ALT seviyelerinde geniş dalgalanmalar gösterebilirler (hastaların yaklaşık % 70'i) ve bazı dönemlerde normal ALT seviyeleri ile tamamen inaktif hastalık görüntüsü verebilirler ki inaktif taşıyıcıdan HBeAg negatif hastayı ayırabilmek için seri ALT ölçümleri gereklidir.^{60,61} Üstelik bu hastalarda HBV DNA düzeyi sadece ALT yükselmesi öncesi geçici yükseklik gösterebilir ve böylece hastalar klinikte kolayca gözden kaçabilir.⁶² Kalıcı spontan remisyon nadirdir (% 6-15) ve uzun dönem prognozu HBeAg pozitif hastalardan kötüdür ve siroz gelişme riski HBeAg pozitif olanlara göre iki kat fazla görünmektedir. HCC veya hepatik dekompanzasyon gelişebilir. Antiviral medikasyonlara yanıt verir, ancak kesildikten sonra relaps sıktır.^{51,60,63}

2.2.5.5. HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyri Etkileyen Faktörler:

1-Enfeksiyonun alındığı yaş 2-HBV genotipi 3-HBeAg/AntiHbeAb pozitifliği 4-Hepatik inflamasyon/fibrosis/siroz (başvurudaki ciddiyeti) 5-Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması 6-Koenfeksiyonlar 7-Metabolik faktörler 8-Karaciğer yağ durumu 9-Yüksek coğrafik endemisite 10-İleri yaş 11-Erkek cinsiyet 12-Alkol 13-Sigara 14-Karaciğer kanseri için aile öyküsü 15-Aflatoxin 16-Anjiyotensin II ve TGF-b gen polimorfizmleri⁴¹

2.2.6. Klinik Özellikler

2.2.6.1. Akut B Hepatiti Belirti, Bulgular ve Tedavi:

Akut hepatit B hastalarının yaklaşık % 70' i hastalığı subklinik ve ya anikterik geçirirken, % 30' unda ikterik hepatit gelişir.⁶⁴ Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelasan dönem olmak üzere dört kategoride incelenebilir.⁶⁵ Hepatit B inkübasyon süresi 1 ile 4 ay kadar sürebilir. Prodromal dönemde serum hastalığı benzeri bir sendrom gelişebilir, bu süreci iştahsızlık, bulantı, sarılık, sağ üst kadranda rahatsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar takip eder. Semptomlar ve sarılık 1 ile 3 ay sonrası kaybolur ancak bazı hastalarda serum aminotransferaz konsantrasyonları normale döndükten sonra bile uzamış yorgunluk görülebilir.

Fizik muayenede, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali (% 10), lenfadenopati (% 5), splenomegali (% 5) ve minimal nonspesifik bulgular saptanabilir.⁶⁶

Fulminan hepatik yetmezlik sık olmayıp, hastaların yaklaşık % 0,1-0,5' inde görülmektedir. Fulminan hepatit B' nin enfekte hepatositlerin masif olarak immün sistem aracılı yıkımı sonucu gerçekleştiğine inanılmaktadır, bu yüzden tanı sırasında HBV replikasyon bulguları yoktur.⁶⁷ İkte başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar gidebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminazlarında ani azalma, oligüri, azotemi ve asit önemli bulgulardır. Ayrıca ateş, lökositoz ve hemorajiler ortaya çıkabilir.^{65,68}

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur.⁶⁹ Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır.

İmmün yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır. Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin

düzeyi 15-20 mg/dL' nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir.^{69,70}

2.2.6.2. KBH Enfeksiyonun Klinik Belirti ve Bulgular:

Hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi beraberinde HBV DNA' nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması (>104 kopya/ml) ile kronik HBV enfeksiyonu terimi ortaya çıkmaktadır.⁴¹ KHB çoğunlukla asemptomatik bir hastalık olup hastaların > % 90' ında rutin kan testleri ile tanı konulur.⁶⁰ KBH hastalarının küçük bir kısmında akut hepatit hikayesi vardır. Yüksek ve orta prevalans bölgelerinde KBH hastalarının % 30-50 kadarında geçmişte akut hepatit öyküsü vardır, geri kalan kısmında ve düşük prevalans bölgelerinin çoğunda geçirilmiş bir akut hepatit öyküsü yoktur. KBH hastalarının çoğunluğu dekompanse siroza ilerlemediği ve ya ekstrahepatik bulgular gelişmediği sürece asemptomatiktir, geri kalanlarda ise yorgunluk gibi nonspesifik bulgular vardır.

Fizik muayene normal olabilir ya da kronik karaciğer hastalığının bulguları olabilir. Sarılık, splenomegali, assit, periferik ödem ve ensefalopati, dekompanse siroz hastalarında bulunabilir.

Labaratuvar bulguları normal olabilir, ancak çoğu hastada hafif ve ya orta düzeyde yükselmiş ALT ve AST düzeyleri saptanır.⁷¹

2.2.6.3. Ekstrahepatik Bulgular:

Dolaşımdaki immünkompleksler aracılığıyla meydana geldiği düşünülen ekstrahepatik bulgular KBH olan hastaların yaklaşık % 10 ile 20' sinde görülür. Akut B hepatitinde yukarıda bahsedildiği gibi serum hastalığına benzer bulgular: ateş, deri döküntüleri, artralji ve artrit gibi bulgular görülebilir bunlar ikterik periyodun başlamasıyla beraber kaybolurlar. KBH' nin iki majör ekstrahepatik komplikasyonu poliarteritis nodosa ve glomerüler hastalıktır. Poliarteritis nodosa hastalarının çoğunda HBsAg pozitifliği vardır. HBV ilişkili poliarterit vakaları antiviral tedaviden fayda görebilir. HBV hem membranöz nefropati hem de daha az sıklıkta membranoproliferatif glomerulonefrite neden olabilir.^{72,73}

2.2.7. HBV Antijen ve Antikorları:

2.2.7.1. HBsAg ve AntiHBs:

Hepatit B surface Antijen (HBsAg) HBV enfeksiyonunun temel göstergesidir. Radyoimmunoassay (RIA) ve ya enzimimmunoassay (EIA) yöntemleriyle saptanabilir. HBsAg, HBV' ye akut maruziyetten 1 ile 10 hafta sonra, hepatik semptom ve ya serum ALT düzeylerindeki artıştan önce, serumda pozitifleşir. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg en fazla 6 aya kadar pozitif saptanabilir. Akut hepatit B geçiren immünkompetan, erişkin hastaların sadece % 1' inde kronik enfeksiyona ilerleme olur. Kronik hepatit B hastalarında HBsAg temizlenmesi yıllık yaklaşık % 0,5 civarındadır.^{74,75}

Serumda HBsAg negatifleşmesinden hemen sonra antiHBs antikorları belirir. Ancak bazı hastalarda, hem HBsAg hem de antiHBs' nin negatif olduğu birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilen bir pencere dönemi olabilmekte. Bu dönemde serolojik tanı hepatit B core antijenine karşı oluşan IgM antikorların (antiHBcIgM) saptanmasıyla konulur. Hastaların çoğunda AntiHbs serumda ömür boyu devam eder.

HBsAg pozitif hastaların %24 kadarında hem HBsAg hem de antiHBs antikorları aynı anda serumda saptanabilmektedir. Bu hastalarda antiHBs antikorlarının dolaşımdaki virionları nötralize edemediği düşünülmekte bu sebeple bu hastaların HBV pozitif kabul edilmesi gerekir.⁷⁶

2.2.7.2. HBcAg ve AntiHBc:

Hepatit B core antijeni enfekte hepatositlerde eksprese edilen intrasellüler bir antijendir. Serumda saptanamaz. AntiHBc HBV enfeksiyonunun tüm seyri boyunca saptanabilir. Akut enfeksiyon sırasında anti HBc IgM formundadır, HBsAg negatifleşip antiHBsAb pozitifleşinceye kadar geçen pencere döneminde serumda saptanabilen tek markerdir. Bununla beraber antiHBc IgM iki yıla kadar pozitif kalabilmekte dahası KBH' nin akut alevlenme dönemlerinde titresi artabilmektedir.^{74,77} [ENREF 77](#)⁷⁸

2.2.7.3. HBeAg ve AntiHBe:

Hepatit B e antijeni (HBeAg) precore proteininden sentezlenen sekretuar bir proteindir. HBV replikasyon ve enfektivite göstergesi olarak kabul edilir. HBeAg, daha yüksek serum HBV DNA düzeyleri, taşıyıcı annelerden bebeğe artmış perinatal transmisyon ve hastalardan sağlık çalışanlarına artmış bulaş riskini gösterir.^{79,80,81}

HBeAg' ninden antiHBe antikoruna serokonversiyon akut enfeksiyonda erken dönemde antiHBs' den hemen önce gerçekleşir. Bununla beraber KBH'

de HBeAg serokonversiyonu onyıllar sonrasına kadar gecikebilir. HBe antijeninden antiHBe antikoruna serokonversiyon serum HBV DNA düzeylerinde düşüş ve karaciğer hastalığında azalmayla ilişkilidir.^{82,83}

2.2.8. Tanı:

Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?

- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler,
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri,
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler.^{56,84,85} [ENREF 84](#)

2.2.8.1. Serolojik ve Moleküler Tanı Yöntemleri:

HBV enfeksiyonu akut hepatitten (fulminan hepatik yetmezlik dahil) kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere kadar geniş bir spektrumda karaciğer hastalığına neden olur.⁸⁶ HBV enfeksiyonunun ve ilişkili hastalığın tanısı klinik, biyokimyasal, histolojik ve serolojik bulguların bir arada değerlendirilmesiyle konulur. HBV enfeksiyonu sonrası serumda bir dizi viral antijen ve bunlara karşılık gelen antikorlar saptanır, bu bulguların doğru yorumlanması HBV enfeksiyonunun değişik klinik formlarının doğru tanısının konulması için çok önemlidir.² (Tablo-3)

Tablo-3: Hepatit B Serolojik ve Virolojik Markerler, 2 nolu kaynaktan alınmıştır.

Hepatitis B Virus Serological and Virological Markers

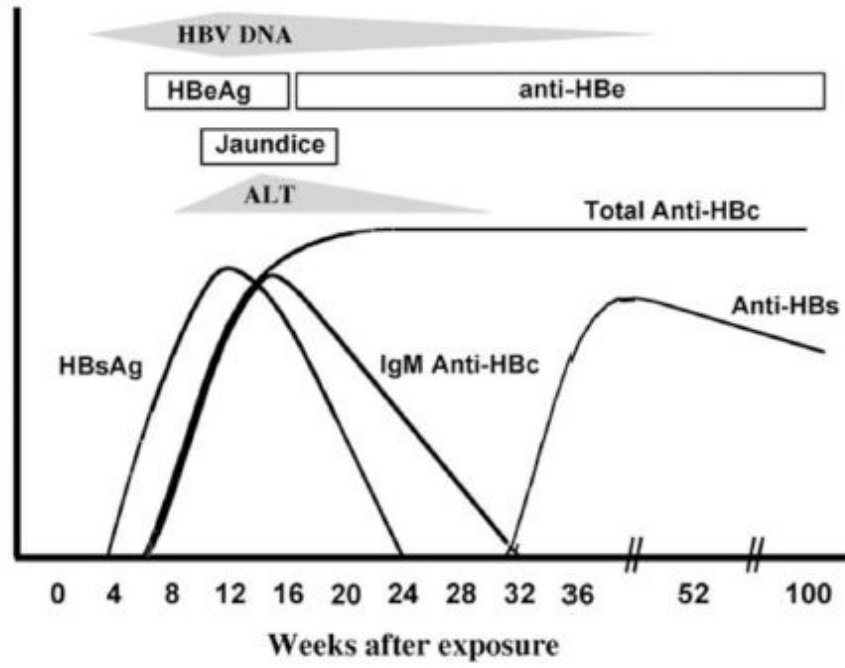
HBsAg	HBV infection, both acute and chronic
HBeAg	High-level HBV replication and infectivity; marker for treatment response
HBV DNA	Level of HBV replication; primary virologic marker for treatment response
Anti-HBc (IgM)	Acute HBV infection; could be seen in flare of chronic hepatitis B
Anti-HBc (IgG)	Recovered or chronic HBV infection
Anti-HBs	Recovered HBV infection or marker of HBV vaccination; immunity to HBV infection (titer can be measured to assess vaccine efficacy)
Anti-HBe	Low-level HBV replication and infectivity; marker for treatment response
Anti-HBc (IgG) and anti-HBs	Past HBV infection; could lose anti-HBs
Anti-HBc (IgG) and HBsAg	Chronic HBV infection
Anti-HBc (IgG) and/or anti-HBs and HBV DNA (PCR)	Latent or occult HBV infection

Akut B hepatitinde tipik olarak serumda önce HBV DNA sonrasında ilk olarak HBsAg ve hemen ardından HBeAg saptanır.⁸⁷ HBsAg, HBV maruziyeti sonrası en erken 1-2 en geç 11-12 hafta içinde serumda saptanabilir ve devamlılığı kronikleşmeyi gösterir. HBeAg yüksek HBV DNA ve viral replikasyon ile korelasyon gösterir.⁸⁸ Viral markerlerin serumda saptanmasından birkaç hafta sonra serum alanin ve aspartat aminotransferaz yükselmeye başlar ve sarılık ortaya çıkabilir. HBeAg, genellikle erken dönemde klinik hastalığın pik yaptığı dönemde temizlenir. HBsAg ve HBV DNA ise klinik semptomlar süresince pozitif kalır ve iyileşme sonrası kaybolurlar. HBcAg' e karşı antikolar (antiHBc) genellikle klinik hastalığın başlangıcından hemen sonra ortaya çıkar, ilk olarak IgM sınıfında olup sonrasında IgG titreleri artmaya başlar. HBeAg' e karşı antikolar (antiHBe) genellikle klinik hastalığın pik yaptığı dönemde HBeAg temizlendikten hemen sonra ortaya çıkar. Bu yüzden akut hepatit B seyrinde HBeAg kaybı ve antiHBe antikolarının ortaya çıkışı iyi prognoz ve iyileşme sürecinin başladığının göstergesidir. HBsAg' e karşı antikolar (antiHBs) hastalığın geç dönemlerinde genellikle iyileşme ve ya konvelesan dönemde HBsAg temizlenmesinden hemen sonra ortaya çıkar ve HBV' ye karşı

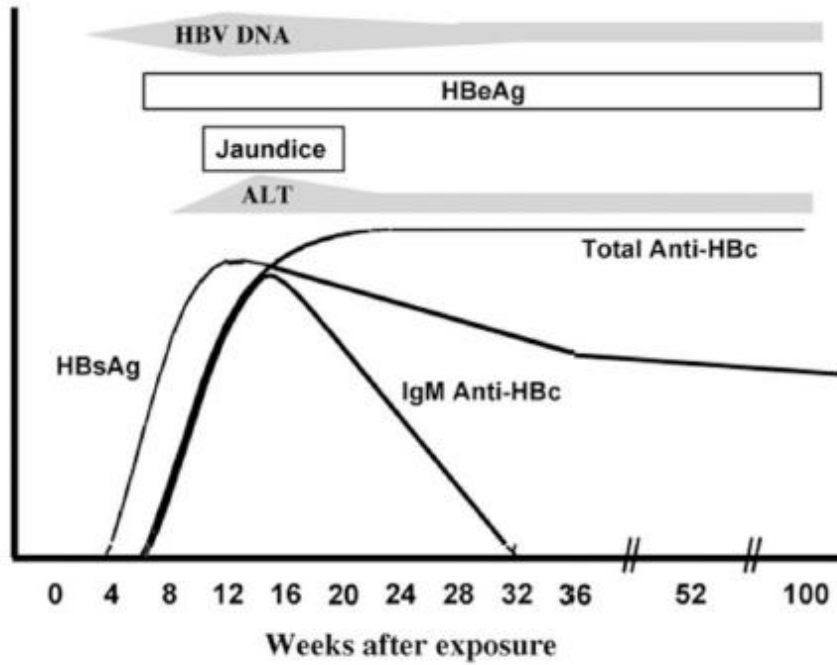
bağışıklığın göstergesidir. Bununla beraber hastaların % 10-15 kadarında iyileşme sonrası antiHBs antikoru saptanamaz, geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak sadece antiHBc antikoru saptanır. Bu yüzden geçirilmiş enfeksiyonun en güvenilir göstergesi antiHBc bakmaktır, antiHBs ise immüniteyi ve ya aşıya cevabı değerlendirmek için bakılmalıdır.⁸⁹

Kronik B hepatitinde de viral markerlerin ortaya çıkışı benzer olup önce HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve antiHBc ortaya çıkar. Bununla beraber bu hastalarda viral replikasyon devam eder ve HBsAg, HBeAg ve HBV DNA serumda yüksek titrelerde saptanır. KBH' nin sonraki safhaları oldukça değişkenlik gösterir. Çoğu hastada ömür boyu olmasa da yıllarca HBsAg pozitif kalır ve kronik karaciğer hasarına neden olur ki bu da fibrozis ve siroza neden olabilir. KBH hastaları, hepatosellüler kanser gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar.² Kronik B hepatitinde tanı, serumda 6 ay süreyle HBsAg' nin saptanması esasına dayanır. HBV DNA düzeyine bakılması viral replikasyon düzeyinin saptanmasında, prognoz ve antiviral tedavi gereksiniminin değerlendirilmesinde yararlıdır.^{90,91} HBV DNA düzeylerinin ölçülmesinde kullanılan yöntemler yıllarca geliştirilmiştir, günümüzde kullanılan real time PCR (polimeraz chain reaction) bazlı assay (TaqMan) ile 5-10HBV DNA kopyası/ml (1IU/ml) saptanabilmekte, geniş ölçekteki değerleri yüksek doğrulukla değerlendirilebilir. Bu derece duyarlılıkla HBV DNA enfeksiyonunun erken dönemlerinde HBsAg ve ya antiHBc gibi serolojik markerler saptanmadan önce gösterilebilir. Sonuç olarak HBV DNA ölçümü HBV enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde primer yöntem olmuştur. HBV DNA ölçümü artık kan ve ürünlerinin taranmasında HBV tedavisinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır.^{92,93}

A Acute Hepatitis B



B Chronic Hepatitis B



Şekil-6: Akut ve Kronik Hepatit B' de serolojik, biyokimyasal ve virolojik markerlerin zamana göre değişimi, 2 nolu kaynaktan alınmıştır .

2.2.9. KBH Seyri Sırasında Kullanılan Tanımlamalar:

Kronik B Hepatiti tanısal kriterler; a) HBsAg (+) > 6 ay veya HBsAg (+) / anti-HBc Ig M (-) > 6 ay b) HBV DNA > 2000IU/ml c) Sürekli veya intermittan transaminaz yüksekliği d) Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ± fibrozis

İnaktif HBV taşıyıcılığı tanısal kriterler: a) HBsAg (+) > 6 ay veya HBsAg(+) / anti-HBc Ig M (-) > 6 ay b) HBeAg (-) + anti-HBe (+) c) Serum HBV DNA < 2000 IU/ml d) Sürekli normal transaminaz değerleri e) Yapılırsa karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (Opsiyonel)

İmmun toleranslı hasta: HBeAg (+), HBV DNA > 2000IU/ml, ALT sürekli normal hastalar. Enfeksiyonun erken dönemlerini temsil ederler.

Hepatit B akut alevlenmesi: Kronik B hepatiti seyri sırasında transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 katından fazla veya normalin 10 katından fazla artması.

Hepatit B reaktivasyonu: İnaktif veya geçirilmiş enfeksiyonun aktif enfeksiyon haline dönüşmesi. Karaciğerde nekroinflamasyonun oluşması, serumda HBV DNA ve transaminaz düzeylerinin artmasıyla kendini gösterir.

HBeAg temizlenmesi (Klirensi): HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatif hale gelmesi.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe pozitifleşmesi. HBV DNA' nın önemsiz düzeylere düşmesi eşlik etmelidir.

HBeAg reversiyonu (yeniden pozitifleşmesi): HBeAg negatif, anti-HBe pozitif bir kişide HBeAg' nin yeniden pozitifleşmesi.

HBsAg serokonversiyonu: HBsAg pozitif olan bir kişide HBsAg negatif, anti-HBs pozitif hale gelmesi.

Occult (gizli) Hepatit B enfeksiyonu: HBsAg negatif bir olguda HBV DNA' nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında anti HBs ve anti HBc pozitifliği veya sadece anti HBc pozitifliği de görülebilir.^{41,94}

2.2.10. Tedavi:

Serumunda HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada öncelikli olarak neler yapılmalıdır ?

Ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile öyküsü

sorgulanmalıdır.

Karaciğer hastalığı varlığını gösterecek ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, Total protein, albümin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı çalışılmalıdır.

HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik testler (Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır.

Koenfeksiyon olasılığı nedeniyle anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV çalışılmalıdır.

Hepatit A bağışıklığının belirlenmesi için Anti-HAV IgG araştırılmalıdır.

Üst batın ultrasonografisi yapılmalıdır.^{84,95}

Tedavi hedefleri ve sonlanım noktaları:

KBH tedavisinde nihai hedef siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser gelişimini önlemektir. Klinik çalışmalarda klinik sonlanım noktaları yerine geçen vekil sonlanım noktaları kullanılmaktadır. Vekil sonlanım noktaları, biyokimyasal (ALT düzeylerinde normalleşme), virolojik (HBV DNA düzeylerini PCR ile saptanamayacak düzeylere indirmek), serolojik (HBeAg pozitif hastalarda antiHBe oluşumuyla beraber ve ya yalnız HBeAg kaybı, antiHBs oluşumuyla beraber ve ya yalnız HBsAg kaybı) ve histolojik (fibroziste kötüleşme olmaksızın nekroz ve ya inflamasyon skorunda 2 ve ya daha fazla birim düzelme olması) bileşenlerden oluşmaktadır.¹⁰

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

Siroz olmayan hastalarda tedavi:

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. ileri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥ 6 veya fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.^{56,95}

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır.⁵⁶

Siroz olan hastalarda tedavi:

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda 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.^{46,56,96}

Kronik hepatit B' de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?

Kronik hepatit B' de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıtır.^{4,84} (Tablo-4)

Tablo-4: Kronik Hepatit B' de tedaviye yanıt için kullanılan terimler, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR 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 PZR 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 yanıtır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıtır.

2.2.10.1. Tedavide kullanılan ilaçlar:

Günümüzde KBH tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır: İmmun modulatorler (interferon ve pegile interferon), viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları)

İnterferon (IFN), Pegileİnterferon:

İnterferon hem immünmodulatör hem de antiviral özellikleri olan, doğal olarak vücutta üretilen endojenöz bir proteindir, yaklaşık 20 yıl önce KBH tedavisinde lisanslanmıştır. Rekombinant IFN 4-26 hafta boyunca haftada 3 kez 1-10 milyon iu dozunda kullanılmaktaydı.⁹⁷ İnterferonun farmakokinetik özelliklerini geliştirmek için Peg-IFN geliştirilmiştir. Peg-IFNα' nın standart IFN' dan daha potent olduğu gösterilmiştir. Peg-IFNα 2a ve 2b şeklinde iki formu vardır, HBV enfeksiyonu tedavisinde sadece 2a formu lisanslanmıştır. Peg-IFN tedavisi dekompanse sirozlu hastalarda kontrendikedir. Peg-IFN' nun grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, yorgunluk, myalji gibi yan etkileri vardır. İlginç olarak HCV hastalarında % 30 olan depresyon yan etkisi HBV hastalarında % 3' ün altındadır.

Tablo-5: İnterferon tedavisi için kesin ve göreceli kontrendikasyonlar, 98 nolu kaynaktan alınmıştır.

Kesin Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
-Psikoz ve ya majör depresyon -Dekompanse siroz -Nötropeni ve/veya trombositopeni -Kontrolsüz nöbetler -Organ nakli (karaciğer dışı) -Semptomatik kalp hastalığı -Gebelik	-Kontrolsüz hipertansiyon -Kontrolsüz diyabetes mellitus -Retinopati -Psöriazis -Otoimmün hastalıklar

Lamivudin:

Lamivudin KBH' nin tedavisinde etkisi kanıtlanan ilk nükleosid analogudur. HBV DNA polimerazın potent inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Yararlı olmasına rağmen tedavi sırasında gelişen direnç lamivudini kısıtlamaktadır, yine de ucuz olması nedeniyle birçok endemik bölgede kullanılmaktadır.⁹⁹ HBV tedavisinde önerilen doz po 100 mg/gün' dür, aç veya tok alınabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Adefovir:

Adefovir dipivoksil HBV enfeksiyonunun tedavisinde lisans almış ikinci nükleosid analogudur. Revers transkriptazı inhibe eder, ancak HBV DNA redüksiyonu açısından diğer antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında daha az potenttir. HBV tedavisinde önerilen doz 10mg/gün' dür, aç veya tok alınabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerekir. Adefovirin HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda HBV DNA düzeylerini düşürmede etkin olduğu gösterilmiştir. Bu ajanda da lamivudin de olduğu gibi direnç gelişimi kullanımını zorlaştırmaktadır.¹⁰⁰

Entakavir:

Entakavir KBH' de hem HBeAg (+) ve hem HBeAg (-) hastalarda viral replikasyonun potent bir inhibitörü olduğu gösterilen selektif guanin nükleosid analogudur. Revers transkriptazı inhibe eder. HBV tedavisinde önerilen doz 0,5mg/gün' dür, lamivudin dirençli hastalarda 1mg/gün' dür. Aç karna alınmalıdır, renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması yapılmalıdır. İyi tolere edildiği söylene de kullanan hastalarda baş ağrısı, yorgunluk ve ishal raporlanmıştır. İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Entakavir kesilmesini takiben ciddi hepatit alevlenmeleri de bildirilmiştir.^{101,102}

Tenofovir:

Tenofovir isoproksil fumarat KBH tedavisinde lisanslanmış en yeni ajandır. Başlarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisi için geliştirilen tenofovir, reverse transkriptaz enziminin potent bir inhibitörüdür. Tenofovirin lamivudin ve adefovire göre üstün olduğu gösterilmiştir. Beş yıllık takip sonuçları dahil şuana kadar sensitiviteyi azaltan rtA194T mutasyonu dışında, tenofovire direnç gelişimi gösterilememiştir.¹⁰³ HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların birinci ve ikinci sıra tedavisinde tenofovir kullanılabilir. Önerilen doz 300mg/gün' dür, tenofovir genellikle iyi tolere edilir, yaşlı ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkat edilmelidir. Bazı Fanconi sendromu vakaları bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda serum kreatinin ve fosfor düzeylerinin monitorizasyonu önerilir. HIV ile enfekte kişilerin uzamış tedavisinde osteoporozla ilişkisi gösterilmiştir.

Telbivudin:

Telbivudin birkaç çalışmada etkin olduğu gösterilen, HBV replikasyonunu potent olarak inhibe eden selektif bir L-nükleosid analogudur. GLOBE çalışmasında 1367 HBeAg (+) KBH hastasında, 600mg/gün telbivudin ve 100mg/gün lamivudin karşılaştırılmış 2. yılın sonunda telbivudin grubunda daha yüksek virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiştir.¹⁰⁴ Önerilen doz 600mg/gün' dür, genellikle iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkileri üst

solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, yorgunluk ve karın ağrısıdır. Artmış serum kreatinin kinaz ve miyopati ile ilişkili bildirimler de vardır. Lamivudinle karşılaştırılınca telbivudin daha etkindir ve direnç oranları daha düşüktür. Telbivudin IFN ile kombine edilmemelidir, kombinasyonunda toksisitenin arttığına dair bir çalışma vardır.⁷

KBH enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları, tedaviye cevabı belirleyen faktörler ve tedavi süresi ne olmalıdır?

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a, pegile interferon alfa-2a, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. (Tablo-6) Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naiv hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA da negatifleşme) 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 telbivudin kullananlarda % 0, entekavir kullananlarda % 2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda % 3,2 oranında bildirilmiştir.⁸⁴ (Tablo-7)

Tablo-6: Kronik Hepatit B' de kullanılan ilaçların doz ve süreleri, 84 nolu kaynaktan alınmıştır

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*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.

Tablo-7: Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

HBeAg (+) Naive Kronik HBV hastalarında tedaviye cevap							
	Plasebo/Kontrol Grupları çeşitli çalışmalardan	PegIFN 180mcg/haf-ta 48 hafta	Lamivudin 100mg/gün 48 hafta	Adefovir 10mg/gün 48 hafta	Telbivudin 600mg/gün 52 hafta	Entakavir 0,5mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300mg/gün 48 hafta
HBV DNA kaybı	%0-17	%25	%40-44	%21	%60	%67	%76
HBeAg kaybı	%6-12	%30	%17-32	%24	%26	%22	-
HBeAg Serokonversiyonu	%46	%27	%16-21	%12	%22	%21	%21
HBsAg kaybı	%0-1	%3	%1	%0	%0	%2	%3,2
ALT normalleşmesi	%7-24	%39	%41-75	%48	%77	%68	%68
Histolojik düzelme	-	%38	%49-56	%53	%65	%72	%74
HBeAg (-) naive Kronik HBV hastalarında tedaviye cevap							
	Plasebo/Kontrol Grupları çeşitli çalışmalardan	PegIFN 180mcg/haf-ta 48 hafta	Lamivudin 100mg/gün 48 hafta	Adefovir 10mg/gün 48 hafta	Telbivudin 600mg/gün 52 hafta	Entakavir 0,5mg/gün 48 hafta	Tenofovir 300mg/gün 48 hafta
HBV DNA kaybı	%0-20	%63	%60-73	%51	%88	%90	%93
ALT normalleşmesi	%10-29	%38	%60-79	%72	%74	%78	%76
Histolojik düzelme	%33	%48	%60-66	%64	%62	%70	%72

HBeAg (-) naive hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa ile % 63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap % 51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar histolojik düzelme (HA 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. Pegile interferonlar ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra da HBeAg serokonversiyonu (2. yılda % 28-32, 3. yılda % 35) ve HBsAg kaybı görülebilmektedir. Oral antivirallerin tedavi süresi uzadıkça virolojik cevap, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı daha fazla gözükmemektedir. Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi HBeAg statüsü ve virusun genotipi tedavi başarısında ve seçilecek ilacın ne olması

gerektiğinde son derece önemlidir. Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), bazal HBV DNA' sı düşük düzeyde ($< 7 \log \text{ IU/ml}$), genotip A ve B ile enfekte olanlar, histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar (metavire göre en az A2) ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda pegile interferon tedavisi başarı oranının genotip A' da en yüksek genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir. (HBeAg serokonversiyonu sırasıyla % 46, %24 ve HBsAg kaybı sırasıyla % 13, % 2). İnterferon tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir. Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabı belirleyen faktörlerdir. Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan ve özellikle ilk 24 haftada iyi bir virolojik supresyon sağlanan hastalarda tedavinin ilerleyen yıllarında ilaç direncinin daha az oranda olduğu bildirilmiştir. Yuen ve ark. Lamivudin tedavisinin 4. haftasında HBV DNA düzeyleri $< 4 \log \text{ kopya/ml}$ olan vakalarda 5. yıl sonunda tedaviye cevap oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5. yılda % 100 cevaba karşılık % 16,2 cevap). Yine benzer bir çalışmada lamivudin tedavisi alan ve 24. haftada HBV DNA düzeyi $3 \log \text{ kopya/ml}$ ' nin altına inen hastaların tedavinin 3. yılında ilaca direnç oranı 24. haftada $3 \log$ un altına düşmeyenlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla % 13, % 63). Benzer sonuçlar adefovir ve telbivudin için de bildirilmiştir.⁸⁴

Pegile interferonların kullanımı:

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 olan (HBV DNA $< 2 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) ve ALT' si yüksek olan (ALT $> 2 \times \text{NÜS}$) hastalarda peginterferonların etkisi daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9 \text{ IU/ml}$ olan hastalara peginterferonlar verilmemelidir.¹⁰⁵

Oral antivirallerin kullanımı:

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir. Viral yükü düşük (HBV DNA $< 2 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) olan hastalarda herhangi bir oral antiviralle tedaviye başlanabilir. Tenofovir ve entekavirin direnç ve antiviral etkinlik yönünden daha avantajlı

oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24' üncü haftasında HBV DNA > 50 IU/ml olanlarda tenofovire veya entekavire geçilebilir. Entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur.

Kompense sirozda tedavi ne olmalıdır?

Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır.¹⁰⁶ Lamivudin ve telbivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır.⁵⁶ Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın izleme verilebilir. Hepatitik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir. Pegile interferonlar kontrendikedir.⁸⁴

Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir?

Pegile interferon alfa alan hastalar :

İlk 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 hastalar :

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. 3. aydan sonra 3-6 aya ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

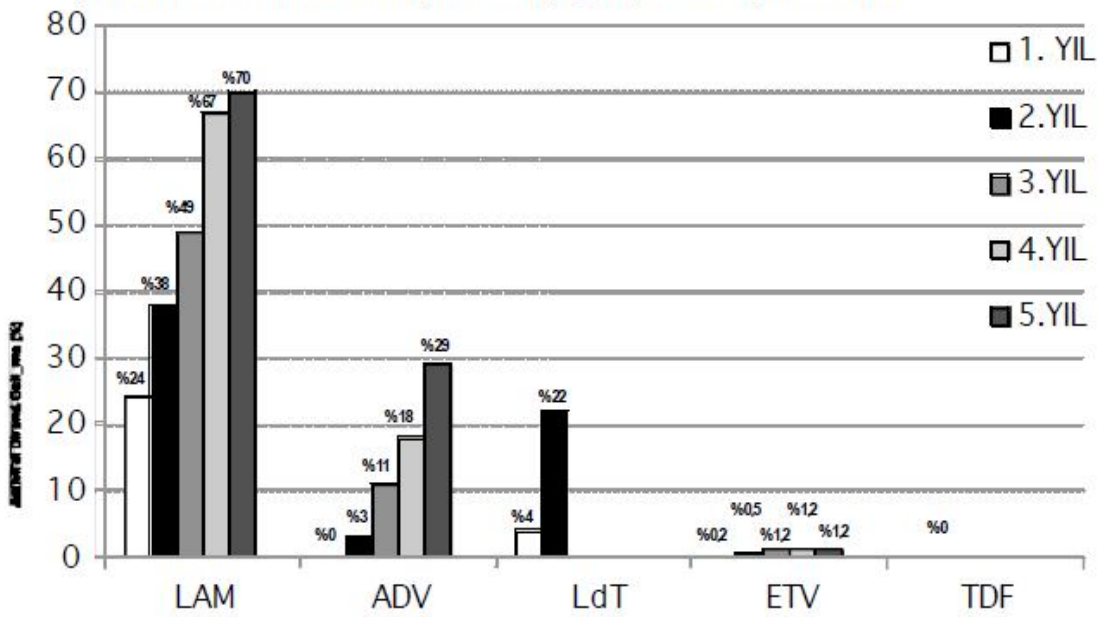
Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi nasıl olmalıdır?

Direnç ile ilgili tanımlar tablo-8' da verilmiştir. Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur.

Tablo-8: Kronik HBV enfeksiyonunda dirençle ilgili tanımlar, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

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

Oral antiviral başlanan hastalarda 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 ilaca direnç gelişmektedir. Dört yıllık entekavir tedavisi sonrası direnç oranı % 1,2 iken günümüzde tenofovire karşı direnç bildirilmemiştir. (şekil-7).



Şekil-7: Oral antiviral ajanlara karşı gelişen direnç oranları, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. Lamivudin ile entekavir ve telbivudin arasında çapraz direnç vardır. A181T/V mutasyonu bir adefovir direnç mutasyonu olmasına rağmen bu mutasyonun

lamivudine cevabı da azalttığı invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bir adefovir direnç mutasyonu olan N236T'nin tenofovir alan hastalarda viral baskılanmada yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir.⁸⁴

Tablo-9: Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan oral antiviral ajanlarda çapraz direnç, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

	M204I	L180M +M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ±I169T ±V173L ±M250V	L180M + M204 V/I ±T184G ±S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S

R:Dirençli S:Sensitif I:Orta düzeyde sensitif

Tablo-10: Kronik HBV enfeksiyonunda antiviral dirençte tedavi yaklaşımı, 84 nolu kaynaktan alınmıştır.

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji BD hepatoloji polikliniğinde Ekim 2001 ve Ocak 2012 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış, tedavi açısından naiv olup lamivudin, entakavir ve tenofovir alan kronik aktif hepatit B hastalarının demografik özelliklerini, almış oldukları tedavilerin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Bu retrospektif çalışma için fakültemiz etik kurulundan 02.07.2012 tarih ve 220 sayılı karar ile onay alındı.

Hasta kayıtları incelendiğinde toplam 920 hasta dosyası olduğu belirlendi, arşivden dosyalar tek tek taranmaya başlandığında 20 hastanın dosyasının kayıp olduğu görüldü, 162 hasta tedavisiz takip edildiği, 20 hasta delta hepatiti olduğu, 18 hastaya onkolojik hastalıklarından dolayı kemoterapi başlanacağı için tedavi verildiği, 8 hasta <18 yaş olduğu, 4 hastaya çift dosya açıldığı, 4 hasta sonradan akut B hepatiti olduğu anlaşıldığı, 1 hasta nonalkolik steatohepatit ve B hepatiti taşıyıcısı olduğu, 1 hasta Wilson Hastalığı ve B hepatiti taşıyıcısı olduğu için çalışma dışında bırakıldı. İstatistiksel analizlerde analiz yapılması için yeterli verisi olmayan, takiplere devam etmeyen 90 hasta çalışma dışında bırakıldı. Böylece 592 hasta kalmış oldu. Bu hastalardan naiv olup lamivudin alan 185, naiv olup tenofovir alan 53 hasta, naiv olup entakavir alan 111 hasta çalışmaya alındı.

920 hasta dosyası tespit edildi,

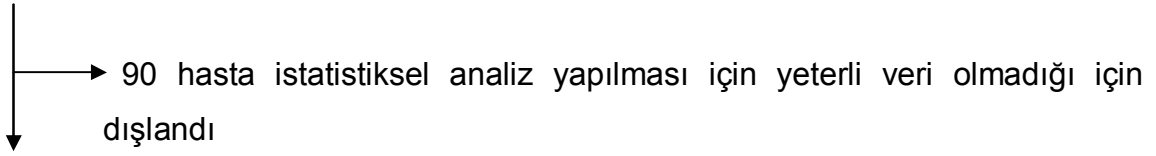
↓
→ 20 dosya bulunamadı
↓
900 dosya

↓
→ 162 hasta tedavisiz takip
↓
738 dosya

↓
→ 20 hasta delta hepatiti
↓
718 dosya

↓
→ 36 hasta çeşitli nedenler(8 kişi <18 yaş, 4 kişi çift dosya, 4 kişi akut hepatit B, 1 NASH, 1 Wilson Hastalığı, 18 kişi kemoterapi öncesi tedavi)
↓

682 dosya



592 dosya

Bu hastalardan naiv olup lamivudin alan 185, entakavir alan 111 ve tenofovir alan 53 hasta çalışmaya alındı.

Şekil-8: Çalışmaya alınan ve dışlanan hastaların grafiksel gösterimi

Hastalar almış oldukları tedaviye göre gruplandırıldığında tedavi açısından naiv olup lamivudin alan 185, entakavir alan 111 ve tenofovir alan 53 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların tedavi başlangıcındaki karakteristikleri, HBV bulaşı açısından risk faktörü olup olmaması, aile öyküsü, alkol kullanımı olup olmaması, bazal ALT, AST, HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu, karaciğer biyopsisi yapılmışsa histolojik aktivite indeksi, fibrozis evresi, 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST, HBV DNA düzeyleri, tedavi sırasında HBeAg (+) olan hastalarda antiHBe serokonversiyon oranları, antiHBs serokonversiyon oranları, virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve serolojik yanıt oranları, tedavi başlanırken siroz saptanan hastaların oranı, tedaviye uyum oranları ayrı ayrı hesaplandı. Tedavi açısından naiv olup lamivudin, entakavir ve tenofovir alan hasta gruplarında tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldı.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

-Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji BD hepatoloji polikliniğine başvuran ve kronik aktif hepatit B tanısı alan hastalar

-18 yaş üstü hastalar

-Tedavi açısından naive olup lamivudin, tenofovir ve ya entakavir verilmiş hastalar

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

-18 yaş altı hastalar,

-Takibe gelmeyen hastalar,

- Delta hepatiti olan hastalar
- Tedaviyi reddeden hastalar,
- Kronik aktif hepatit B olmayan hastalar

3.3. Tedavi sonuçlarını değerlendirme kriterleri:

Biyokimyasal yanıt, ALT düzeylerinin normale dönmesi olarak kabul edildi. Serolojik yanıt HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonu olması olarak kabul edildi. Virolojik yanıt için iki ayrı eşik değeri kullanılarak 2 ayrı senaryo oluşturuldu; HBV DNA düzeyi <80IU/ml olarak alınırsa ayrı, HBV DNA <20IU olarak alınırsa ayrı hesaplamalar yapıldı. Fakültemiz mikrobiyoloji laboratuvarında 2001-2010 yılları arasında HBV DNA: Roche Cobas Taqman48 realtime sistemi ile çalışılmaktaydı, HBV DNA tespit aralığı: 6-110.000.000 IU/mL, 2010 sonrası, HBV DNA: Roche Cobas Ampliprep/Taqman48 realtime sistemi ile çalışılmakta. HBV DNA tespit aralığı: 20-170.000.000 IU/mL.

3.4. İstatistiksel Analiz:

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında independent sample t testinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS v.11.5 ve MedCalc v.12.3.0 programları ile yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubu:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji BD hepatoloji polikliniğinde Ekim 2001 ve Ocak 2012 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış, naiv olup lamivudin alan 185, tenofovir alan 53 ve entakavir alan 111 kronik aktif hepatit B hastası çalışmaya alındı.

4.2. Lamivudin Grubu:

Tablo-11: Lamivudin alan hastaların karakteristikleri

	Tüm hastalar	HBeAg (+) hastalar	HBeAg(-) hastalar	P değeri*
Hastaların yaş ortalaması	45,63±13,41	45,74±16,99	45,57±12,99	0,956
Yaş aralığı	18-77	18-72	18-77	
K/E hasta sayısı ve yüzdesi	49/136 (%26,5/%73,5)	4/19 (%21/%79)	45/110 (%40,9/%59,1)	0,321
Erkeklerin yaş ortalaması	45,96±13,26	43,63±15,51	46,34±12,90	0,489
Yaş aralığı	18-77	18-71	18-77	
Kadınların yaş ortalaması	44,82±13,90	55,75±22,63	43,84±12,80	0,101
Yaş aralığı	21-75	18-72	21-75	
Histolojik Aktivite İndeksi	5,2±2,4	6,6±1,9	5,1±2,4	0,096
Fibrozis Evresi	2,3±1,3	2,2±1,1	2,3±1,3	0,875
Tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı	66 (% 35,7)	11 (% 50)	51 (% 35,4)	0,188
Tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı	4 (% 4,4)	0 (% 0)	4 (% 5,1)	1,000
Tedaviye uyum	134 (% 72,4)	16 (% 69,6)	113 (% 72,9)	0,738

*Lamivudin alan HBeAg(+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında aralarında farklılık saptanmadı.

Naiv lamivudin alan 185 hastadan 143' ünün (% 77,3) öyküsünde hepatit B bulaşı açısından risk faktörü varken 37' sinde (% 22,7) risk faktörü yoktu. 185 hastadan 54 tanesinin (% 29,2) öyküsünde aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği varken 125 tanesinde (% 70,8) aile bireylerinin hiçbirinde hepatit B pozitifliği yoktu. Alkol kullanım öyküsü 185 hastadan 18' inde (% 9,7) vardı, hastaların 165' inde (% 90,3) alkol kullanım öyküsü yoktu.

Tablo-12: Lamivudin alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu

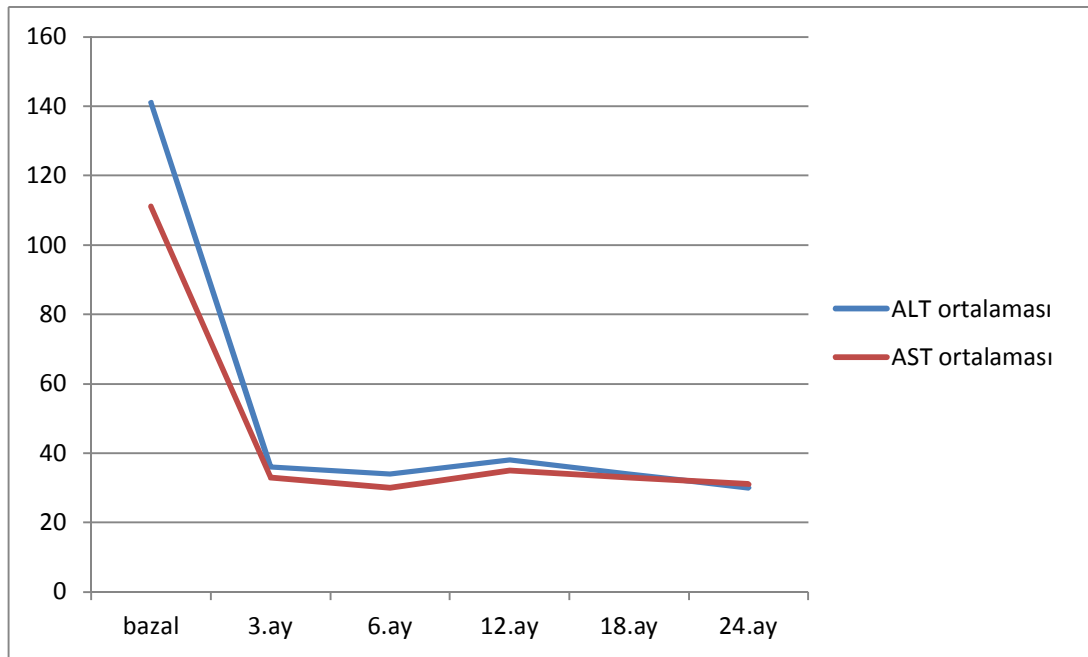
	Var	Yok
Hepatit B bulaşı için öyküde risk faktörü	143 (%77,3)	37 (%22,7)
Aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği	54 (%29,2)	125 (%70,8)
Alkol kullanım öyküsü	18 (%9,7)	165 (%90,3)

Naiv lamivudin alan 185 hastadan 23' ü (% 12,4) HBeAg pozitifken 162' si (% 87,6) HBeAg negatifti. HBeAg(+) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan HAI \leq 4 olan hasta sayısı 1 (% 12,5) HAI \geq 5 olan hasta sayısı 7(% 87,5), HBeAg (-) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan HAI \leq 4 olan 32 (% 43,8) HAI \geq 5 olan hasta sayısı 41 (% 56,2) olarak saptandı. HBeAg (+) hastalardan tedaviye başlanırken siroz saptanan hasta sayısı 11 (% 50) tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı 0, HBeAg(-) hastalardan tedaviye başlanırken siroz saptanan hasta sayısı 51 (% 37,3) tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı 4 (% 5,1) olarak saptandı. HBeAg(+) hastalarda tedaviye uyum oranı % 69,5 HBeAg(-) hastalarda tedaviye uyum oranı % 72,9 olarak saptandı.

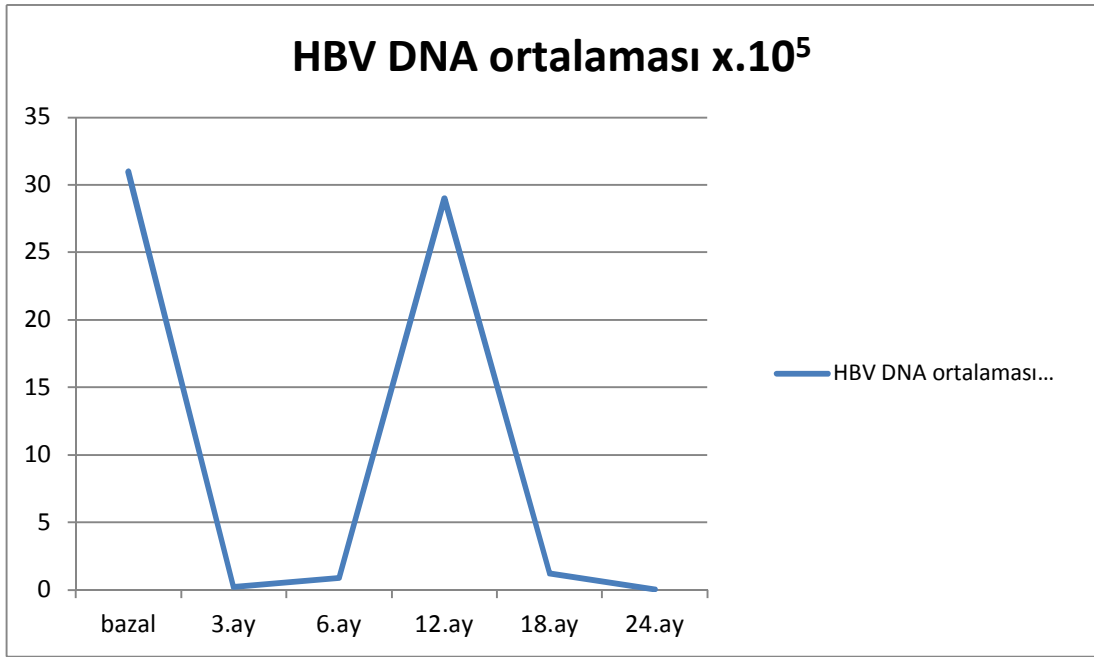
Tablo-13: Lamivudin alan hastaların bazal, tedavi sırasında 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları

Tüm Hastaların	ALT ortalaması	AST ortalaması	HBV DNA ortalaması

Bazal	141,76±282,28	111,78±249,83	3,1x10 ⁶ ±18,7x10 ⁶
3.ayda	36,04±25,45	33,45±22,89	0,02x10 ⁶ ±0,11x10 ⁶
6.ayda	34,18±29,45	30,08±13,74	0,09x10 ⁶ ±0,70x10 ⁶
12.ayda	38,55±47,70	35,21±32,66	2,9x10 ⁶ ±19x10 ⁶
18.ayda	34,68±30,14	33,04±19,96	0,12x10 ⁶ ±0,64x10 ⁶
24.ayda	30,73±21,32	31,69±17,50	0,004x10 ⁶ ±0,02x10 ⁶



Şekil-9: Lamivudin alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları



Şekil-10: Lamivudin alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları

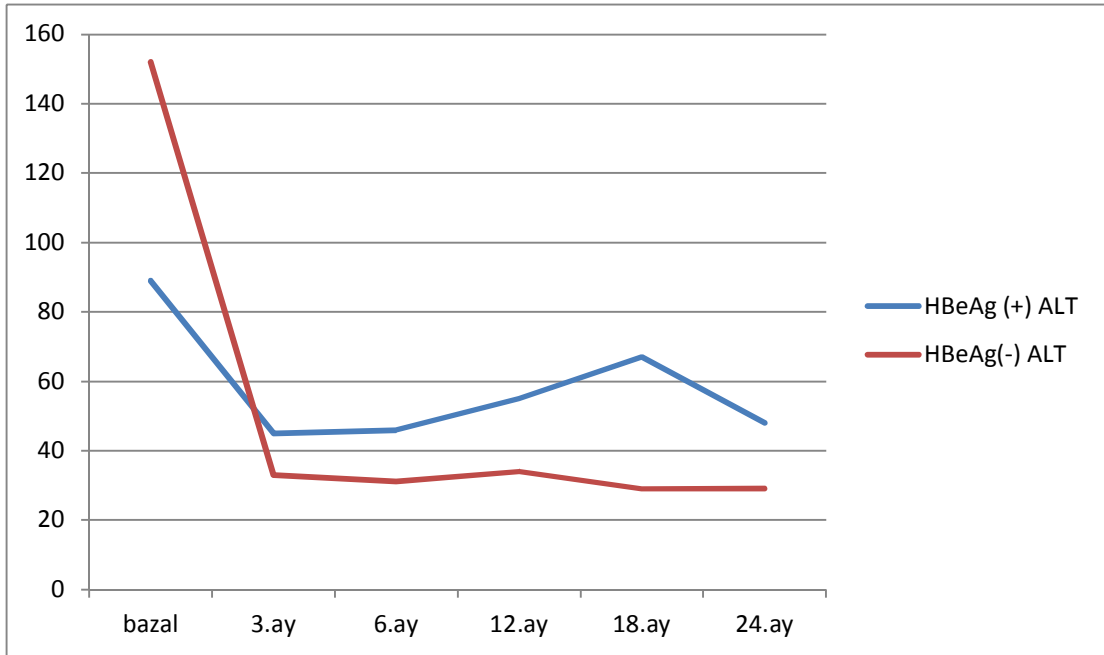
Tablo-14: Lamivudin alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
Bazal ALT ortalaması	89,43±75,35	152,54±304,89	0,326
Bazal AST ortalaması	73,17±50,00	119,17±270,98	0,419
Bazal HBVDNA ortalaması ¹	6,4x10 ⁶ ±23,2x10 ⁶	2,5x10 ⁶ ±18,0x10 ⁶	0,002*
3.ay ALT ortalaması	45,16±37,28	33,73±21,59	0,080
3.ay AST ortalaması	39,61±17,11	31,69±23,73	0,184
3.ay HBVDNA ortalaması ¹	0,11x10 ⁶ ±0,25x10 ⁶	1317±5944	0,001*
6.ay ALT ortalaması	46,95±48,13	31,67±24,23	0,040
6.ay AST ortalaması	39,68±20,96	27,85±10,91	0,001*
6.ay HBV DNA ortalaması ¹	0,58x10 ⁶ ±1,7x10 ⁶	2017±10835	0,021*
12.ay ALT ortalaması	55,11±63,51	34,42±43,71	0,100
12.ay AST ortalaması	45,44±48,13	32,15±27,48	0,114
12.ay HBVDNA ortalaması ¹	1,3x10 ⁶ ±3,2x10 ⁶	3,5x10 ⁶ ±22,3x10 ⁶	0,011*
18.ay ALT ortalaması	67,18±63,38	29,22±14,38	0,076
18.ay AST ortalaması	54,18±39,31	29,49±10,66	0,065
18.ay HBVDNA ortalaması ¹	0,4x10 ⁶ ±1,3x10 ⁶	0,05x10 ⁶ ±0,34x10 ⁶	0,006*

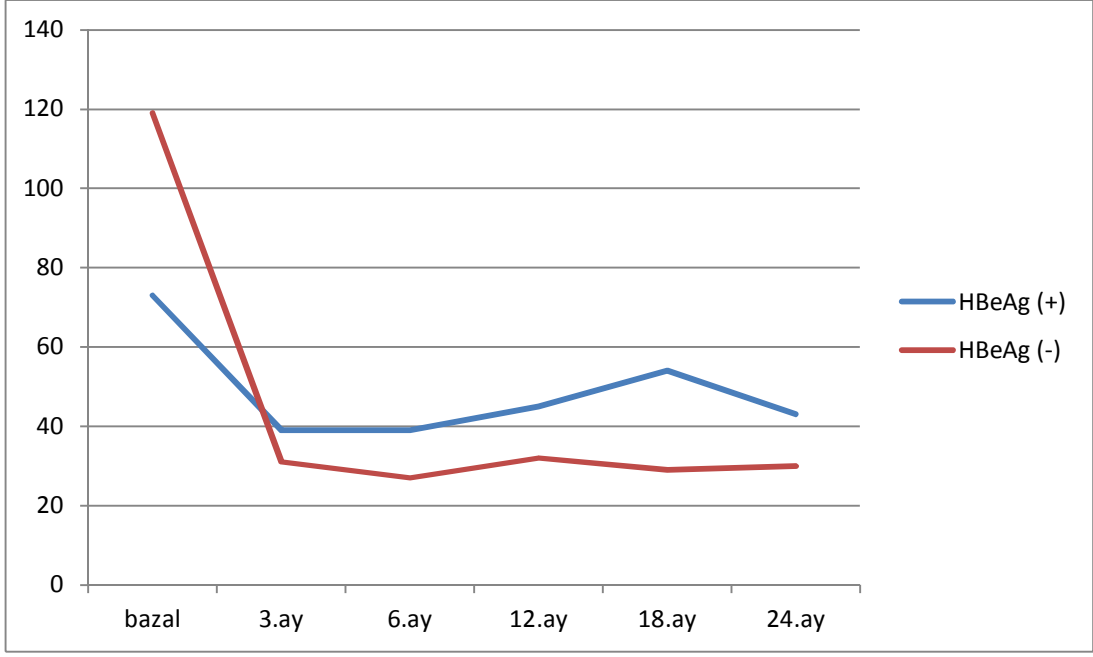
24.ay ALT ortalaması	48,71±29,84	29,07±19,78	0,023
24.ay AST ortalaması	43,86±28,56	30,47±15,26	0,057
24.ay HBVDNA ortalaması ¹	5437±14358	4915±25292	0,863

¹HBV DNA normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra ortalamalar karşılaştırıldı.

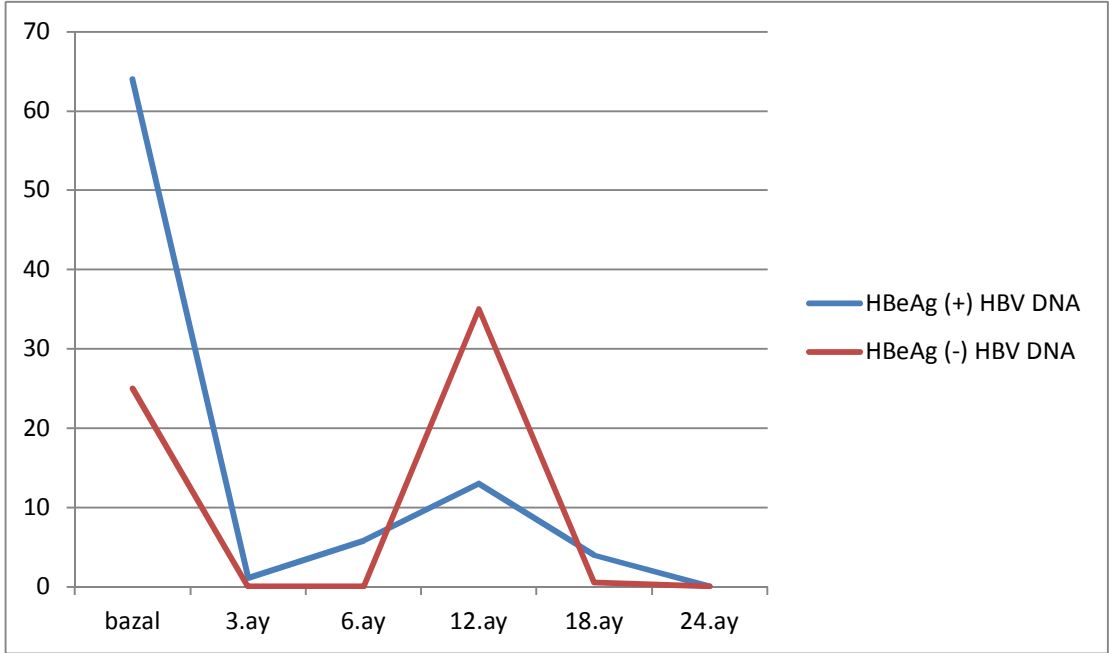
*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında bazal 3. 6. ve 18. Aylarda HBeAg (+) hastaların HBV DNA ortalamaları anlamlı olarak daha yüksektir, 12.ayda HBeAg (-) hastaların HBV DNA ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir, 6.ayda HBeAg (+) hastaların AST ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir.



Şekil-11: Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi



Şekil-12: Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi



Şekil-13: Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi $\times 10^5$

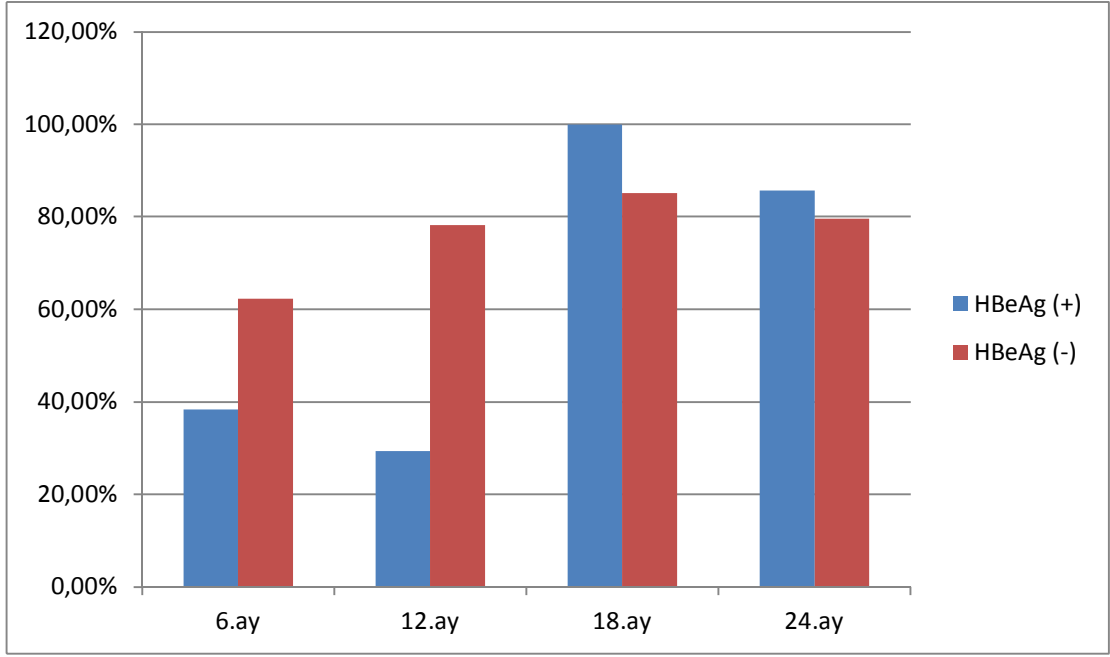
HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda HBV DNA düzeyi saptanamayacak düzeye inen hasta oranları eşik değer 20IU/ml alındığında per

protokol analizine göre sırasıyla % 38,4 (5/8) % 29,4 (5/17) % 100 (5/5) ve % 85,7 (6/7) saptandı, eşik değeri 80IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 85,7 (6/7) % 70 (7/10) % 100 (5/5) ve % 85,7 (6/7) olarak saptandı. HBeAg (-) hastalarda aynı oranlar eşik değeri 20IU/ml olarak alındığında sırasıyla per protokol analizine göre sırasıyla % 62,3 (43/69) % 78,2 (54/69) % 85,1 (40/47) ve % 79,5 (35/44) saptandı, eşik değeri 80IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 76,8 (53/69) % 82,6 (57/69) % 85,1 (40/47) ve % 81,8 (36/44) olarak saptandı.

Tablo-15: Lamivudin alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 38,4	% 62,3	0,355
12.ay	% 29,4	% 78,2	0,002*
18.ay	% 100	% 85,1	0,811
24.ay	% 85,7	% 79,5	0,898

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında 12. ayda HBeAg (-) grupta HBV DNA negatifleşme oranları anlamlı olarak daha yüksektir.

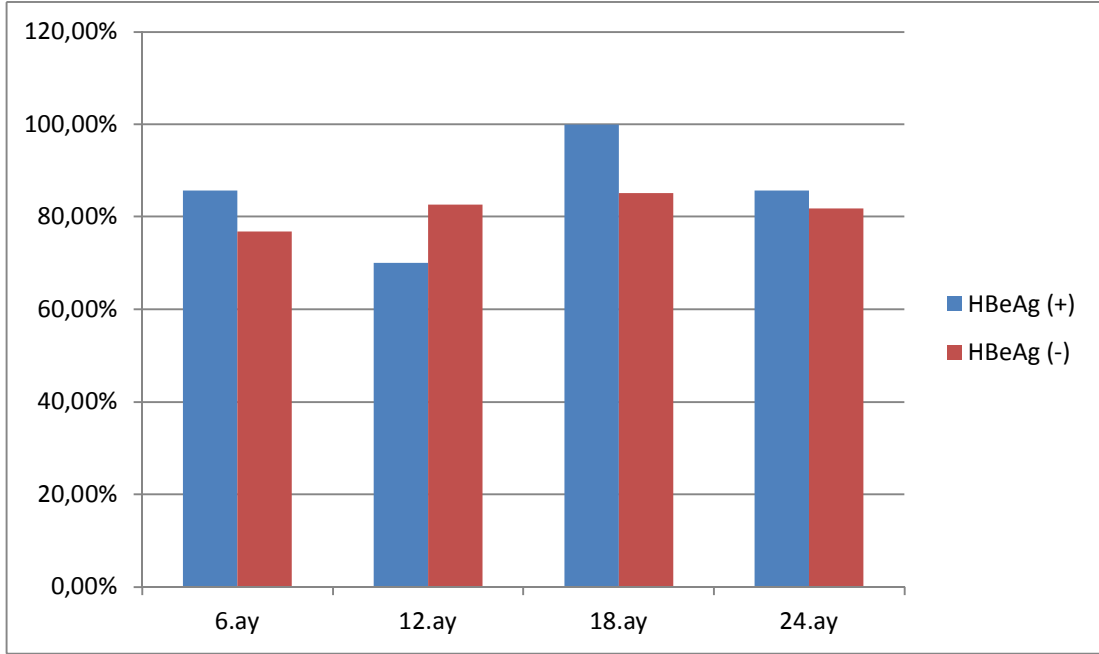


Şekil-14: Sınır 20iu/ml alındığında lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

Tablo-16: Lamivudin alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri*
6.ay	% 85,7	% 76,8	0,950
12.ay	% 70,0	% 82,6	0,605
18.ay	% 100	% 85,1	0,811
24.ay	% 85,7	% 81,8	0,788

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.



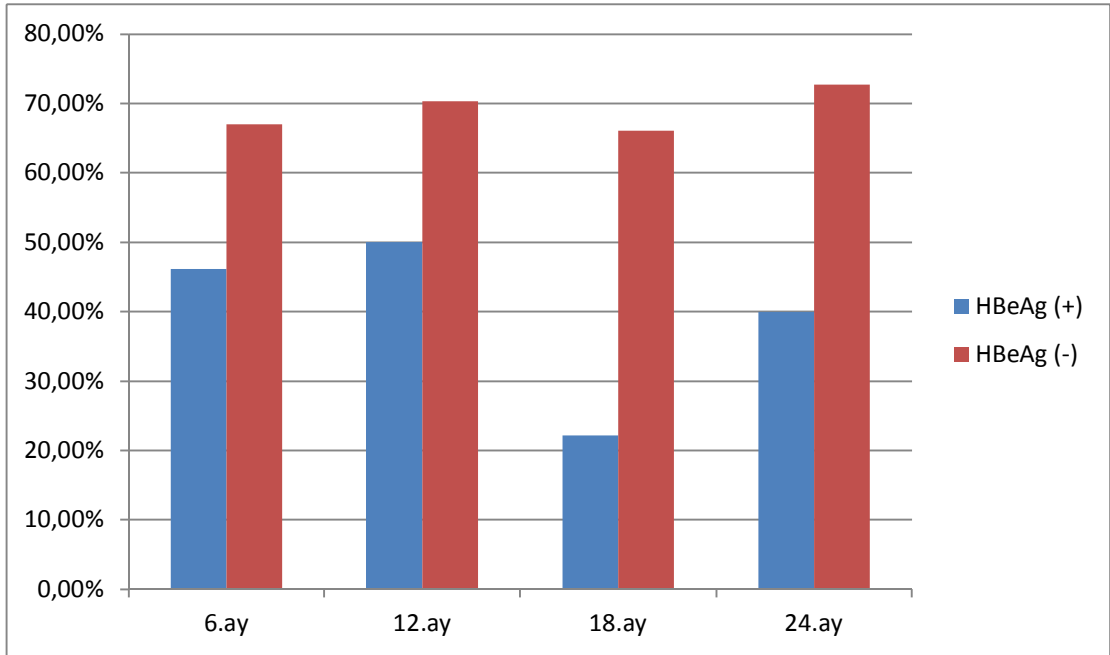
Şekil-15: Sınır 80iu/ml alındığında lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları per protokol analize göre sırasıyla % 46,1 (6/13) %50 (6/12) % 22,2 (2/9) ve % 40 (2/5) olarak saptandı. HBeAg(-) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları per protokol analizine göre sırasıyla % 67 (65/97) % 70,3 (57/81) % 66,1 (39/59) ve % 72,7 (40/55) olarak saptandı.

Tablo-17: Naiv lamivudin alan hastaların ALT normalizasyon oranları, HBeAg (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	%46,1	%67,0	0,24
12.ay	% 50,0	% 70,3	0,28
18.ay	% 22,2	% 66,1	0,03*
24.ay	% 40,0	% 72,7	0,30

* 18.ayda ALT normalizasyon oranı açısından HBeAg (+) ve (-) hastalar arasında fark vardır, HBeAg (-) hastaların 18.ayda ALT normalizasyon oranı anlamlı olarak daha yüksektir.



Şekil-16: Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBeAg serokonversiyonu gelişen hasta oranı per protokol analizine göre % 36,3 (8/22) olarak saptandı.

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 0, HBeAg (-) hastalardan HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 4 per protokol analize göre % 2,7 (4/148) olarak saptandı.

4.3. Entakavir Grubu:

Tablo-18: Entakavir alan hastaların karakteristikleri

	Tüm hastalar	HBeAg (+) hastalar	HBeAg(-) hastalar	P değeri
Hastaların yaş ortalaması	41,58±13,70	33,05±15,51	43,64±12,47	0,001*
Yaş aralığı	18-85	18-76	18-85	
K/E hasta sayısı ve yüzdesi	32/79 (%28,8/%71,2)	6/15 (%28,5/%71,5)	26/64 (%26/%64)	0,930

Erkeklerin yaş ortalaması	45,96±13,26	37,13±16,60	45,98±12,88	0,027*
Yaş aralığı	18-77	18-76	18-85	
Kadınların yaş ortalaması	44,82±13,90	22,83±4,02	38,88±10,05	0,001*
Yaş aralığı	21-75	18-29	21-59	
Histolojik Aktivite İndeksi:	6,6±2,7	5,6±3,2	6,8±2,6	0,148
Fibrozis Evresi:	2,3±1,3	2,2±1,4	2,3±1,3	0,791
Tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı:	26 (% 24,3)	5 (% 25)	21 (% 24,1)	1,000
Tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı:	3 (% 3,7)	0 (% 0)	3 (% 4,5)	1,000
Tedaviye uyum:	99 (% 90)	18 (% 85,7)	81 (% 91)	0,436

*Entakavir alan HBeAg(+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında HBeAg (-) hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir.

Naive entakavir alan 111 hastadan 81' inin (% 73) öyküsünde hepatit B bulaşı açısından risk faktörü varken 26' sında (% 27) risk faktörü yoktu, 111 hastadan 42 tanesinin (% 37,8) öyküsünde aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği varken 64 tanesinde (% 62,2) aile bireylerinin hiçbirinde hepatit B pozitifliği yoktu. Alkol kullanım öyküsü 107 hastadan 17' sinde (% 15,3) vardı, hastaların 90' unda (% 84,7) alkol kullanım öyküsü yoktu.

Tablo-19: Entakavir alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu

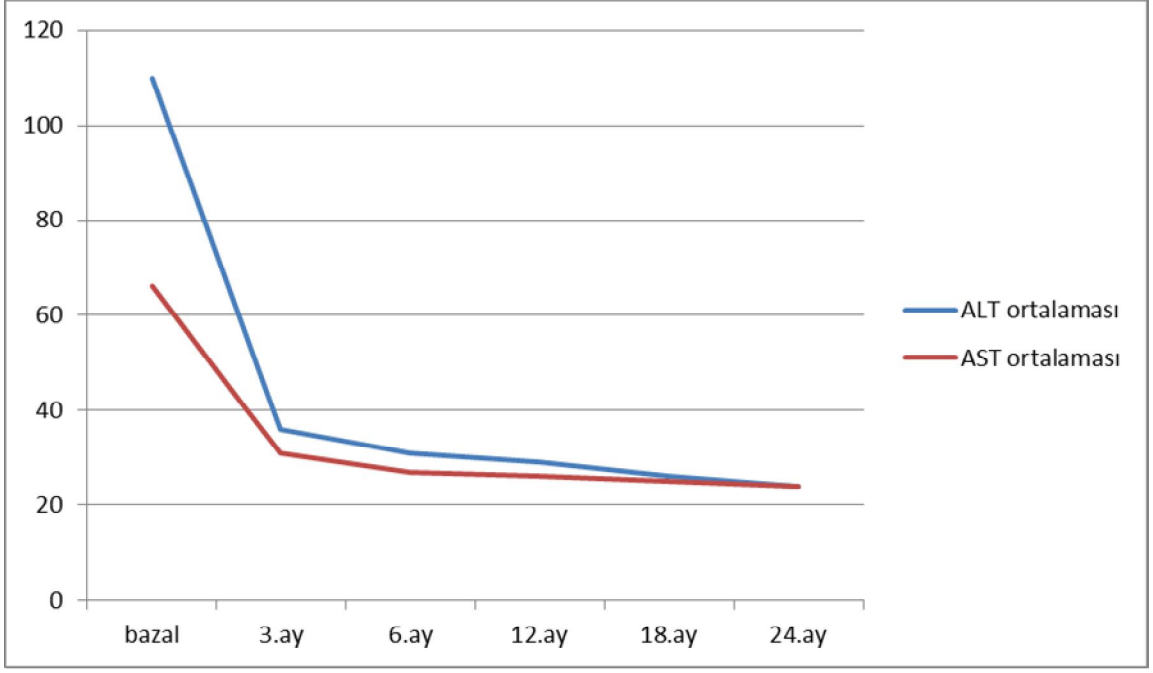
	Var	Yok
Hepatit B bulaşı için öyküde risk faktörü	81 (%73)	26 (%27)
Aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği	42 (%37,8)	64 (%62,2)

Alkol kullanım öyküsü	17 (%15,3)	90 (%84,7)
-----------------------	------------	------------

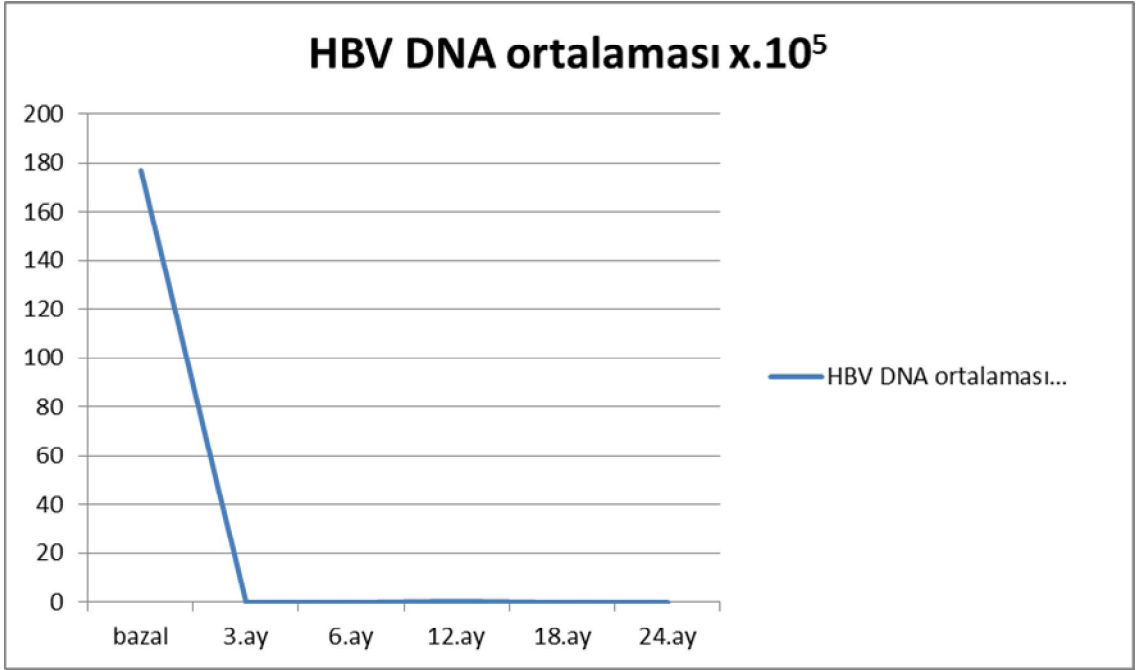
Naiv entakavir alan 111 hastadan 21' i (% 18,9) HBeAg pozitifken 90' ı (% 81,1) HBeAg negatifti. HBeAg(+) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan HAI \leq 4 olan hasta sayısı 6 (% 42,8) HAI \geq 5 olan hasta sayısı 8 (% 57,2), HBeAg (-) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan HAI \leq 4 olan 12 (% 18,4) HAI \geq 5 olan hasta sayısı 53 (% 81,6) olarak saptandı. HBeAg (+) hastalardan tedaviye başlanırken siroz saptanan hasta sayısı 5 (% 25) tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı 0, HBeAg(-) hastalardan tedaviye başlanırken siroz saptanan hasta sayısı 21 (% 24,1) tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı 3 (% 4,5) olarak saptandı. HBeAg(+) hastalarda tedaviye uyum oranı % 85,7 HBeAg(-) hastalarda tedaviye uyum oranı % 91,0 olarak saptandı.

Tablo-20: Entakavir alan hastaların bazal, ve tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları

Tüm Hastaların	ALT ortalaması	AST ortalaması	HBV DNA ortalaması
Bazal	110,10 \pm 111,73	66,93 \pm 59,63	17,7x10 ⁶ \pm 40,0x10 ⁶
3.ayda	36,34 \pm 18,76	31,07 \pm 14,59	0,01x10 ⁶ \pm 0,05x10 ⁶
6.ayda	31,14 \pm 17,33	27,69 \pm 15,95	4600 \pm 31050
12.ayda	29,31 \pm 19,54	26,55 \pm 11,46	0,04x10 ⁶ \pm 0,4x10 ⁶
18.ayda	26,67 \pm 13,68	25,42 \pm 12,38	318 \pm 1620
24.ayda	24,66 \pm 12,61	24,75 \pm 9,26	2218 \pm 17623



Şekil-17: Entakavir alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları



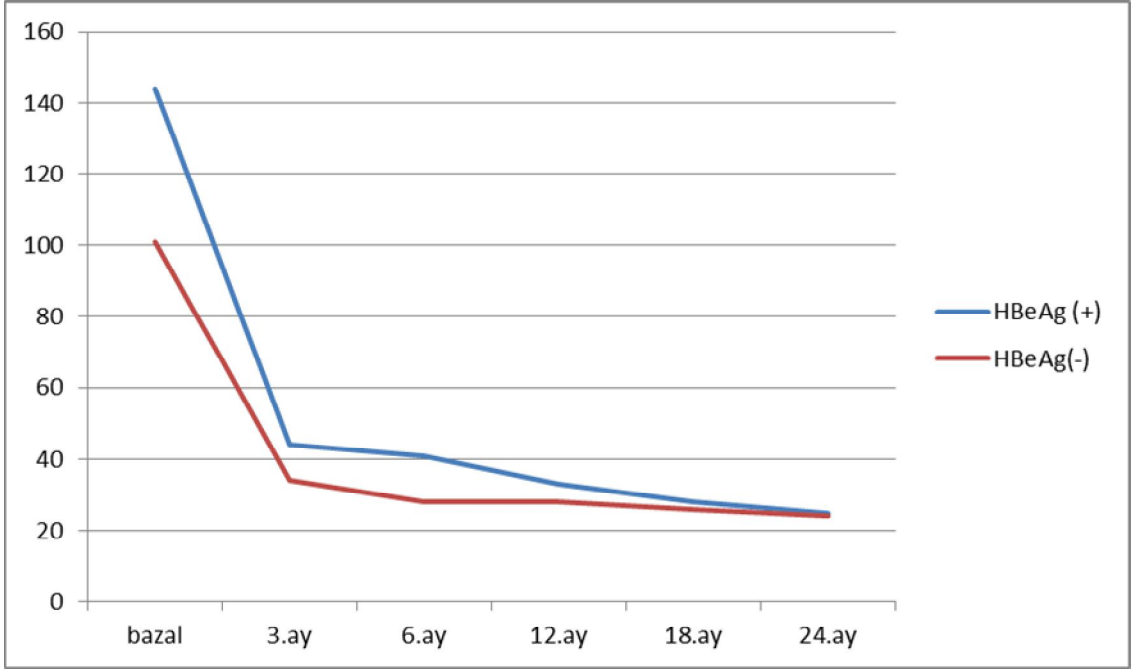
Şekil-18: Entakavir alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları

Tablo-21: Entakavir alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, ve tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması

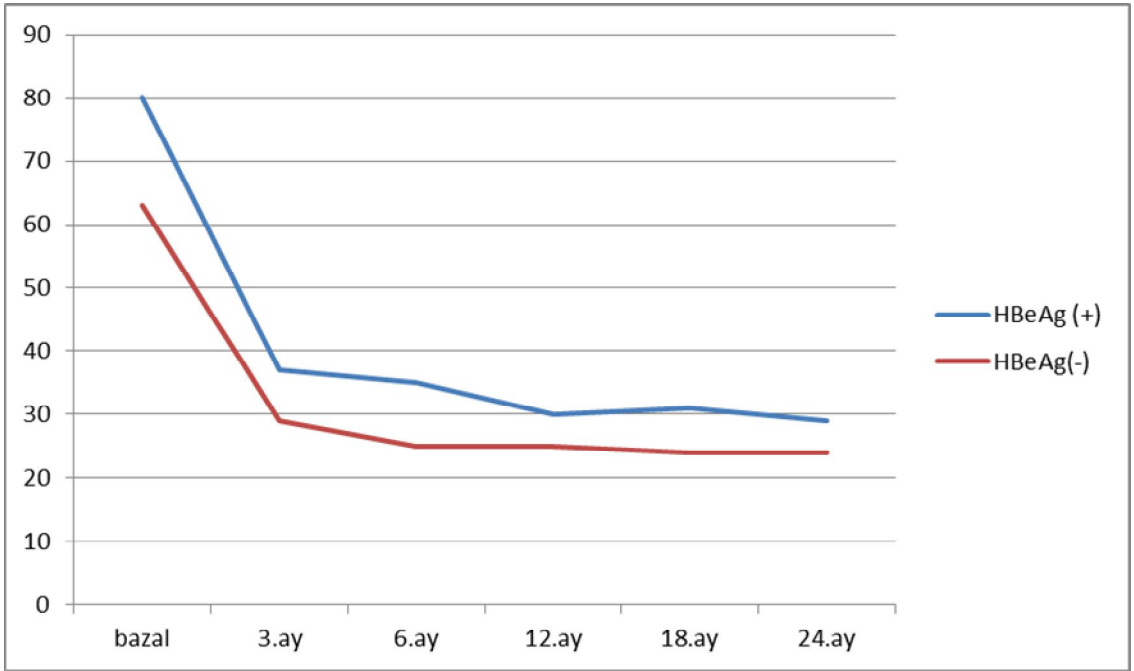
	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
Bazal ALT ortalaması Bazal AST ortalaması Bazal HBV DNA ortalaması ¹	144,75±131,13 80,45±65,39 64,2x10 ⁶ ±60,3x10 ⁶	101,44±105,49 63,51±58,02 6,4x10 ⁶ ±22,1x10 ⁶	0,122 0,258 0,001*
3.ay ALT ortalaması 3.ay AST ortalaması 3.ay HBV DNA ortalaması ¹	44,28±19,88 37,44±21,45 0,07x10 ⁶ ±0,1x10 ⁶	34,24±18,03 29,38±11,81 1160±4220	0,043* 0,141 0,001*
6.ay ALT ortalaması 6.ay AST ortalaması 6.ay HBV DNA ortalaması ¹	41,82±23,79 35,88±30,64 0,02x10 ⁶ ±0,6x10 ⁶	28,58±14,48 25,70±8,88 113±592	0,004* 0,193 0,001*
12.ay ALT ortalaması 12.ay AST ortalaması 12.ay HBV DNA ortalaması ¹	33,91±19,00 30,36±13,01 0,3x10 ⁶ ±1,1x10 ⁶	28,64±19,65 25,99±11,20 168±996	0,407 0,239 0,070*
18.ay ALT ortalaması 18.ay AST ortalaması 18.ay HBV DNA ortalaması ¹	28,50±14,23 31,00±16,87 1490±3840	26,49±13,74 24,86±11,88 179±1110	0,735 0,250 0,051
24.ay ALT ortalaması 24.ay AST ortalaması 24.ay HBV DNA ortalaması ¹	25,20±14,13 29,40±13,53 51±95	24,61±12,60 24,36±8,86 2442±18512	0,921 0,245 0,601

¹HBV DNA normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra ortalamalar karşılaştırıldı.

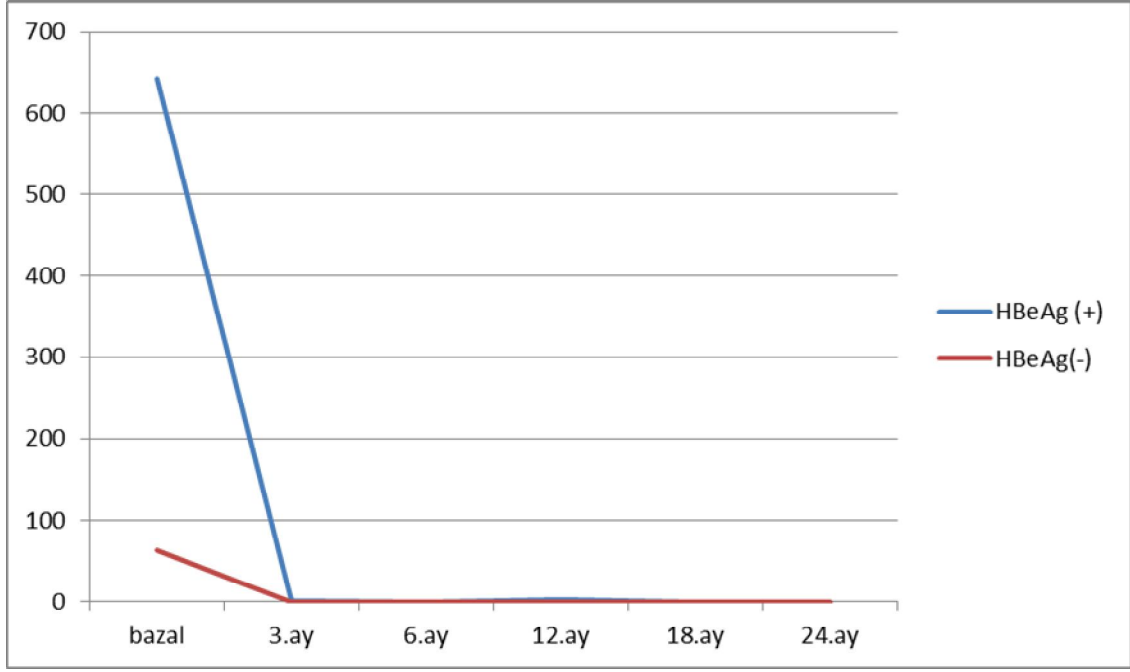
*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında bazal tedavi sırasındaki 3. 6. ve 12. aylarda HBeAg (+) hastaların HBV DNA ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir, 3. ve 6. aylarda HBeAg (+) hastaların ALT ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir.



Şekil-19: Entakvir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi



Şekil-20: Entakvir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi



Şekil-21: Entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi x.10⁵

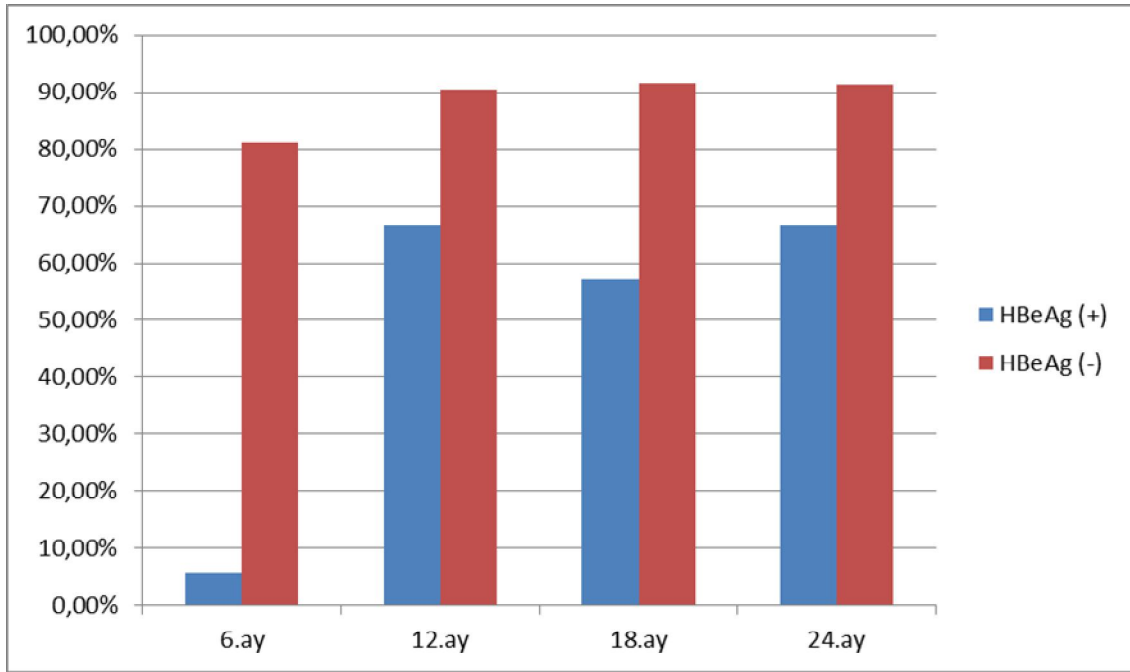
HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda HBV DNA düzeyi saptanamayacak düzeye inen hasta oranları eşik değer 20IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 5,8 (1/17) % 66,6 (8/12) % 57,1 (4/7) ve % 66,6 (4/6) saptandı, eşik değeri 80IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 29,4 (5/17) % 66,6 (8/12) % 71,4 (5/7) ve % 83,3 (5/6) olarak saptandı. HBeAg (-) hastalarda aynı oranlar eşik değer 20IU/ml olarak alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 81,1 (56/69) % 90,5 (67/74) % 91,5 (54/59) ve % 91,3 (53/58) olarak, eşik değer 80IU/ml alındığında perprotokol analizine göre sırasıyla % 92,7 (64/69) % 97,2 (72/74) % 94,9 (56/59) ve % 94,8 (55/58) olarak saptandı.

Tablo-22: Entakavir alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 5,8	% 81,1	0,001*

12.ay	% 66,6	% 90,5	0,067
18.ay	% 57,1	% 91,5	0,043*
24.ay	% 66,6	% 91,3	0,248

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında 6. ve 18. ayda HBeAg (-) grupta HBV DNA negatifleşme oranları anlamlı olarak daha yüksektir.



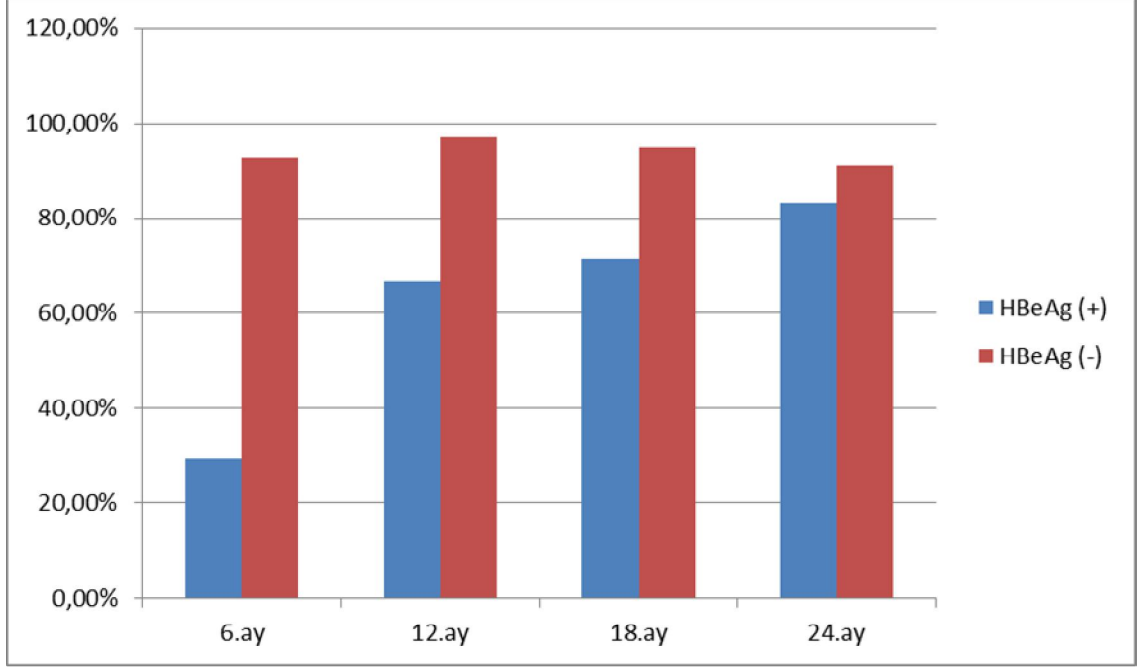
Şekil-22: Sınır 20iu/ml alındığında entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

Tablo-23: Entakavir alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 29,4	% 92,7	0,001*
12.ay	% 66,6	% 97,2	0,001*
18.ay	% 71,4	% 94,9	0,143

24.ay	% 83,3	% 94,8	0,832
-------	--------	--------	-------

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında 6. ve 12. ayda HBeAg (-) grupta HBV DNA negatifleşme oranları anlamlı olarak daha yüksektir, bu farklılık sonraki aylarda kaybolmaktadır.



Şekil-23: Sınır 80iu/ml alındığında entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

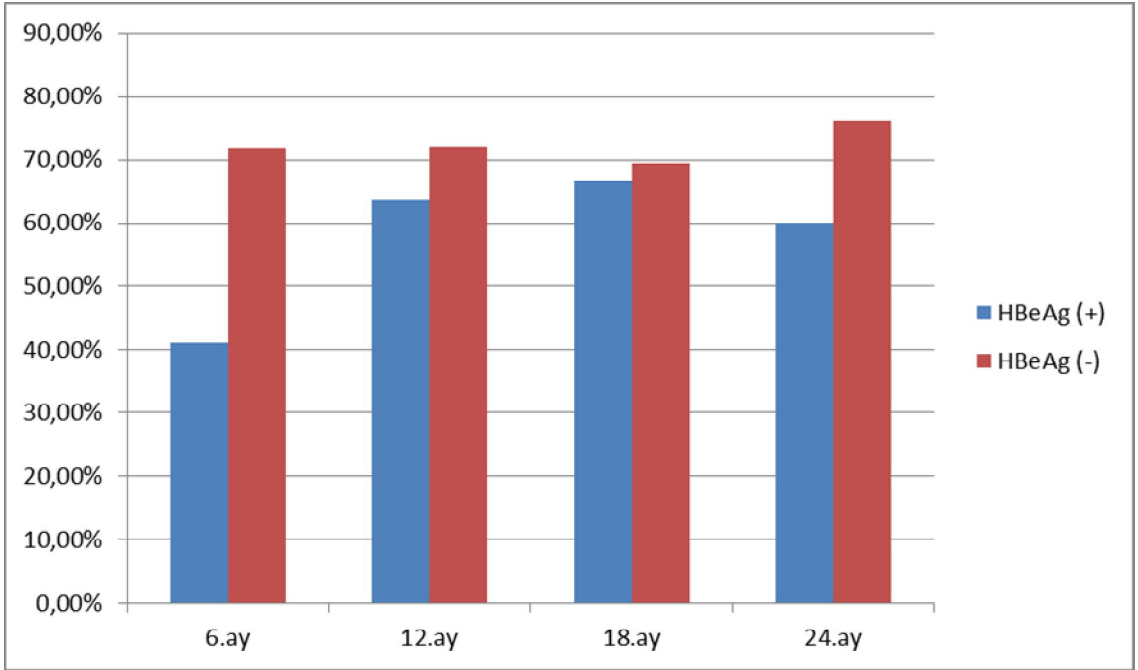
HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları per protokol analize göre % 41,1 (7/17) % 63,6 (7/11) % 66,6 (4/6) ve % 60 (3/5) olarak saptandı. HBeAg(-) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları olarak per protokol analizine göre sırasıyla % 71,8 (51/71) % 72 (54/75) % 69,4 (41/59) ve % 76,2 (45/59) olarak saptandı.

Tablo-24: Naive entakavir alan hastaların ALT normalizasyon oranları, HBeAg (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 41,1	% 71,8	0,03*

12.ay	% 63,6	% 72,0	0,82
18.ay	% 66,6	% 69,4	0,68
24.ay	% 60,0	% 76,2	0,97

*6.ayda ALT normalizasyon oranı açısından HBeAg (+) ve (-) hastalar arasında fark vardır, HBeAg (-) hastaların 6.ayda ALT normalizasyon oranı anlamlı olarak daha yüksektir.



Şekil-24: Entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBeAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı per protokol analizine göre % 36,8 (7/19) olarak saptandı.

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 0, HBeAg (-) hastalardan HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 0 olarak saptandı.

4.4. Tenofovir Grubu:

Tablo-25: Tenofovir alan hastaların karakteristikleri

	Tüm hastalar	HBeAg (+) hastalar	HBeAg(-) hastalar	P değeri
Hastaların yaş ortalaması	45,19±14,67	37,57±15,25	51,03±11,32	0,001*
Yaş aralığı	19-76	19-70	29-76	
K/E hasta sayısı ve yüzdeleri	16/37 (%30,2/%69,8)	8/15 (%34,8/%65,2)	8/22 (%26,7/%73,3)	0,737
Erkeklerin yaş ortalaması	47,32±13,57	42,40±15,71	50,68±11,05	0,091
Yaş aralığı	24-76	24-70	29-76	
Kadınların yaş ortalaması	40,25±16,33	28,50±9,65	52±12,77	0,001*
Yaş aralığı	19-68	19-50	32-68	
Histolojik Aktivite İndeksi	7,0±3,8	5,3±2,6	9,3±4,0	0,001*
Fibrozis Evresi	2,8±1,7	1,9±1,1	4,1±1,4	0,001*
Tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı	19 (% 35,8)	2 (% 8,7)	17 (% 56,7)	0,001*
Tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı	1 (% 1,9)	0 (% 0)	1 (% 7,7)	0,394
Tedaviye uyum	44(% 86,3)	16 (% 72,7)	28 (% 96,6)	0,034*

*Tenofovir alan HBeAg(+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında HBeAg (-) hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir, HAİ anlamlı olarak daha yüksektir, fibrozis evresi anlamlı olarak daha ileridir, tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazladır, tedaviye uyum oranı anlamlı olarak daha fazladır.

Naiv tenofovir alan 53 hastadan 38' inin (% 71,7) öyküsünde hepatit B bulaşı açısından risk faktörü varken 25' inde (% 28,3) risk faktörü yoktu, 53 hastadan 25 tanesinin (% 47,2) öyküsünde aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği varken 28 tanesinde (% 52,8) aile bireylerinin hiçbirinde hepatit B pozitifliği yoktu. Alkol kullanım öyküsü 53 hastadan 8' inde (% 15,1) vardı, hastaların 45' inde (% 84,9) alkol kullanım öyküsü yoktu.

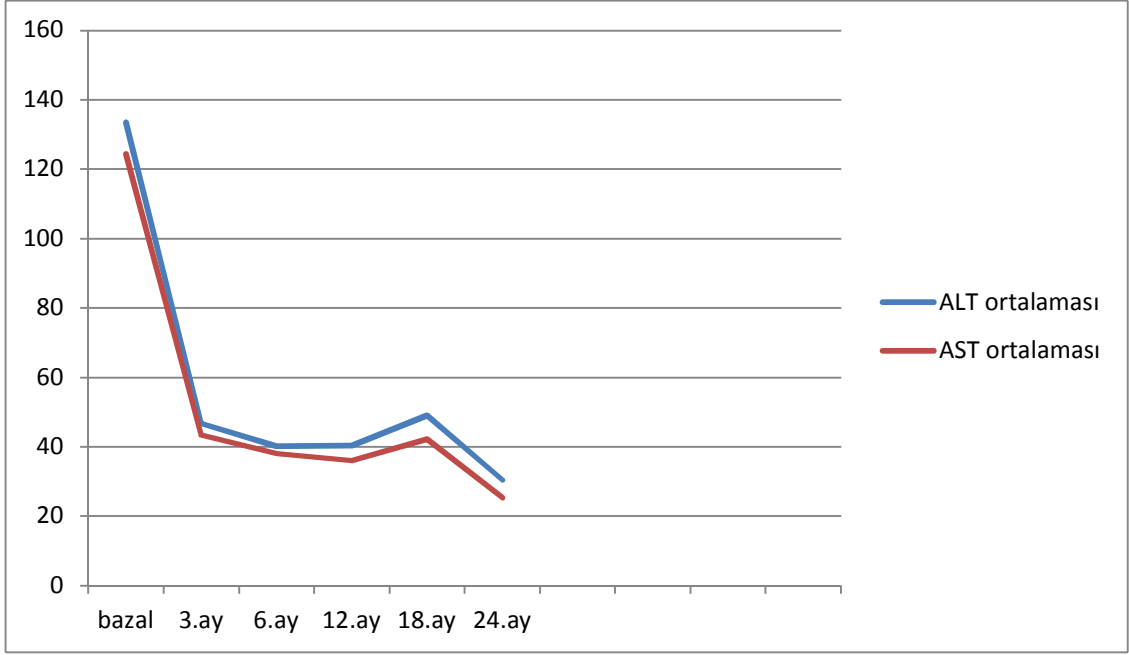
Tablo-26: Tenofovir alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu

	var	yok
Hepatit B bulaşı için öyküde risk faktörü	38 (% 71,7)	25 (% 28,3)
Aile bireylerinin (1.derece akrabalar) enaz birinde hepatit B pozitifliği	25 (% 47,2)	28 (% 52,8)
Alkol kullanım öyküsü	8 (% 15,1)	45 (% 84,9)

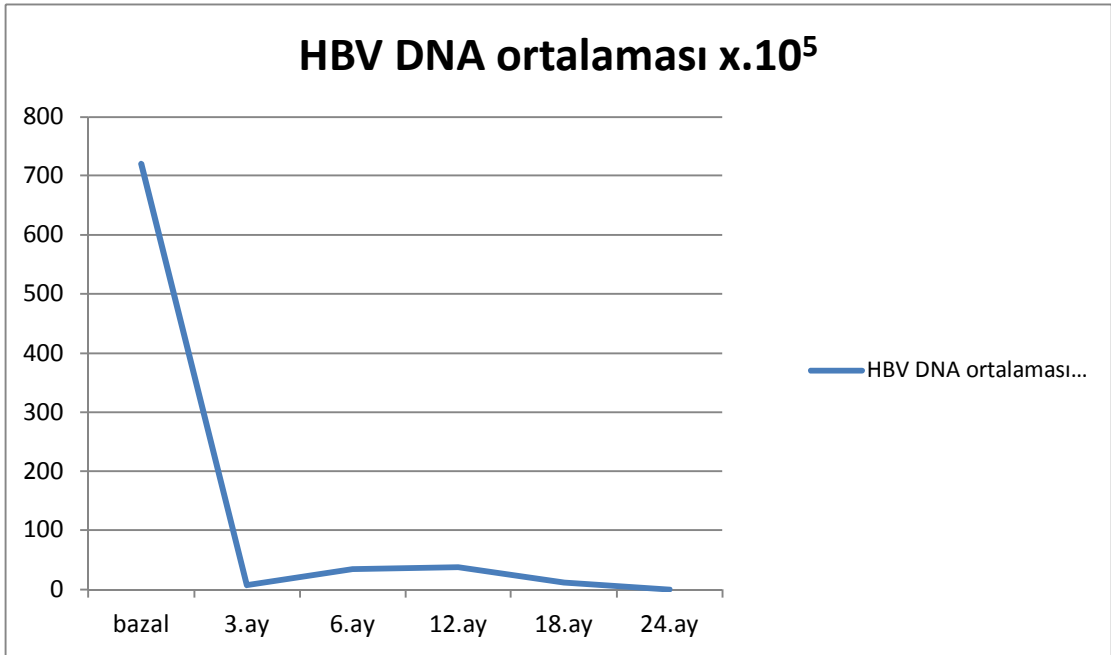
Naive tenofovir alan 53 hastadan 23' ü (% 43,4) HBeAg pozitifken 30' u (% 56,6) HBeAg negatifti. HBeAg(+) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan $HAİ \leq 4$ olan hasta sayısı 8 (% 38) $HAİ \geq 5$ olan hasta sayısı 13 (% 62), HBeAg (-) olup karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalardan $HAİ \leq 4$ olan 2 (% 13,3) $HAİ \geq 5$ olan hasta sayısı 13 (% 86,7) olarak saptandı.

Tablo-27: Tenofovir alan hastaların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları

	ALT ortalaması	AST ortalaması	HBV DNA ortalaması
Bazal	133,49±130,05	124,40±150,27	72x10 ⁶ ±165x10 ⁶
3.ayda	46,71±31,05	43,41±23,93	0,67x10 ⁶ ±2,7x10 ⁶
6.ayda	40,18±18,21	38,06±19,06	3,4x10 ⁶ ±19x10 ⁶
12.ayda	40,31±48,37	36,00±26,34	3,8x10 ⁶ ±20x10 ⁶
18.ayda	49,04±82,99	42,12±47,20	1,2x10 ⁶ ±4,6x10 ⁶
24.ayda	30,47±18,19	25,29±7,6	5±8



Şekil-25: Tenofovir alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları



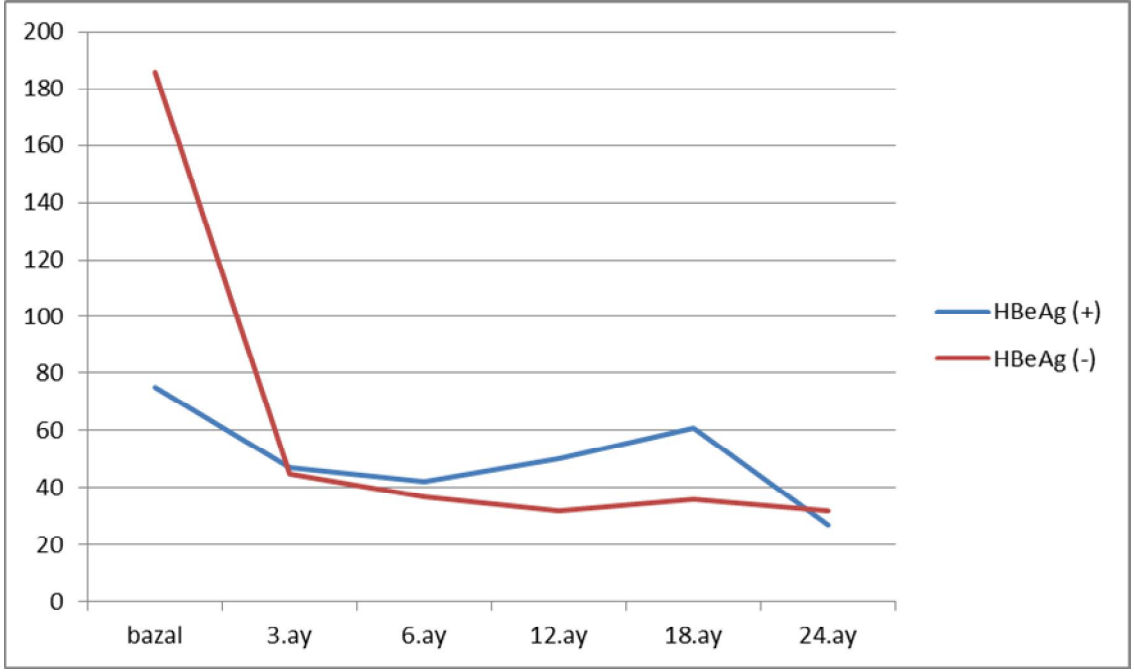
Şekil-26: Tenofovir alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları

Tablo-28: Tenofovir alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması

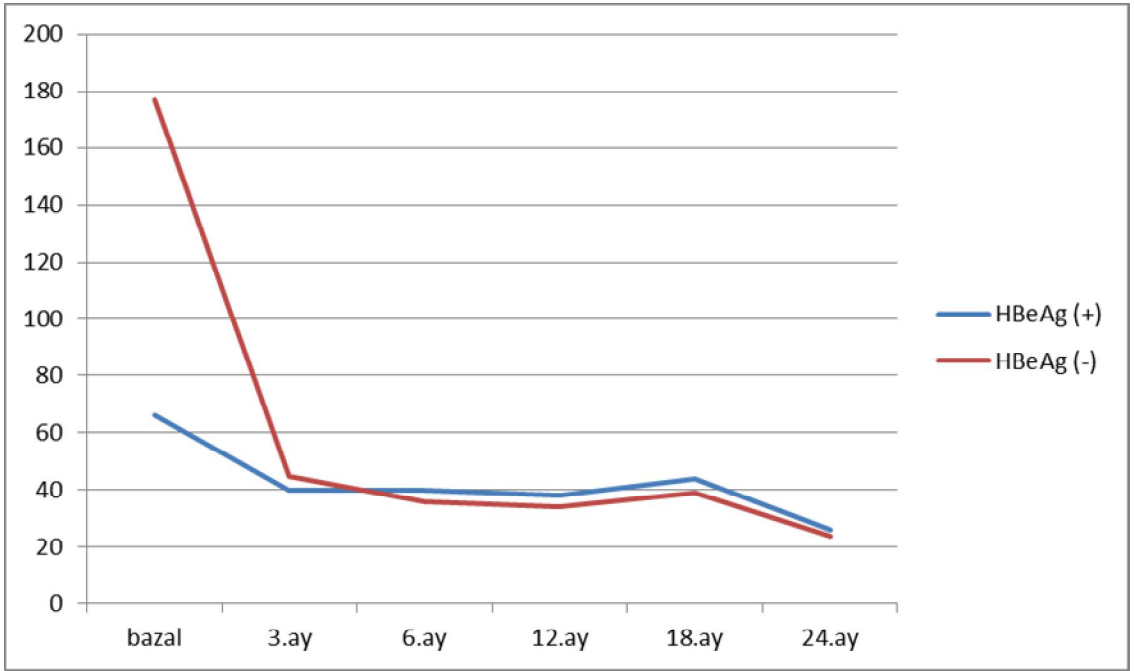
	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
Bazal ALT ortalaması Bazal AST ortalaması Bazal HBV DNA ortalaması ¹	75,18±43,38 66,14±61,46 131x10 ⁶ ±228x10 ⁶	186,95±158,56 177,82±185,76 21x10 ⁶ ±42x10 ⁶	0,003* 0,009* 0,001*
3.ay ALT ortalaması 3.ay AST ortalaması 3.ay HBV DNA ortalaması ¹	47,90±24,44 40,71±18,73 1,5x10 ⁶ ±4,0x10 ⁶	45,61±36,59 45,78±27,87 218±562	0,810 0,486 0,001*
6.ay ALT ortalaması 6.ay AST ortalaması 6.ay HBV DNA ortalaması ¹	42,88±14,81 40,19±14,95 7,8x10 ⁶ ±29,3x10 ⁶	37,78±20,91 36,17±22,36 27±62	0,424 0,548 0,016*
12.ay ALT ortalaması 12.ay AST ortalaması 12.ay HBV DNA ortalaması ¹	50,00±68,36 38,57±31,25 8,4x10 ⁶ ±30,5x10 ⁶	32,78±23,56 34,00±22,57 23±39	0,326 0,634 0,017*
18.ay ALT ortalaması 18.ay AST ortalaması 18.ay HBV DNA ortalaması ¹	61,50±114,53 44,46±49,67 2,9x10 ⁶ ±6,8x10 ⁶	36,58±30,74 39,58±46,44 4±8	0,474 0,802 0,118
24.ay ALT ortalaması 24.ay AST ortalaması 24.ay HBV DNA ortalaması ¹	27,43±10,89 26,57±6,90 6±9	32,60±22,29 24,40±8,34 5±8	0,581 0,580 0,628

¹HBV DNA normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra ortalamalar karşılaştırıldı.

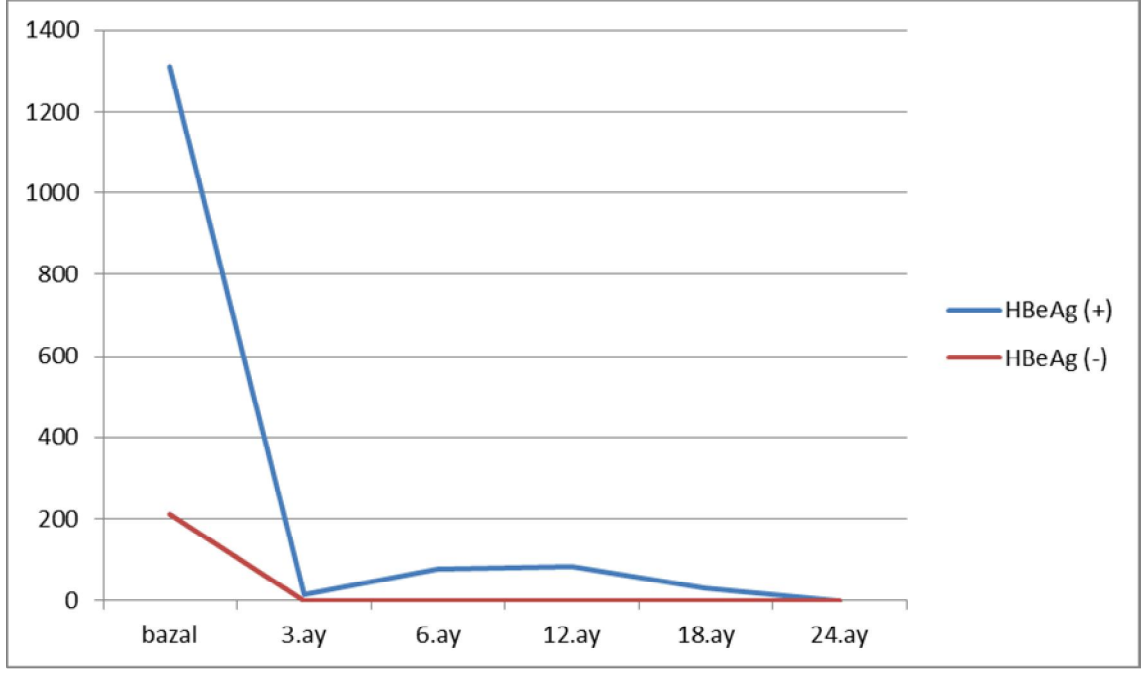
*Bazal ALT, AST ortalamaları HBeAg (-) grupta anlamlı olarak daha yüksektir. Bazal 3. 6. ve 12. aylardaki ortalama HBV DNA düzeyleri HBeAg (+) grupta anlamlı olarak daha yüksektir.



Şekil-27: Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi



Şekil-28: Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi



Şekil-29: Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi x.10⁵

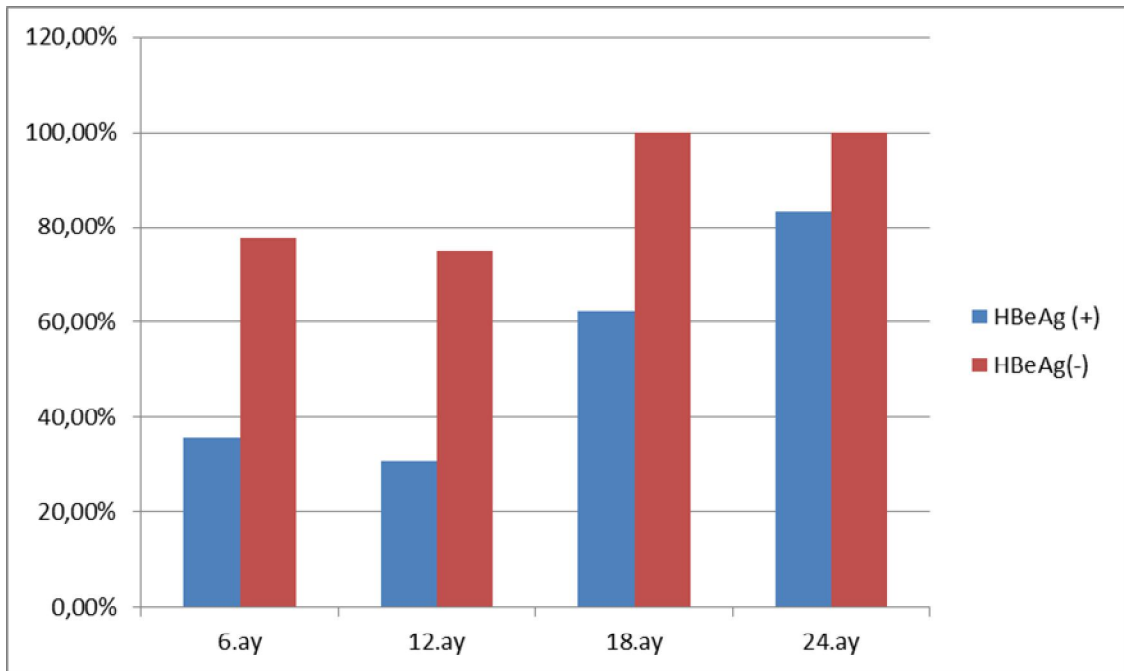
HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda HBV DNA düzeyi saptanamayacak düzeye inen hasta oranları eşik değer 20IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 35,7 (5/14) % 30,7 (4/13) % 62,5 (5/8) ve % 83,3 (5/6) saptandı, eşik değeri 80IU/ml alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 35,7 (5/14) % 38,4 (5/13) % 62,5 (5/8) ve %100 (6/6) olarak saptandı. HBeAg (-) hastalarda aynı oranlar eşik değer 20IU/ml olarak alındığında per protokol analizine göre sırasıyla % 77,7 (14/18) % 75 (12/16) % 100 (10/10) ve % 100 (9/9) olarak, eşik değer 80IU/ml alındığında perprotokol analizine göre sırasıyla % 88,8 (16/18) % 87,5 (14/16) % 100 (10/10) ve % 100 (9/9) olarak saptandı.

Tablo-29: Tenofovir alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 35,7	% 77,7	0,042*

12.ay	% 30,7	% 75	0,044*
18.ay	% 62,5	% 100	0,138
24.ay	% 83,3	% 100	0,831

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında 6. ve 12. aylarda HBeAg (-) grupta HBV DNA negatifleşme oranları anlamlı olarak daha yüksektir, bu farklılık 18. ve 24. aylarda kaybolmaktadır.



Şekil-30: Sınır 20iu/ml alındığında tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

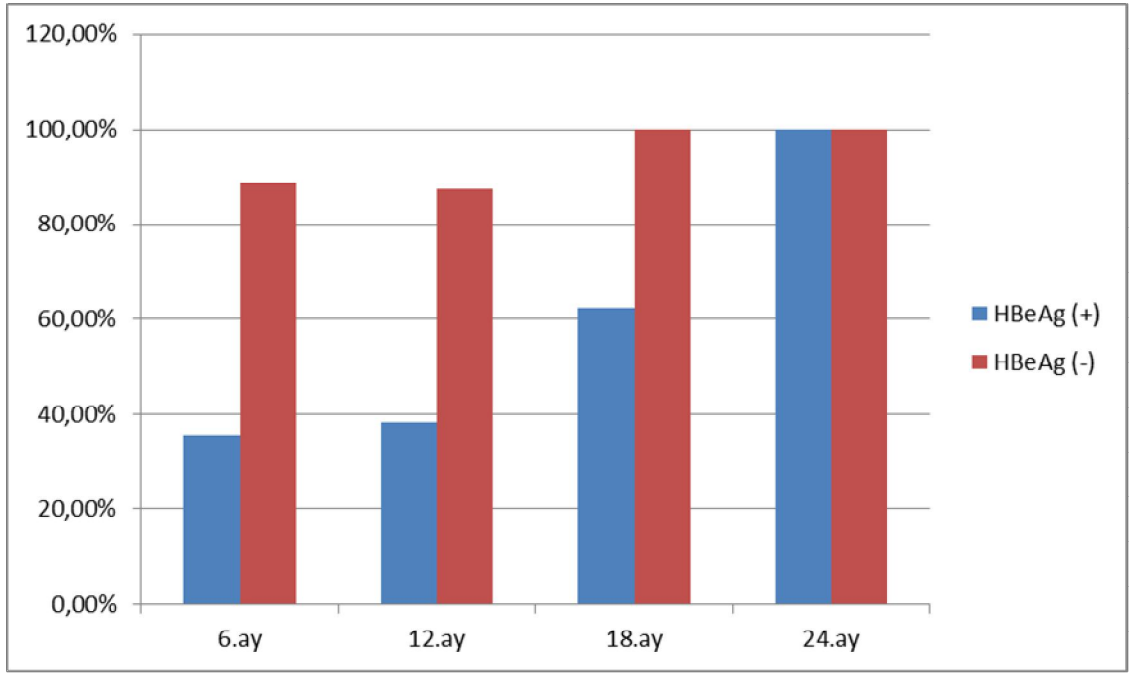
Tablo-30: Tenofovir alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri
6.ay	% 35,7	% 88,8	0,006*
12.ay	% 38,4	% 87,5	0,018*

18.ay	% 62,5	% 100	0,138
24.ay	% 100	% 100	- ¹

*HBeAg (+) ve (-) hastalar karşılaştırıldığında 6. ve 12. aylarda HBeAg (-) grupta HBV DNA negatifleşme oranları anlamlı olarak daha yüksektir, bu farklılık 18. ve 24. aylarda kaybolmaktadır.

¹Her iki grubun yanıt oranı aynı olması nedeniyle hesaplama yapılamadı.



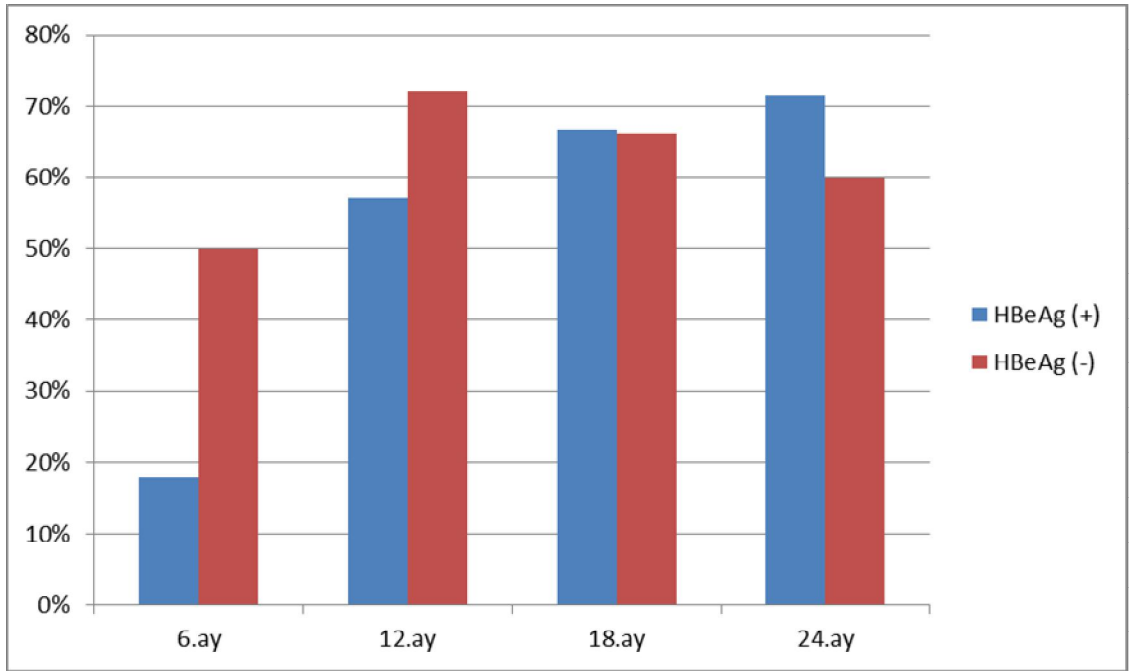
Şekil-31: Sınır 80iu/ml alındığında tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları

HBeAg (+) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları per protokol analize göre sırasıyla % 18 (3/16) % 57,1 (8/14) % 66,6 (8/12) % 71,4 (5/7) olarak saptandı. HBeAg(-) hastaların 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları per protokol analizine göre sırasıyla % 50 (9/18) % 72,2 (13/18) % 66,2 (8/12) ve % 60 (6/10) olarak saptandı.

Tablo-31: Tenofovir alan hastaların ALT normalizasyon oranları

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	P değeri*
6.ay	% 18,0	% 50,0	0,11
12.ay	% 57,1	% 72,2	0,60
18.ay	% 66,6	% 66,2	0,68
24.ay	% 71,4	% 60,0	0,97

*HBeAg (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması:HBeAg (+) ve (-) hastalar arasında anlamlı farklılık yoktur.



Şekil-32: Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBeAg serokonversiyonu gelişen hasta oranı per protokol analizine göre % 45,4 (10/22) olarak saptandı.

HBeAg (+) hastalardan tedavi sırasında HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 0, HBeAg (-) hastalardan HBsAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı 0 olarak saptandı.

4.5. Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir Gruplarının Karşılaştırılması

Tablo-32: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastaların karakteristiklerinin karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri
Hastaların yaş ortalaması	45,74±16,99	33,05±15,51	37,57±15,25	*
Yaş aralığı	18-72	18-76	19-70	
K/E hasta sayısı ve yüzdesi	4/19 (%21/%79)	6/15 (%28,5/%71,5)	8/15 (%34,8/%65,2)	AD
Erkeklerin yaş ortalaması	43,63±15,51	37,13±16,60	42,40±15,71	AD
Yaş aralığı	18-71	18-76	24-70	
Kadınların yaş ortalaması	55,75±22,63	22,83±4,02	28,50±9,65	*
Yaş aralığı	18-72	18-29	19-50	
Histolojik Aktivite İndeksi	6,6±1,9	5,6±3,2	5,3±2,6	AD
Fibrozis Evresi	2,2±1,1	2,2±1,4	1,9±1,1	AD
Tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı	11 (% 50)	5 (% 25)	2 (% 8,7)	*
Tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	AD
Tedaviye uyum	16 (% 69,6)	18 (% 85,7)	16 (% 72,7)	AD

*HBeAg (+) hastalar karşılaştırılınca Lamivudin grubunun yaş ortalaması entakavir grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Lamivudin alan gruptaki kadınların yaş ortalaması tenofovir ve entakavir alan gruplardaki kadınların yaş ortalamalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,01 ve p=0,007) Lamivudin alan gruptaki hastalardan tanı sırasında siroz saptanan hasta oranı tenofovir grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. (p=0,006)

Tablo-33: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastaların karakteristiklerinin karşılaştırılması

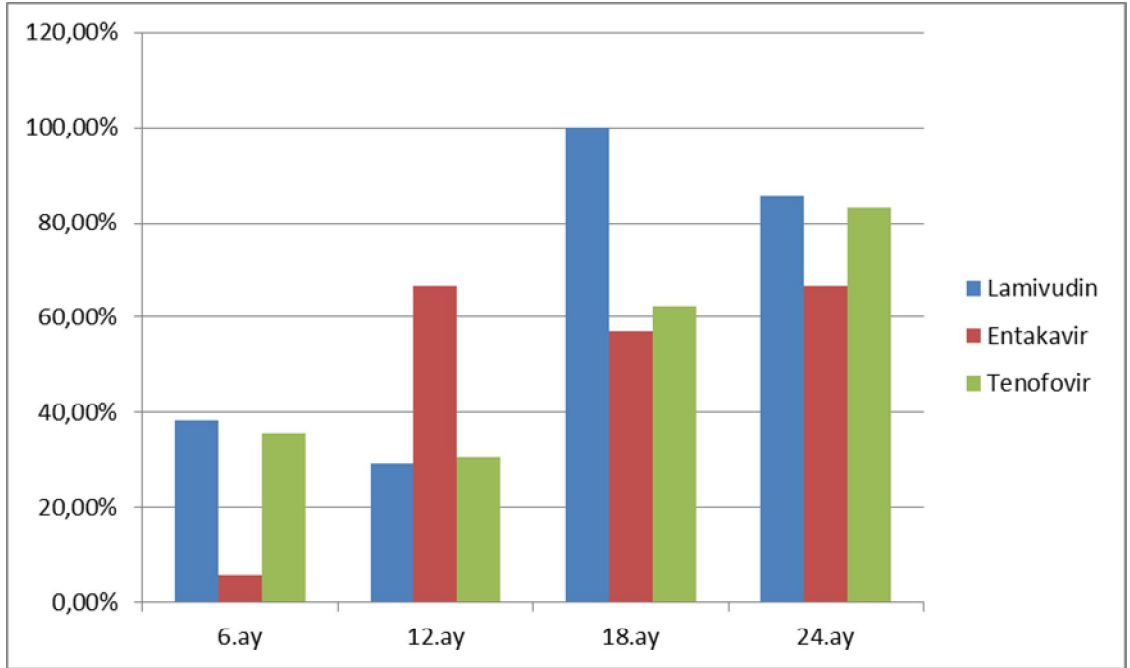
	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri
Hastaların yaş ortalaması	45,57±12,99	43,64±12,47	51,03±11,32	*
Yaş aralığı	18-77	18-85	29-76	
K/E hasta sayısı ve yüzdesi	45/110 (%40,9/%59,1)	26/64 (%26/%64)	8/22 (%26,7/%73,3)	AD
Erkeklerin yaş ortalaması	46,34±12,90	45,98±12,88	50,68±11,05	AD
Yaş aralığı	18-77	18-85	29-76	
Kadınların yaş ortalaması	43,84±12,80	38,88±10,05	52±12,77	*
Yaş aralığı	21-75	21-59	32-68	
Histolojik Aktivite İndeksi	5,1±2,4	6,8±2,6	9,3±4,0	*
Fibrozis Evresi	2,3±1,3	2,3±1,3	4,1±1,4	*
Tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı	51 (% 35,4)	21 (% 24,1)	17 (% 56,7)	*
Tedavi sırasında siroz gelişen hasta sayısı	4 (% 5,1)	3 (% 4,5)	1 (% 7,7)	AD
Tedaviye uyum	113 (% 72,9)	81 (% 91)	28 (% 96,6)	*

*HBeAg(-) hastalar karşılaştırılınca tenofovir grubunun yaş ortalaması lamivudin ve entakavir gruplarının yaş ortalamasına göre daha yüksektir. (p=0,03 ve p=0,004) Tenofovir alan gruptaki kadınların yaş ortalaması entakavir alan kadınların yaş ortalamasına göre daha yüksektir. (p=0,004) Tenofovir alan hastaların HAI lamivudin alan ve entakavir alan hastaların HAI'e göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,0001 ve p=0,003) Entakavir alan hastaların HAI lamivudin alan hastaların HAI'e göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,0001) Tenofovir alan hastaların fibrozis evresi ortalaması, lamivudin alan hastaların ve entakavir alan hastaların fibrozis evresi ortalamasına göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,0001 ve p=0,0001) Tenofovir grubunda tanı sırasında siroz saptanan hasta sayısı oranı, lamivudin grubuna ve entakavir grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,04 ve p=0,002) Tenofovir grubunda tedaviye uyum oranı lamivudin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.(p=0,01) Entakavir grubunda tedaviye uyum oranı lamivudin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. (p=0,001)

Tablo-34: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda sınır 20iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 38,4	% 5,8	% 35,7	
12.ay	% 29,4	% 66,6	% 30,7	
18.ay	% 100	% 57,1	% 62,5	
24.ay	% 85,7	% 66,6	% 83,3	

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

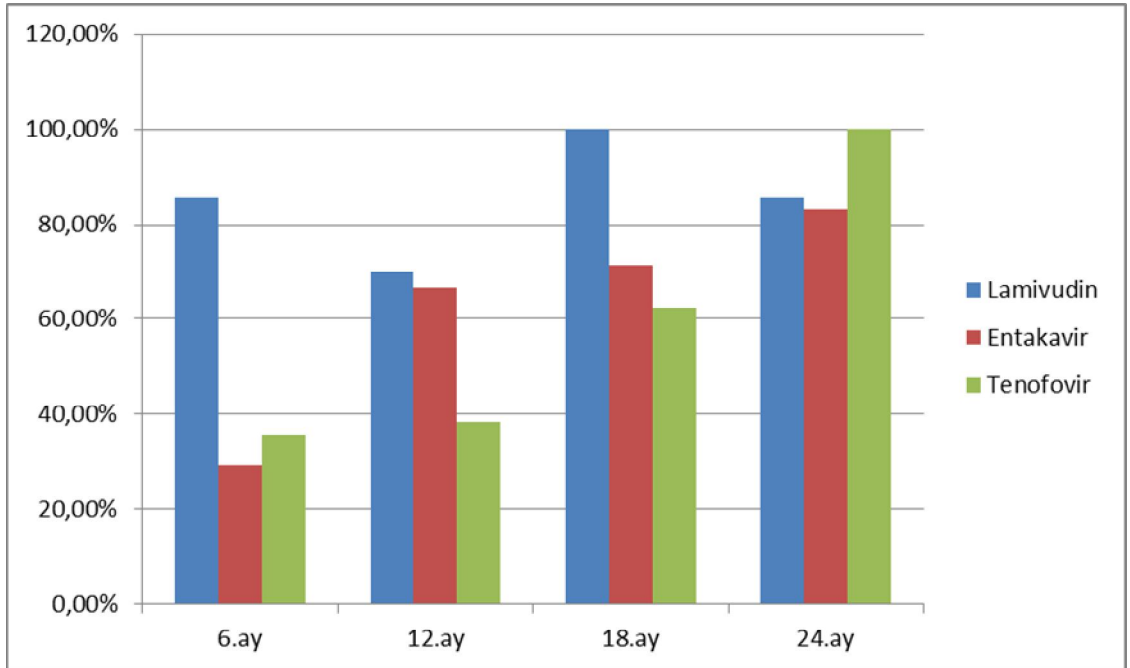


Şekil-33: Sınır 20iu/ml alındığında HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-35: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda sınır 80iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 85,7	% 29,4	% 35,7	*
12.ay	% 70	% 66,6	% 38,4	
18.ay	% 100	% 71,4	% 62,5	
24.ay	% 85,7	% 83,3	%100	

*6. ayda lamivudin alan grupta entakavir alan gruba göre HBV DNA negatifleşme oranı anlamlı olarak daha yüksektir.

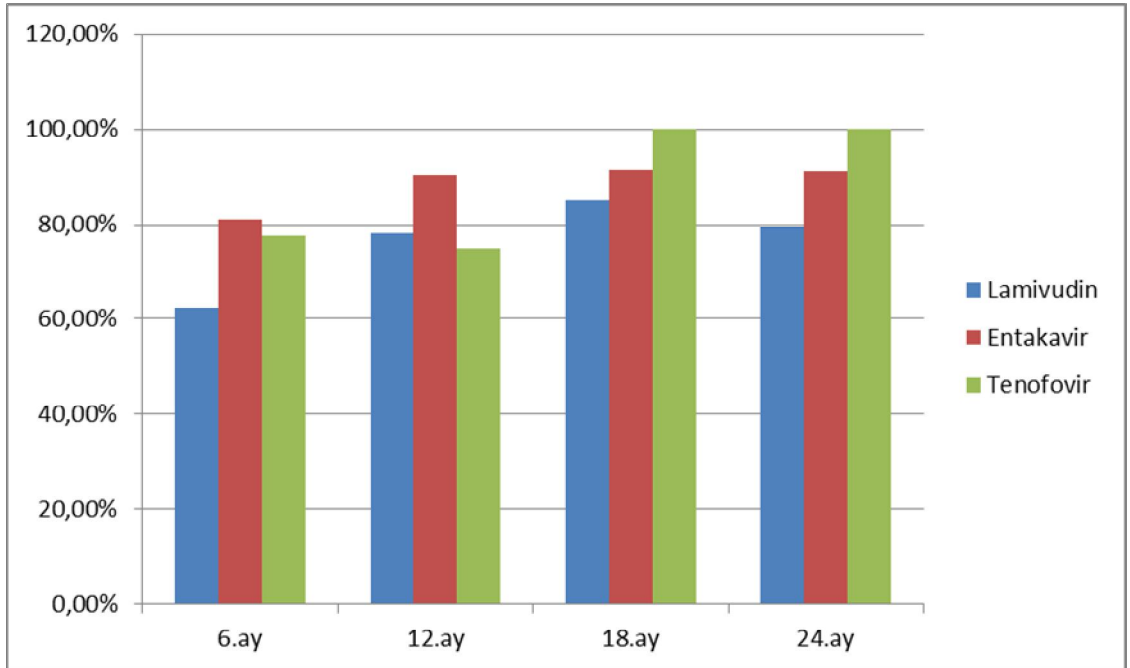


Şekil-34: Sınır 80iu/ml alındığında HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-36: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda sınır 20iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 62,3	% 81,1	% 77,7	*
12.ay	% 78,2	% 90,5	% 75	
18.ay	% 85,1	% 91,5	% 100	
24.ay	% 79,5	% 91,3	% 100	

*6. ayda entakavir alan grupta lamivudin alan gruba göre HBV DNA negatifleşme oranı anlamlı olarak daha yüksektir.

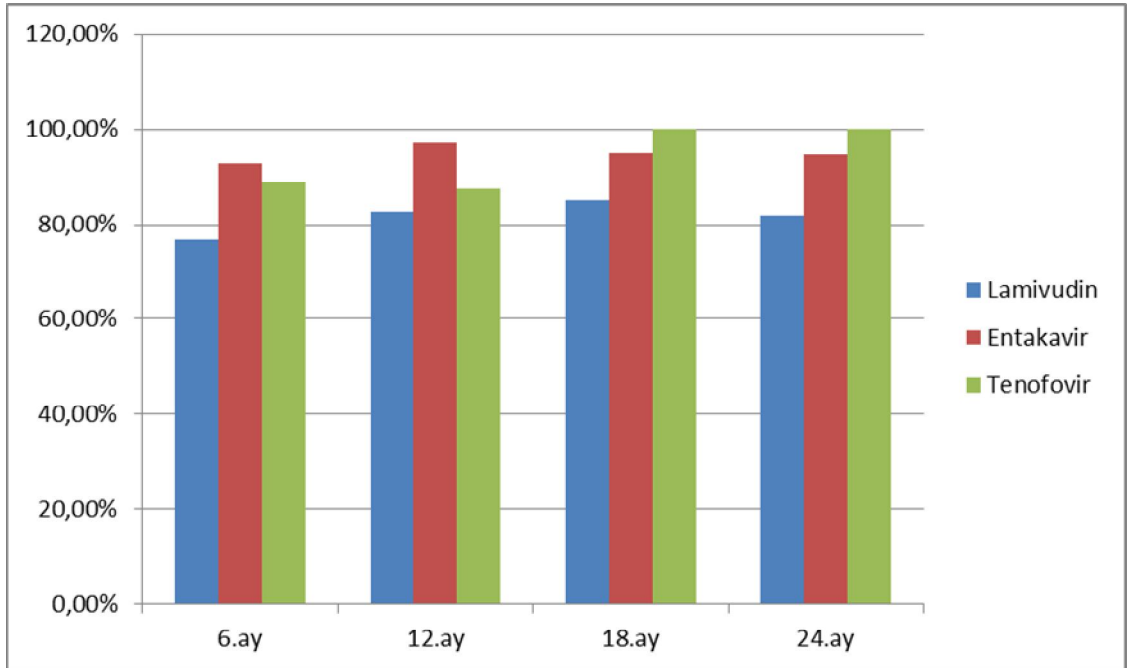


Şekil-35: Sınır 20iu/ml alındığında HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-37: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda sınır 80iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 76,8	% 92,7	% 88,8	*
12.ay	% 82,6	% 97,2	% 87,5	
18.ay	% 85,1	% 94,9	% 100	
24.ay	% 81,8	% 94,8	% 100	

*6. ayda entakavir alan grupta lamivudin alan gruba göre HBV DNA negatifleşme oranı anlamlı olarak daha yüksektir.

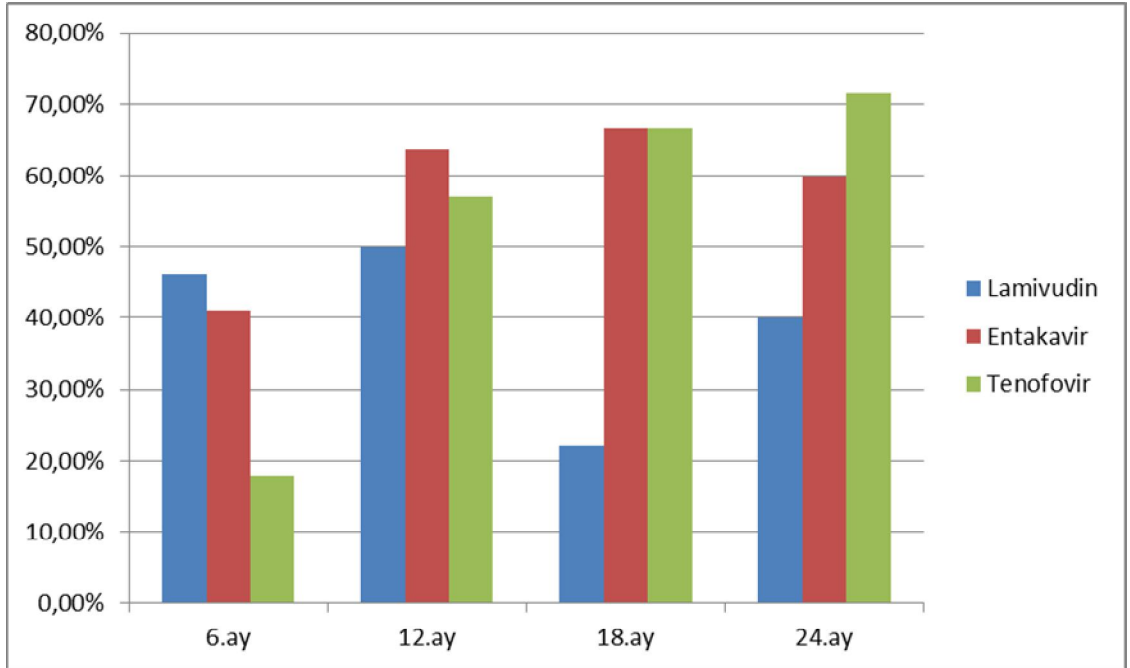


Şekil-36: Sınır 80iu/ml alındığında HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-38: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda ALT normalizasyon oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 46,1	% 41,1	% 18	
12.ay	%50	% 63,6	% 57,1	
18.ay	% 22,2	% 66,6	% 66,6	
24.ay	% 40	% 60	% 71,4	

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur

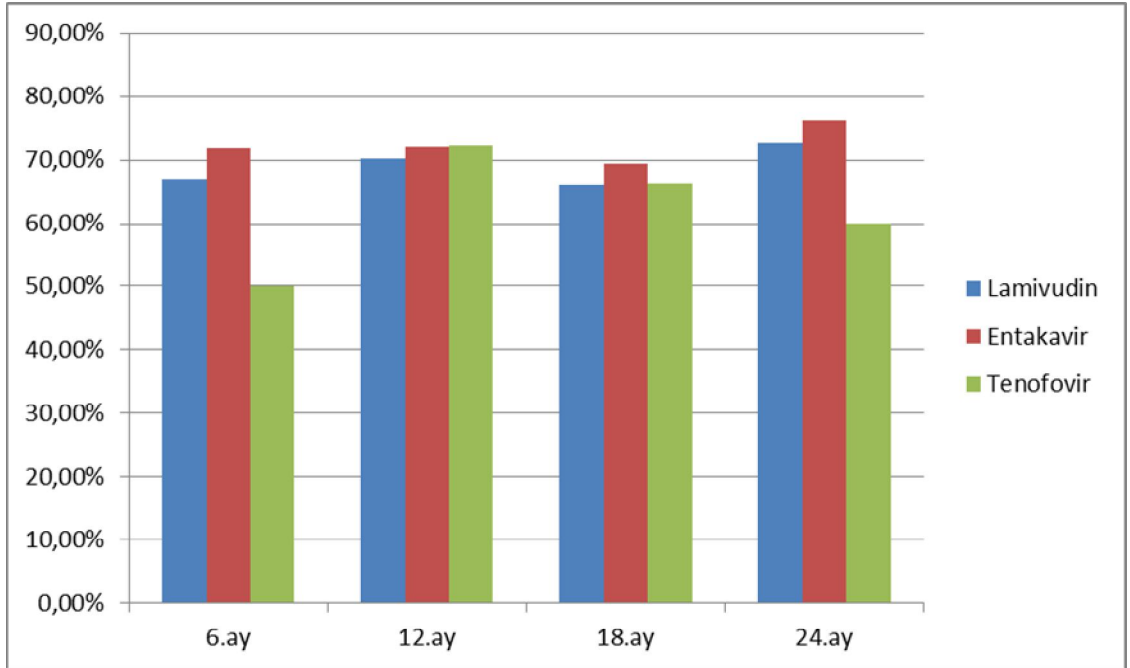


Şekil-37: HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının biyokimyasal yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-39: Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda ALT normalizasyon oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri*
6.ay	% 67	% 71,8	% 50	
12.ay	% 70,3	% 72	% 72,2	
18.ay	% 66,1	% 69,4	% 66,2	
24.ay	% 72,7	% 76,2	% 60	

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

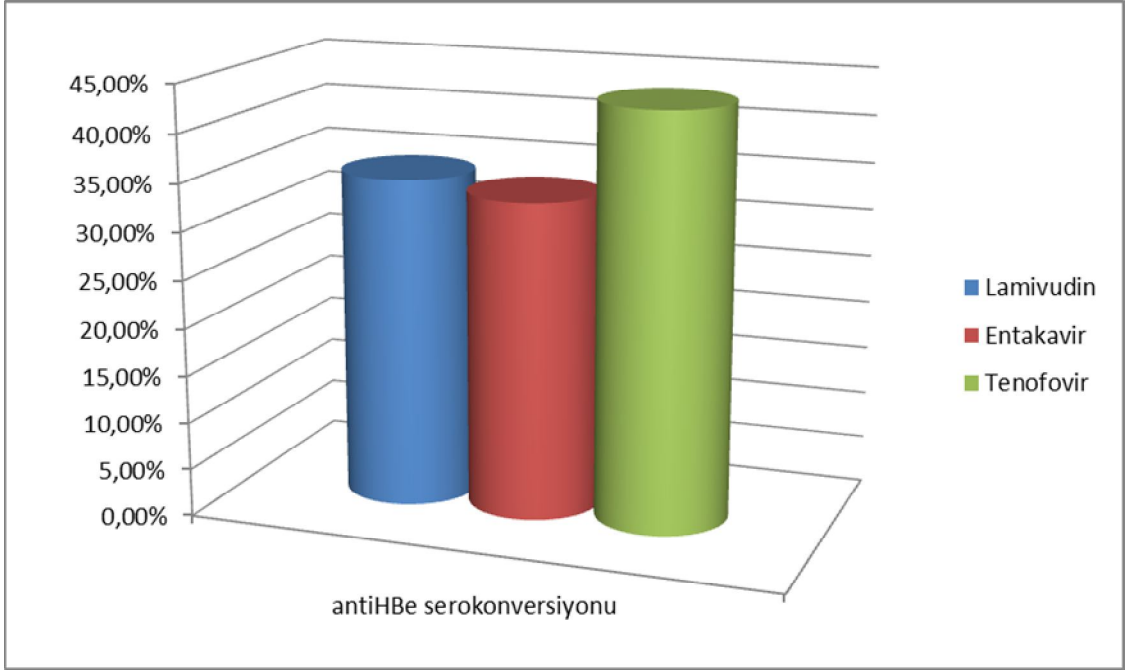


Şekil-38: HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının biyokimyasal yanıt oranlarının aylara göre dağılımı

Tablo-40: Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının antiHBe serokonversiyon oranlarının karşılaştırılması

	Lamivudin	Entakavir	Tenofovir	P değeri
AntiHBe serokonversiyon oranları:	% 34,7 (8/23)	% 33,3 (7/21)	% 43,4 (10/23)	*

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.



Şekil-39: Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının antiHBe serokonversiyon oranlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

KBH' de tedavinin amacı, hastalığın siroz, dekompanse siroz, son evre karaciğer hastalığı, hepatosellüler kanser ve ölümlerle sonuçlanmasını engelleyerek, yaşam kalitesini ve süresini uzatmaktır. Bu amaca HBV replikasyonunu kalıcı olarak suprese edilerek ulaşılabilir. Bununla beraber kovalan kapalı dairesel DNA' nın infekte hepatositlerin çekirdeğine kalıcı olarak bağlanması nedeni ile HBV enfeksiyonunu eradike etmek mümkün değildir. HBeAg negatif veya HBeAg pozitif hastalarda tedavinin ideal sonlanım noktası anti-HBs' ye serokonversiyon veya bu olmadan kalıcı HBsAg kaybıdır, fakat bu nadiren sağlanan bir durum olduğu için gerçekçi hedeflerden değildir.⁴ KBH' nin tedavisinde sonlanım noktaları: biyokimyasal (ALT düzeylerinde normalleşme), virolojik (HBV DNA düzeylerini PCR ile saptanamayacak düzeylere indirmek), serolojik (HBeAg pozitif hastalarda antiHBe oluşumuyla beraber ve ya yalnız HBeAg kaybı, antiHBs oluşumuyla beraber ve ya yalnız HBsAg kaybı) ve histolojik (fibroziste kötüleşme olmaksızın nekroz ve ya inflamasyon skorunda 2 ve ya daha fazla birim düzelme olması) bileşenlerden oluşmaktadır.¹⁰

KBH' nin tedavisinde iki çeşit ilaç kullanılmaktadır: konvansiyonel veya pegileinterferon alfa ve toplu olarak NA şeklinde kısaltılan nükleosit/nükleotid analogları.⁴ IFN tedavisi önceden belirlenmiş bir süre boyunca verilirken NA tedavisi belirli sonlanım noktalarına ulaşıncaya kadar verilmektedir, aradaki farklılık IFN tedavisinin immünmodülatuar etkisinden dolayı ileri gelmektedir.⁴ Son 20 yılda NA' ların kullanıma girmesiyle KBH' nin tedavisinde oldukça yol alınmıştır. Bu nükleozid/nükleotid analogları lamivudin, telbivudin, adefovir, entakavir ve tenofovir kapsamaktadır.¹⁰⁷

Bu çalışmada daha önce herhangi bir tedavi almamış lamivudin başlanmış 185 hasta, daha önce tedavi almamış tenofovir başlanmış 53 hasta ve daha önce tedavi almamış entakavir başlanmış 111 KBH hastasının retrospektif olarak demografik özelliklerini, karaciğer biyopsisi yapılmış hastalarda HAİ ve fibrozis evrelerini, bazal, 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ortalama ALT, AST ve HBV DNA düzeyi ortalamaları, 6. 12. 18. ve 24. aylarda ALT normalizasyon oranları, yine 6. 12. 18. ve 24. aylardaki HBV DNA negatifleşme oranları, antiHBs serokonversiyon oranları, HBeAg pozitif hastalarda 24. ayın sonunda antiHBe serokonversiyon oranları incelendi. Bu

oranlar literatür incelenerek ülkemizde ve dünyada yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldı.

Lin B. ve ark. yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada HBeAg (+) olan, tedavi açısından naiv olup lamivudin alan 84, adefovir alan 52, entakavir alan 169 ve tenofovir alan 28 hastanın 12 aylık verileri karşılaştırılmış, tedavilerinin 6. ayında saptanamayacak HBV DNA düzeyine (çalışmada sınır 30iu/ml olarak kabul edilmiş) ulaşan hasta oranları lamivudin grubunda % 25, entakavir grubunda % 24,8, tenofovir grubunda % 44,4 olarak saptanmış, 12. ayda saptanamayacak HBV DNA düzeyine ulaşan hasta oranları lamivudin grubunda % 30,4, entakavir grubunda % 44,3 ve tenofovir grubunda % 81,8 olarak saptanmış. ALT normalizasyon oranları 6. ayda lamivudin grubunda % 65,2, entakavir grubunda % 65,2 ve tenofovir grubunda % 57,8 olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış. 12. ayda ALT normalizasyon oranları lamivudin grubunda % 61,4 entakavir grubunda % 76,8 ve tenofovir grubunda % 82,6 olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamış. 12. ayın sonunda antiHBe serokonversiyon oranları lamivudin grubunda % 7,4, entakavir grubunda % 7,7 ve tenofovir grubunda ise % 4,8 olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış.¹⁰⁸ Bizim yaptığımız çalışmada ise HBeAg (+) grupta 6. ayda saptanamayacak HBV DNA düzeyine ulaşan hasta oranları sınır 20iu/ml olarak alındığında lamivudin grubunda % 38,4, entakavir grubunda % 5,8 ve tenofovir grubunda % 35,7 tedavinin 12. ayında lamivudin grubunda %29,4, entakavir grubunda % 66,6 ve tenofovir grubunda % 30,7 olarak saptandı, saptanamayacak HBV DNA düzeyi 80iu/ml olarak alındığında ise tedavinin 6. ayında lamivudin grubunda % 85,7, entakavir grubunda % 29,4 ve tenofovir grubunda % 35,7 olarak saptandı, tedavinin 12. ayında lamivudin grubunda % 70, entakavir grubunda % 66,6 ve tenofovir grubunda % 38,4 olarak saptandı. ALT normalizasyon oranları ise 6. ayda lamivudin grubunda % 46,1, entakavir grubunda % 41,1 ve tenofovir grubunda % 18 olarak saptandı, 12. ayda bu oran lamivudin grubunda % 50, entakavir grubunda % 63,6 ve tenofovir grubunda % 57,1 olarak saptandı. AntiHBe serokonversiyonu lamivudin grubunda % 34,7 entakavir grubunda % 33,3 tenofovir grubunda ise % 43,4 olarak saptandı. Bu oranlardaki farklılık hastaların bazal karakteristiklerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir, bizim çalışmamızdaki

HBV DNA ortalamaları Lin ve ark. yaptığı çalışmadaki ortalamalara göre daha düşüktür.

Yuen MF ve ark. yaptığı bir çalışmada tedavi açısından naive olup entakavir başlanan 222 hastanın 3 yıllık verileri sunulmuş, HBeAg (+) hastaların oranı % 40,5 olup hastaların % 70,7' si erkek hastalardan oluşmakta, ortalama takip süresi 25 ay olup, HBeAg (+) grupta HBV DNA saptanamayacak düzeye (sınır 12iu/ml olarak belirlenmiş) ulaşan hasta oranı 12.ayda % 71, 24. ayda % 82,9, HBeAg (-) grupta aynı oran 12. ayda % 87,9 24.ayda % 95,5 olarak saptanmış. ALT normalizasyon oranı HBeAg (+) grupta 12. ayda % 84,9 24. ayda % 96,8 olarak saptanmış, HBeAg (-) grupta 12. ayda % 83,3 24. ayda % 81,8 olarak saptanmış. HBeAg (+) grupta antiHBe serokonversiyon oranı 24. ayda % 40,8 olarak saptanmış. HBeAg (+) grupta antiHBs serokonversiyonu 0 HBeAg (-) grupta sadece 1 hastada antiHBs serokonversiyonu gözlenmiş.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda 24. ayda ALT normalizasyon oranı daha düşük olup HBeAg (+) grupta % 60, HBeAg (-) grupta ise % 76,2 olarak saptandı. HBV DNA negatifleşme oranı benzer olup HBeAg (+) grupta 24. ayda sınır 20iu/ml olarak alındığında % 66,6 sınır 80iu/ml olarak alınırsa % 83,3, HBeAg (-) grupta sınır 20iu/ml olarak alındığında % 91,3 sınır 80iu/ml olarak alındığında % 94,8 olarak saptandı.

Ting Tsung Chang ve ark. yapmış olduğu lamivudin ve entakaviri karşılaştıran bir çalışmada tedavi açısından naive olup HBeAg (+) entakavir alan 354, lamivudin alan 355 hastanın verileri karşılaştırılmış, 48. haftada entakavir grubunda saptanamayacak HBV DNA düzeyine (60iu/ml sınır olarak alınmış) ulaşan hasta oranı % 67, ALT normalizasyon oranı % 68, antiHBe serokonversiyon oranı % 21, antiHBs serokonversiyonu % 2, lamivudin grubunda saptanamayacak HBV DNA düzeyine (60iu/ml sınır olarak alınmış) ulaşan hasta oranı % 36, ALT normalizasyon oranı % 60, antiHBe serokonversiyon oranı % 18 ve antiHBs serokonversiyonu % 1 olarak saptanmış.¹¹⁰

Ting Tsung Chang ve ark. HBeAg (+) hastalarda yapmış olduğu bu çalışmanın neredeyse aynısı HBeAg (-) hastalarla Ching Lung Lai ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışma çift kör olup HBeAg (-) 325 hastaya entakavir, 313 hastaya lamivudin verilmiş, 48. hafta sonunda entakavir grubunda virolojik yanıt (HBV DNA<60iu/ml) % 90 lamivudin grubunda % 72 olarak saptanmış,

biyokimyasal yanıt entakavir grubunda % 78, lamivudin grubunda % 71 olarak saptanmış ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.¹¹¹

2011 yılında sonuçları açıklanan virgil çalışmasında tedavi açısından naive 243 hastaya entakavir başlanmış, bunlardan 86 hasta HBeAg (+) olup virolojik yanıt (HBV DNA<80iu/ml) oranları 48. haftada % 48, 96. haftada % 76 olarak saptanmış, antiHBe serokonversiyonu 96. haftada % 16 olarak ve antiHBs serokonversiyonu % 1 olarak saptanmış, 157 hasta HBeAg (-) olup virolojik yanıt oranları 48. haftada % 89 96. haftada % 98 olarak saptanmış, antiHBs serokonversiyonu % 1 olarak saptanmış.¹¹² Bizim çalışmamızda bulduğumuz yanıt oranları benzerlik göstermektedir.

Lampertico'nun 2008 yılında yayınlanan çalışmasında, HBeAg (+) 354 hastaya entakavir, 355 hastaya lamivudin verilmiş 48. hafta sonunda entakavir grubunda virolojik yanıt % 67, lamivudin grubunda % 36 olarak saptanmış, biyokimyasal yanıt entakavir grubunda % 68, lamivudin grubunda % 60 olarak saptanmış bu oranlar entakavir grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ancak antiHBe serokonversiyon oranları (% 21 vs % 18) ve HBsAg kaybı oranları (% 2 vs % 1) benzer saptanmıştır. 96. haftada entakavir grubunda virolojik yanıt oranı % 80, biyokimyasal yanıt oranı % 87, HBe serokonversiyonu % 31, HBsAg kaybı % 5 olarak saptanmış, HBeAg (-) 325 hastaya entakavir, 313 hastaya lamivudin verilmiş 52. haftada entakavir grubunda virolojik yanıt % 90, lamivudin grubunda % 72, biyokimyasal yanıt entakavir grubunda % 78, lamivudin grubunda % 71 olarak saptanmış, oranlar entakavir grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış.¹¹³

Ümit Bilge Doğan, Banu Kara, Yüksel Gümürdülü ve ark. yaptığı çok merkezli ve retrospektif bir çalışmada tedavi açısından naiv olan 10 HBeAg (+) ve 19 HBeAg (-) hasta entakavir, 29 HBeAg (+) ve 36 HBeAg (-) hasta tenofovir almış, bu hastaların 48 haftalık verileri incelenmiş, 12. ayda entakavir alan HBeAg (+) hastalarda virolojik cevap (HBV DNA<80iu/ml) % 70, HBeAg (-) hastalarda % 68, tenofovir alan HBeAg (+) hastalarda % 69 HBeAg (-) hastalarda % 75 olarak saptanmış, gruplar arasında farklılık saptanmamış.¹¹⁴ HBeAg (+) hastalardaki oranlar bizim oranlarımıza benzer olup, HBeAg (-) hastalardaki oranlar bizim oranlarımıza göre daha düşük saptanmış, ancak bizde olduğu gibi gruplar arasında farklılık saptanmamış.

Fatih Güzelbulut, Ayşe Oya Kurdaş Övünç, Züleyha Akkan Çetinkaya ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada retrospektif olarak naive tenofovir alan 20 ve naive entakavir alan 24 hastanın verileri karşılaştırılmış, tedavinin 48. haftasında HBeAg (+) olup entakavir alan 5 hastada virolojik yanıt % 60, tenofovir alan 6 hastada % 100 saptanmış, HBeAg durumu gözetilmeden virolojik yanıt oranları entakavir grubunda 6.ayda % 50, 12. ayda % 87,5 tenofovir grubunda 6. ayda % 65, 12. ayda % 95 olarak saptanmış, biyokimyasal yanıt oranları entakavir grubunda 6. ayda % 77,2 12. ayda % 79,1 tenofovir grubunda 6. ayda % 85, 12. ayda % 85 olarak saptanmış, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır,¹¹⁵ bu çalışmada zaten az olan hasta sayısı ile beraber HBeAg (+) hasta sayısı oldukça azdır bu yönleriyle kısıtlanmış bir çalışmadır.

Lampertico ve ark. yaptığı avrupada çok merkezli retrospektif/prospektif bir çalışmada daha önce tedavi almamış ve tenofovir başlanmış 302 hastanın 3 yıllık verileri sunulmuş, tanı sırasında siroz saptanan hasta oranı % 35 (bizde bu oran % 56 bu yüksek oran sebebi siroz saptanan hastalarda daha çok tenofovir tercih edilmesinden kaynaklanıyor olabilir), HBeAg (-) hasta sayısı 241 (% 80), HBeAg (+) hastalarda virolojik yanıt oranı 6. ayda % 26, 12. ayda % 66, 24.ayda % 75 olarak saptanmış, HBeAg (-) hastalarda 6. ayda % 74, 12. ayda % 89, 24. ayda % 94 olarak saptanmış, tüm hastalarda biyokimyasal yanıt 6. ayda % 68, 12. ayda % 77, 24. ayda % 83 olarak saptanmış, 3. yılın sonunda HbeAg serokonversiyon oranı % 31, HBsAg kaybı % 2,6 olarak saptanmış.¹¹⁶

I Carey, H Nguyen DorothyJoe, M Al-Freah ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada lamivudin + adefovir alan 192 (% 35 HBeAg (+) % 34 tanı sırasında siroz), entakavir alan 154 (% 31 HBeAg (+) % 34 tanı sırasında siroz) ve tenofovir alan 60 (% 23 HBeAg (+) % 25 siroz) hastanın verileri karşılaştırılmış, 6. ayda virolojik yanıt açısından tenofovir grubunda daha yüksek yanıt olup tenofovir, lamivudin + adefovir ve entakavir gruplarında sırasıyla % 82, % 60, % 65 olarak saptanmış bu farklılık 12. ayda kaybolup gruplar arasında farklılık saptanmamıştır, 12. ayda virolojik yanıt oranları % 80, % 73 ve % 76 olarak saptanmıştır, 'gerçek yaşam ortamı' nda gruplar arasında farklılık saptanmamış.¹¹⁷

Gloria Woo, George Tomlinson, Yasunori Nishikawa ve ark. 2010' da yapmış olduğu bir metaanalize virolojik yanıt için 200iu/ml ve altını eşik değer

olarak alan 15 HBeAg (+), 8 HBeAg (-) çalışma dahil edilmiş, bu çalışmalardan 3' ü hem HBeAg (+) hem HBeAg (-) hastalar içermekteymiş, toplam 20 çalışma incelenmiş. Çalışmaların tümü naiv hastalardan oluşmakta olup HBeAg (+) hastalarda tenofovir ve entakavir en etkili tedavi yöntemi olarak belirtilmiş, HBeAg (-) hastalarda ise tenofovir en etkili tedavi yöntemi olarak belirtilmiş.¹¹⁸

Yapılan klinik çalışmaların aksine (entakavirin lamivudine üstünlüğünü ve tenofovirin entakavire üstünlüğünü gösteren) , gerçek yaşam ortamı ve gerçek yaşam hastalarının verilerini sunan çalışmamızda lamivudin, entakavir ve tenofovir grupları arasında virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıt oranları arasında farklılık saptanmadı.

Retrospektif olması nedeniyle çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastalarımızın yaklaşık yarısında tedavi öncesi karaciğer biyopsisi varken tedavi sonrası biyopsi sayısı oldukça azdır bu nedenle histolojik yanıt değerlendirilmemiştir. HBeAg (+) hasta sayısı azdır, ancak her üç grupta benzer sayıda HBeAg (+) hasta vardır, toplam hasta sayısı açısından lamivudin ve entakavir gruplarına göre tenofovir grubundaki hasta sayısı azdır, genellikle tedavinin birinci yılında tedaviye yanıt vermeyen, virolojik kırılma olan hastaların tedavisi değiştirildiği için 12. ay ve sonrasında lamivudin ve entakavir grubundaki hastaların virolojik yanıt oranları yükselmekte ancak tenofovir alan hastalarda böyle bir durum söz konusu olmadığı için gruplar arasında farklılık saptanamasa da tenofovirin daha etkili olabileceği düşünülebilir. Bütün kısıtlılıklarına rağmen bu çalışma, hem HBeAg (+) hem de HBeAg (-) hastalarda direk olarak lamivudin, entakavir ve tenofoviri karşılaştıran başka çalışma olmaması nedeniyle değerli bir çalışmadır. Ayrıca son zamanlarda dile getirilmeye başlanan 'gerçek yaşam ortamı' (real-life setting) terimi dolayısıyla bu çalışma ayrı bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak çalışmamızda virolojik cevap, biyokimyasal ve serolojik cevap açısından lamivudin, entakavir ve tenofovir grupları arasında farklılık saptanmamıştır, ancak bu konuda prospektif dizaynda, daha fazla hasta sayısı içeren iyi randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik Hepatit B enfeksiyonu kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanserin en sık nedenlerinden biridir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülmektedir ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde kullanım onayı almış 5 oral antiviral ajan bulunmakta bunlar lamivudin, adefovir, telbivudin, entakavir ve tenofovirdir. En sık kullanılan oral antiviral ajanlar lamivudin, entakavir ve tenofovirdir.

1. Çalışmamızda lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönem etkinliği arasında farklılık saptanmamıştır.
2. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönemde HBeAg (+) hastalarda biyokimyasal yanıt oranları arasında farklılık saptanmamıştır.
3. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönemde HBeAg (-) hastalarda biyokimyasal yanıt oranları arasında farklılık saptanmamıştır.
4. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönemde HBeAg (+) hastalarda virolojik yanıt oranları arasında farklılık saptanmamıştır.
5. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönemde HBeAg (-) hastalarda virolojik yanıt oranları arasında farklılık saptanmamıştır.
6. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönemde HBeAg (+) hastalarda serolojik yanıt oranları arasında farklılık saptanmamıştır.
7. Tanı sırasında siroz saptanan hastalarda tenofovir tedavisi daha çok tercih edilmektedir. Siroz hastalarında bu üç tedavi ajanını karşılaştıran klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
8. Lamivudin, entakavir ve tenofovir tedavilerini hem HBeAg (+) hem de HBeAg (-) hastalarda etkinlik açısından karşılaştıran prospektif dizaynda, daha fazla hasta sayısı içeren iyi randomize edilmiş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Ülkemiz Hepatit B açısından orta düzeyde endemik bölgeler arasında yer almaktadır, hastaların çoğunluğu düşük sosyoekonomik düzeye sahiptir, bu nedenle hastalığın engellenmesi ve erken teşhisi üzerine

alışılması daha yararlı olabilir, hastalığın sosyoekonomik yükünü azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. May 2012;61 Suppl 1:i6-17.
2. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. May 2009;49(5 Suppl):S13-21.
3. Hepatit B Çalışma Grubu, Viral Hepatitle Savaşım Derneği-Rehberler/Makaleler-Türkiye Hepatit B Yol Haritası2011:7-9.
4. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. Jul 2012;57(1):167-185.
5. Tujios SR, Lee WM. New advances in chronic hepatitis B. *Current opinion in gastroenterology*. May 2012;28(3):193-197.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. September 2010.
7. Cox N, Tillmann H. Emerging pipeline drugs for hepatitis B infection. *Expert opinion on emerging drugs*. Dec 2011;16(4):713-729.
8. Kronik Hepatit B Güncelleme Çalışma Grubu. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2008;13:87-96.
9. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. Sep 16 2004;351(12):1206-1217.
10. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. May 2012;142(6):1360-1368 e1361.
11. en.wikipedia.org/wiki/Hepatitis. Accessed 16.01.2013, 2013.
12. Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher. Kronik Hepatitler. In: Braunwald E, , Fauci, A.S., Kasper, D.L. , Hauser, S.L. , Longo D.L. , Jameson J.L., ed. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Vol 2*. 15 ed. İstanbul: İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2004:1742 - 1744.
13. Jane N. Zuckerman M, MD, Arie J. Zuckerman, MD, DS. The epidemiology of hepatitis B. *Clinics in Liver Diseases*. 1 May 1999 1 May 1999;Volume 3(Issue 2):Pages 179–187.
14. Koziel J.M. , Siddioqui A. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: Mandell L.G. , Bennett E.R. , Dolin R., ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 2. 6 ed. Churchill Livingstone, United States of America: Elsevier 2005:1864-1885.
15. Ustaçelebi Ş. , Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. In: Tabak F. , Balık İ. , Tekeli E., ed. *Viral Hepatit 2007*. 1 ed. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2007:96-106.
16. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *The Journal of biological chemistry*. Jul 10 1982;257(13):7770-7777.

17. Gerlich WH, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' terminus of its complete DNA strand. *Cell*. Oct 1980;21(3):801-809.
18. Hatton T, Zhou S, Standing DN. RNA- and DNA-binding activities in hepatitis B virus capsid protein: a model for their roles in viral replication. *Journal of virology*. Sep 1992;66(9):5232-5241.
19. Bouchard MJ, Schneider RJ. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *Journal of virology*. Dec 2004;78(23):12725-12734.
20. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık I, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit 2007*. 1 ed. İstanbul: Oban Matbaası:Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005:10-50.
21. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Seminars in liver disease*. 2005;25 Suppl 1:3-8.
22. Mast EE, Mahoney F, Kane M, et al. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines*. 4 ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2004:299–337.
23. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World journal of gastroenterology : WJG*. Apr 7 2005;11(13):1976-1980.
24. Reşit M. Ülkemizde kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. XIII. Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları kongresi. Belek-Antalya2007.
25. Mıstık R., Balık I. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analiz. In: Kılıçturgay K, Badur S, ed. *Viral Hepatit 2001*. 1 ed. İstanbul: Deniz Ofset:Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2001:10-55.
26. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit 2007*. 1 ed. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2007:108-117.
27. Dikici N, Ural O. Hepatit B virusunun aile içi geçişi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003;8:82-87.
28. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews*. 2006;28:112-125.
29. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of hepatology*. 2003;39 Suppl 1:S64-69.
30. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infection and immunity*. Jun 1977;16(3):928-933.
31. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *The Journal of infectious diseases*. Jan 1977;135(1):79-85.
32. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*. Apr 28 1984;1(8383):921-926.
33. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American journal of epidemiology*. Feb 1977;105(2):94-98.

34. Degertekin H, Tuzcu A, Yalcin K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public health*. Sep 2000;114(5):411-412.
35. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, ed. *Viral Hepatit 2003*. 1 ed. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2003:86-120.
36. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *The Medical clinics of North America*. Nov 1990;74(6):1529-1541.
37. Heathcote J, Gateau P, Sherlock S. Role of hepatitis-B antigen carriers in non-parenteral transmission of the hepatitis-B virus. *Lancet*. Aug 17 1974;2(7877):370-371.
38. Dietzman DE, Harnisch JP, Ray CG, Alexander ER, Holmes KK. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg. Prevalence in homosexual and heterosexual men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Dec 12 1977;238(24):2625-2626.
39. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clinical microbiology reviews*. Jul 2000;13(3):385-407.
40. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Feb 26 2003;289(8):959-962.
41. Bülent K. Kronik Hepatit B Doğal Seyir: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2009 sunumları:1,2,8.
42. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, ed. *Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2007:11-22.
43. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. Jul 2002;4(8):829-835.
44. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. Feb 2006;43(2 Suppl 1):S173-181.
45. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*. Jun 2002;122(7):1756-1762.
46. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology international*. Sep 2008;2(3):263-283.
47. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Seminars in liver disease*. May 2006;26(2):142-152.
48. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. Mar 1991;32(3):294-298.
49. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of internal medicine*. Nov 6 2001;135(9):759-768.
50. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit 2007*. 1 ed. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2007:148-159.

51. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. Jun 2002;35(6):1522-1527.
52. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. Jan 2008;57(1):84-90.
53. Huang MA, Lok AS. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics in liver disease*. Aug 2003;7(3):521-536.
54. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. Jan 1991;100(1):182-188.
55. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *Journal of hepatology*. Jan 1990;10(1):29-34.
56. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. Feb 2007;45(2):507-539.
57. Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology*. Jul 1995;22(1):25-29.
58. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *Journal of viral hepatitis*. May 2002;9(3):229-234.
59. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *Journal of hepatology*. Sep 2006;45(3):355-360.
60. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *Journal of hepatology*. Feb 2002;36(2):263-270.
61. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. Dec 2002;36(6):1408-1415.
62. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. Oct 2001;34(4 Pt 1):617-624.
63. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Seminars in liver disease*. May 2006;26(2):130-141.
64. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *The American journal of gastroenterology*. Mar 1998;93(3):354-359.
65. Taşyaran M. Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit 2007*. 1 ed. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2007:118-121.
66. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. In: Usluer G, ed. *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*. Ankara: Güneş Kitapevi Yayınları; 2002:16-23.
67. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. Apr 18 1992;339(8799):952-955.

68. Kurt H. Hepatit B virus enfeksiyonu. In: Balık İ, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit* 2003. 1 ed. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2003:129-134.
69. Curry MP, Chopra S,. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone2005:1426-1441.
70. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. Apr 1999;12(2):351-366.
71. Anna SF Lok. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-hepatitis-b-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis+b&selectedTitle=4~15 0. 2012. Accessed 16.01.2013, 2013.
72. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney international*. Feb 1990;37(2):663-676.
73. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Chow CB, Tong KL, Vallance-Owen J. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *The Quarterly journal of medicine*. Apr 1987;63(240):323-333.
74. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*. Mar 1989;9(3):452-456.
75. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. Apr 1991;13(4):627-631.
76. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Digestive diseases and sciences*. Jun 1986;31(6):620-624.
77. Maruyama T, Schodel F, Iino S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. Apr 1994;106(4):1006-1015.
78. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*. Jun 1987;92(6):1844-1850.
79. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *The New England journal of medicine*. Apr 1 1976;294(14):746-749.
80. Hwang LY, Roggendorf M, Beasley RP, Deinhardt F. Perinatal transmission of hepatitis B virus: role of maternal HBeAg and anti-HBc IgM. *Journal of medical virology*. Mar 1985;15(3):265-269.
81. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *The New England journal of medicine*. Oct 21 1976;295(17):909-913.

82. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Annals of internal medicine*. Jun 1981;94(6):744-748.
83. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. Aug 1980;79(2):195-199.
84. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi 10 Aralık 2011.
85. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. Dec 8 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE31-34.
86. Hollinger FB, Liang TJ,. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B,, ed. *Virology*. Vol 4. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:2971-3036.
87. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frosner GG, Deinhardt F. Viral hepatitis, type B. *Studies on natural history and prevention re-examined. The New England journal of medicine*. Jan 18 1979;300(3):101-106.
88. Liang TJ, Ghany M. Hepatitis B e Antigen--the dangerous endgame of hepatitis B. *The New England journal of medicine*. Jul 18 2002;347(3):208-210.
89. Tabor E, Hoofnagle JH, Barker LF, et al. Antibody to hepatitis B core antigen in blood donors with a history of hepatitis. *Transfusion*. May-Jun 1981;21(3):366-371.
90. Perrillo RP, Chau KH, Overby LR, Decker RH. Anti-hepatitis B core immunoglobulin M in the serologic evaluation of hepatitis B virus infection and simultaneous infection with type B, delta agent, and non-A, non-B viruses. *Gastroenterology*. Jul 1983;85(1):163-167.
91. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. Feb 2008;134(2):405-415.
92. Kuhns MC, Busch MP. New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods. *Molecular diagnosis & therapy*. 2006;10(2):77-91.
93. Loomba R, Liang TJ. Treatment of chronic hepatitis B. *Antiviral therapy*. 2007;12 Suppl 3:H33-41.
94. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. Jan 2007;46(1):160-170.
95. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2008;40(6-7):436-450.
96. 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 gastro-enterologica Belgica*. Oct-Dec 2007;70(4):389-420.

97. Sun X, Qin W, Zhou R, Wang L, Li Y, Zhao L. Effect of conventional interferon-alpha in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Journal of evidence-based medicine*. Nov 2010;3(4):220-225.
98. Sümbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed. *Viral Hepatit 2005*. 1 ed. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2005:182-198.
99. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. Dec 2003;125(6):1714-1722.
100. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. Feb 27 2003;348(9):808-816.
101. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. May 2009;49(5):1503-1514.
102. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. Dec 2009;50(6):2001-2006.
103. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, et al. Five Years of Treatment with Tenofovir DF (TDF) for Chronic Hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:1011A.
104. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. Feb 2009;136(2):486-495.
105. 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*. Jan 8-14 2005;365(9454):123-129.
106. European Association For The Study Of The L. [EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. Jun-Jul 2009;33(6-7):539-554.
107. Jiang H, Wang J, Zhao W. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. Jan 2013;32(1):11-18.
108. Lin B, Ha NB, Liu A, et al. Low Incidence of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Patients Treated with Oral Nucleos(t)ides in Routine Practice. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Dec 27 2012.
109. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *The American journal of gastroenterology*. Jul 2011;106(7):1264-1271.
110. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. Mar 9 2006;354(10):1001-1010.

111. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. Mar 9 2006;354(10):1011-1020.
112. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology*. Aug 2011;54(2):443-451.
113. Lampertico P. Entecavir for lamivudine-naive patients with chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease Supplements* 2. 2008:7-10.
114. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. Jun 2012;23(3):247-252.
115. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepato-gastroenterology*. Mar-Apr 2012;59(114):477-480.
116. Pietro Lampertico, Roberta Soffredini, Mauro Viganò, ve ark. Tenofovir monotherapy suppressed viral replication in most field practice, treatment-naïve patients with CHB followed for 3 years in a multicenter European study. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 9-12 2012.
117. I Carey, H Nguyen DorothyJoe, M Al-Freah, et al. De-novo antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues in 'real-life' patients with chronic hepatitis B infection: comparison of virological responses between lamivudine + adefovir vs entecavir vs tenofovir therapy. *Gut*. September 2011;60(Suppl 2):A22-A23.
118. 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-analyses. *Gastroenterology*. Oct 2010;139(4):1218-1229.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AD	:Anlamlı Değil
ALT	:Alanin Transaminaz
AST	:Aspartat Transaminaz
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
E	:Erkek
ECDC	:European Centre for Disease Prevention and Control
HAI	:Histolojik Aktivite İndeksi
HAV	:Hepatit A Virüsü
HBcAg	:Hepatit B core Antigen
HBeAg	:Hepatit B e Antigen
HBsAg	:Hepatit B surface Antigen
HBV	:Hepatit B Virüsü
HCC	:Hepatosellüler Kanser
HCV	:Hepatit C Virüsü
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
IFN	:İnterferon
IgG	:İmmüoglobülin G

IgM	:İmmüoglobülin M
IU	:İternasyonel Ünite
K	:Kadın
KBH	:Kronik B Hepatiti
MÖ	:Milattan Önce
NA	:Nükleosid/Nükleotid Analogları
PCR	:Polimerase Chain Reaction
PEG	:Polietilen Glikol
RNA	:Ribonükleik Asit

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No.
Şekil-1. (Hepatit B Virüsü partikülleri)	11
Şekil-2. (HBV'nin Viral Replikasyon Siklusu)	12
Şekil-3. (Kronik Hepatit B Virüs enfeksiyonunun coğrafik dağılımı)	13
Şekil-4. (HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu)	17
Şekil-5. (KBH' nin klinik fazları)	18
Şekil-6. (Akut ve Kronik Hepatit B' de serolojik, biyokimyasal ve virolojik markerlerin zamana göre değişimi)	28
Şekil-7. (Oral antiviral ajanlara karşı gelişen direnç oranları)	38
Şekil-8. (Çalışmaya alınan ve dışlanan hastaların grafiksel gösterimi)	41
Şekil-9. (Lamivudin alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları)	45
Şekil-10. (Lamivudin alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları)	46
Şekil-11. (Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi)	47
Şekil-12. (Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi)	48
Şekil-13. (Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi x.10 ⁵)	48

Şekil-14.	(Sınır 20iu/ml alındığında lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	50
Şekil-15.	(Sınır 80iu/ml alındığında lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	51
Şekil-16.	(Lamivudin alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları)	52
Şekil-17.	(Entakavir alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları)	55
Şekil-18.	(Entakavir alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları)	55
Şekil-19.	(Entakvir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi)	57
Şekil-20.	(Entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi)	57
Şekil-21.	(Entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi x.10 ⁵)	58
Şekil-22.	(Sınır 20iu/ml alındığında entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	59
Şekil-23.	(Sınır 80iu/ml alındığında entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	60
Şekil-24.	(Entakavir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları)	61
Şekil-25.	(Tenofovir alan hastaların aylara göre ALT, AST ortalamaları)	64
Şekil-26.	(Tenofovir alan hastaların aylara göre HBV DNA ortalamaları)	64

Şekil-27.	(Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre ALT ortalaması düzeyi)	66
Şekil-28.	(Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre AST ortalaması düzeyi)	66
Şekil-29.	(Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastaların aylara göre HBV DNA ortalaması düzeyi x.10 ⁵)	67
Şekil-30.	(Sınır 20iu/ml alındığında tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	68
Şekil-31.	(Sınır 80iu/ml alındığında tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre virolojik yanıt oranları)	69
Şekil-32.	(Tenofovir alan HBeAg (+) ve (-) hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt oranları)	70
Şekil-33.	(Sınır 20iu/ml alındığında HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı)	73
Şekil-34.	(Sınır 80iu/ml alındığında HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı)	74
Şekil-35.	(Sınır 20iu/ml alındığında HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı)	75
Şekil-36.	(Sınır 80iu/ml alındığında HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının virolojik yanıt oranlarının aylara göre dağılımı)	76
Şekil-37.	(HBeAg (+) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının biyokimyasal yanıt oranlarının aylara göre dağılımı)	77

- Şekil-38.** (HBeAg (-) hastalarda Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının biyokimyasal yanıt oranlarının aylara göre dağılımı) **78**
- Şekil-39.** (Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının antiHBe serokonversiyon oranlarının karşılaştırılması) **79**

TABLolar DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No.
Tablo-1.	(HBV Genotiplerinin coğrafik dağılımı ve hastalıkla ilişkileri)	14
Tablo-2.	(Kronik HBV enfeksiyonunun fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histoloji özellikleri)	19
Tablo-3.	(Hepatit B Serolojik ve Virolojik Markerler)	26
Tablo-4.	(Kronik Hepatit B' de tedaviye yanıt için kullanılan terimler)	31
Tablo-5.	(İnterferon tedavisi için kesin ve göreceli kontrendikasyonlar)	32
Tablo-6.	(Kronik Hepatit B' de kullanılan ilaçların doz ve süreleri)	34
Tablo-7.	(Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği)	35
Tablo-8.	(Kronik HBV enfeksiyonunda dirençle ilgili tanımlar)	38
Tablo-9.	(Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan oral antiviral ajanlarda çapraz direnç)	39
Tablo-10.	(Kronik HBV enfeksiyonunda antiviral dirençte tedavi yaklaşımı)	39
Tablo-11.	(Lamivudin alan hastaların karakteristikleri)	43
Tablo-12.	(Lamivudin alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu)	44

Tablo-13.	(Lamivudin alan hastaların bazal, tedavi sırasında 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları)	44
Tablo-14.	(Lamivudin alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması)	46
Tablo-15.	(Lamivudin alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	49
Tablo-16.	(Lamivudin alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	50
Tablo-17.	(Naiv lamivudin alan hastaların ALT normalizasyon oranları, HBeAg (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması)	51
Tablo-18.	(Entakavir alan hastaların karakteristikleri)	52
Tablo-19.	(Entakavir alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu)	53
Tablo-20.	(Entakavir alan hastaların bazal, ve tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları)	54
Tablo-21.	(Entakavir alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, ve tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması)	56
Tablo-22.	(Entakavir alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	58
Tablo-23.	(Entakavir alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	59
Tablo-24.	(Naive entakavir alan hastaların ALT normalizasyon oranları, HBeAg (+) ve (-) hastaların karşılaştırılması)	60
Tablo-25.	(Tenofovir alan hastaların karakteristikleri)	62

Tablo-26.	(Tenofovir alan hastaların aile öyküsü, alkol kullanım durumu ve öyküde risk faktörü olup olmaması durumu)	63
Tablo-27.	(Tenofovir alan hastaların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. ay ALT, AST ve HBV DNA ortalamaları)	63
Tablo-28.	(Tenofovir alan hastalardan HBeAg (+) ve (-) olanların bazal, tedavi sırasındaki 3. 6. 12. 18. ve 24. aylardaki ALT, AST ve HBV DNA ortalamalarının karşılaştırılması)	65
Tablo-29.	(Tenofovir alan hastalarda sınır 20iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	67
Tablo-30.	(Tenofovir alan hastalarda sınır 80iu/ml alındığında aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları)	68
Tablo-31.	(Tenofovir alan hastaların ALT normalizasyon oranları)	70
Tablo-32.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastaların karakteristiklerinin karşılaştırılması)	71
Tablo-33.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastaların karakteristiklerinin karşılaştırılması)	72
Tablo-34.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda sınır 20iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması)	73
Tablo-35.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda sınır 80iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması)	74
Tablo-36.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda sınır 20iu/ml alındığında HBV DNA negatifleşme oranlarının karşılaştırılması)	75
Tablo-37.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda sınır 80iu/ml alındığında HBV DNA	76

negatifleşme oranlarının karşılaştırılması)

Tablo-38.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (+) hastalarda ALT normalizasyon oranlarının karşılaştırılması)	77
Tablo-39.	(Lamivudin, Entakavir, Tenofovir alan ve HBeAg (-) hastalarda ALT normalizasyon oranlarının karşılaştırılması)	78
Tablo-40.	(Lamivudin, Entakavir ve Tenofovir gruplarının antiHBe serokonversiyon oranlarının karşılaştırılması)	79