

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**  
**Klinik Şefi: Uz. Dr. A. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU**

**ADEFOVİR VE TENOFOVİR KULLANAN  
KRONİK B HEPATİTLİ OLGULARDA  
TEDAVİYE YANITI BELİRLEYEN  
DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. FATİH KUZU**

**İSTANBUL – 2010**

## TEŞEKKÜR

*Asistanlık sürem içerisinde bana her konuda destek olan Sayın Hocam Şef Uz. Dr. A.Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na;*

*Asistanlığım süresince bilgi birikimi ve tecrübesinden bizi mahrum etmeyen saygı değer hocalarım Şef Uz. Dr. Füsun ERDENEEN, Şef Uz. Dr. Mecdi ERGÜNEY, Şef Uz. Dr. Esma G. ALTUNOĞLU, Şef Uz. Dr. Fetahi SAMETOĞLU ve Şef Uz. Dr. Emin PİŞKİNPASA'ya;*

*Rotasyonlarımın birer klinik tecrübeye dönüşmesini sağlayan hocalarım Şef Uz. Dr. Muzaffer FİNCANCI, Şef Uz. Dr. Güvenç GÜVENEN, Doç. Dr. Cevat KIRMA, Şef Uz. Dr. Emel ÇAĞLAR'a;*

*Kişilikleri ile bize örnek olan ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen başta 1. Dahiliye Klinik Şef Yrd. Uz. Dr. Hayri Polat olmak üzere tüm uzmanlarım;*

*Tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Uz. Dr. Bahadır CEYLAN'a;*

*Hastanemizi günümüz eğitim şartlarına uygun bilimsel ve teknolojik yapıya kazandıran başhekimimiz Sn. Op. Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e;*

*Asistanlığım süresince birlikte dayanışma içerisinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. A. Suat Demir, Dr. Ceren Çaltı, Dr. M.Ferhat Çolak, Dr. Akif Acay, Dr. M.Bekir Hacıoğlu, Dr. Mustafa Sağlam, Dr. Ferit Akgün, Dr. Mustafa Duran, Dr. Yusuf Çoşkun, Dr. Ö.Zeynep Gürbüz, Dr. Pınar Saner Demir, Dr. Kezban Nur Pılanca, Dr. Özlem Kaplan, Dr. Özlem Demir, Uz.Dr. Fahri Akgül, Uz.Dr. Selçuk Ergen Dr. Serkan Gökçay, Dr.Cansu Kulucan, Dr. Metin Demir, Dr. Celal Civiil, Dr. Feyza Şen, Dr. Yurdaer Özcan, Dr. Ceyhun Başoğlu, Dr. Berkant Kurnaz, Dr. Merve Yıldırım'a;*

*1-4 Dahiliye servisinin çalışan hemşire ve personellerine;*

*Benden desteğini esirgemeyen sevgili eşime;*

*Bugünlere gelmemde en büyük payı olan başta babam ve annem olmak üzere tüm aileme;*

TEŞEKKÜR EDERİM...

Fatih KUZU

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Virüsün Yapısı .....	3
2.1.3. Genomun Yapısı .....	4
2.1.4. Virusun Replikasyonu .....	5
2.1.5. HBV Genotipleri .....	6
2.2. HBV MUTANTLARI VE MUTASYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ .....	7
2.2.1. Basal Core Promoter/Precore ve Core bölgesinde izlenen mutasyonlar .....	7
2.2.2. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar .....	8
2.2.3. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar .....	8
2.2.4. X geni mutasyonları .....	8
2.3. HBV YAŞAM DÖNGÜSÜ .....	8
2.4. HBV YAPISAL PROTEİNLERİ .....	10
2.4.1. Yüzey proteinleri .....	10
2.4.2. Kor proteinleri .....	11
2.4.3. P proteini .....	11
2.4.4. X proteini .....	11
2.5. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ .....	11
2.6. HBV PATOGENEZİ .....	14
2.7. HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONLARINDA KULLANILAN TERİMLER ...	15

2.8. AKUT HBV ENFEKSİYONU.....	16
2.9. KRONİK HBV ENFEKSİYONU .....	17
2.10. KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN FAZLARI.....	18
2.10.1. Birinci faz (immün tolerans fazı).....	18
2.10.2. İkinci faz (immün klirens fazı, HBe pozitif KHB).....	19
2.10.3. Üçüncü faz (inaktif HBsAg taşıyıcılığı).....	20
2.10.4. Dördüncü faz ( HBV replikasyonun reaktivasyonu /HBe negatif KHB) .....	20
2.11. HBV ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYRİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	21
2.12. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNDA KULLANILAN İLAÇLAR.....	24
2.12.1. İnterferon Tedavisi .....	24
2.12.2. Lamivudin.....	25
2.12.3. Adefovir Dipivoxil .....	26
2.12.4. Tenofovir .....	28
2.12.5. Diğer Nükleozid Analogları .....	29
2.13. TEDAVİ ÖNERİLERİ .....	30
2.13.1. HBeAg pozitif hastalar .....	30
2.13.2. HBeAg negatif hastalar .....	30
2.14. TEDAVİ TAKİBİ.....	31
2.15. TEDAVİ NE ZAMAN SONLANDIRILMALIDIR?.....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>47</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>49</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>51</b>



## TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

### ŞEKİLLER

Şekil 1: HBV genel yapısı .....	6
Şekil 2: HBV yaşam d6ngüsü .....	10
Şekil 3: Viral Hepatit B’de Klinik-Epidemiyolojik Korelasyon .....	13
Şekil 4: KHB infeksiyonun seyrinde 4 d6nem g6r6l6r: immun tolerans, immun klirens (HBeAg pozitif KHB), inaktif HBs Ag taşıyıcılığı, reaktivasyon (HBeAg negatif kronik hepatit) .....	18
Şekil 5: Kronik HBV infeksiyonlu olgularda HBeAg durumunun tedaviye yanıt 6zerindeki etkisini g6steren kaplan-meier grafiği .....	41
Şekil 6: Kronik HBV infeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir kullanımının tedaviye yanıt 6zerindeki etkisini g6steren kaplan-meier grafiği .....	42

### TABLÖLAR

Tablo 1: Kronik HBV enfeksiyonunun fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histoloji 6zellikleri .....	20
Tablo 2: Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ila6ların dozu ve s6resi .....	24
Tablo 3: 6alıŐmaya alınan hastaların genel 6zellikleri .....	37
Tablo 4: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarına ait veriler .....	38
Tablo 5: Adefovir veya tenofovir kullanan olgularda tedaviye yanıt ile ilgili veriler .....	38
Tablo 6: HBeAg pozitif ve negatif olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıt ile ilgili veriler .....	39
Tablo 7: Kronik HBV infeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek y6nl6 analiz ile ilgili veriler .....	39
Tablo 8: Kronik HBV infeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen 6ok y6nl6 analizle ilgili veriler .....	40
Tablo 9: Kronik HBV infeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek y6nl6 analiz bulguları(Kaplan-Meier y6ntemi ile) ..	40

## KISALTMALAR

ADV	: Adefovir
ALT	: Alanin aminotransferaz
cccDNA	: Kovelent bağlı sirküler DNA
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Food and Drug Administration
HAİ	: Histopatolojik Aktivite İndeksi
HAV	: Hepatit A virusu
HBV	: Hepatit B virusu
HBIG	: Hepatit B hiperimmünglobulini
HCV	: Hepatit C virusu
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HCC	: Hepatosellüler kanser
HCV	: Hepatit C virus
HDV	: Hepatit D virus
HIV	: Human immunodeficiency virus
IU	: İnternational unit
KHB	: Kronik hepatit B
MHC	: Major histocompatibility complex
ml	: Mililitre
ORF	: Open reading frame
PCR	: Polimerase chain reaction

Peg-INF	: Pegile interferon
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Reverse transcriptase
TNF	: Tumor necrosis factor
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YMDD	: Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak üçte biri serolojik olarak eski veya yeni enfeksiyon delillerine sahiptir. Etkili bir aşılama yolunun olmasına rağmen, yaklaşık 400 milyon insanın kronik olarak Hepatit B virüsü ile enfekte olması kronik HBV enfeksiyonunun dünyanın en yaygın infeksiyöz hastalığı olmasına neden olmaktadır (1).

Kronik hepatit B hastalarının yaklaşık % 15-40' ının, karaciğer yetmezliği, siroz ve özellikle hepatosellüler karsinoma (HCC) gibi ilerleyici karaciğer hastalıklarından yaşamlarını kaybettiği düşünülmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü(WHO) her yıl yaklaşık 1 milyon insanın bu nedenlerle öldüğünü tahmin etmektedir (3). Yapılan araştırmalar, kronik HBV hastalarının, HBV taşıyıcısı olmayanlara göre HCC geliştirme olasılıklarının yaklaşık 100 kat arttığını göstermiştir (4). Bu nedenlerle, hastalarda HBV'nin erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir. Kullanılan tedavi yöntemlerinin hiçbiri HBV' yi tamamen eradike edememektedir. Bu tedavilerin hepsinin amacı HBV viral baskılanmasını ömür boyu sağlamaktır.

Kronik hepatit B virus tedavisinde iki ana grup tedavi alternatifi mevcuttur. Bunlardan birincisi immünmodülatör tedavi olarak adlandırılan interferon(İFN) ve uzun etkilileri pegile-interferonlar(Peg-İFN), timozin-alfa ve interlökinlerdir.Diğer seçenek, nükleoz(t)id analogları ile oral antiviral tedavide virüsün replikasyonundaki HBV DNA polimeraz enzimi inhibe edilerek çoğalma baskılanır (5).

Adefovir dipivoxil 2002 yılında FDA onayı almış Lamuvidin'e dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir



adenin dinükleotid analogudur. Tenofovir adefovirden daha güçlü ve lamivudine dirençli HBV türlerine etkili bir ajan gibi görünmektedir. Lamivudin direnci olmaksızın HIV ko-infeksiyonu ve HBeAg pozitif kronik hepatit B topluluklarında küçük karşılaştırmalı çalışmalar sürmektedir. Tenofovir, lamivudine dirençli ve adefovire yanıt yetersizliği olanlarda kurtarıcı olabilir (6). Bu sonuçlar tenofovirin lamivudine dirençli hastalarda seçilen ilaç olabileceğini ve tipik HBV tedavisinde eninde sonunda adefovirin yerine geçebileceğini ileri sürmektedir (7).

Bu çalışmada S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit polikliniği'nde takip edilen hastalar alınarak kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir ve tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

#### 2.1.1. Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hipokrat epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür (8). Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (9). Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan veya aşılardan çeşitli risk gruplarında uzun inkübasyonlu sarılık salgınları bildirilmiştir. 1947'de Mac Callum infeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamasını kullanmıştır (8,9).

HBV virusu ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya(Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm viriyonun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22x100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (10).

#### 2.1.2. Virüsün Yapısı

Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alır. Sadece insanları ve şempanzeleri enfekte etmektedir. HBV, 42 nm çapında, sferik biçimde zarflı bir virustur ve

karaciğerde replike olur. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kb uzunluğunda olup sirküler DNA genomu içerir (8,9,10). Konak hücreden alınmış lipid zarf üzerinde büyük(L), orta(M), küçük(S) olmak üzere üç formda bulunabilen viral yüzey antijeni(HBsAg) immunojeniktir.

Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni(HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir (8,10).

HBV ile enfekte olan hastaların kanında üç ayrı partikül gösterilmiştir:

1.Dane partikülleri: Yaklaşık 42 nm çapında, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, infektif özelliktedir.

2.Yaklaşık 22 nm çapında, nükleik asit içermeyen, küresel şekilde, non infektif partiküller.

3. 22 nm çapında, nükleik asit içermeyen, tübüler şekilde, non infektif partiküller (8,9,10).

### **2.1.3. Genomun Yapısı**

HBV DNA, 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan oluşmuştur (9). HBV'nda genetik bilginin tümü uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S,C,X,P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame: ORF) sahiptir.Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır.Aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur, böylece birbiriyle ilişkili birden fazla proteinin sentezi sağlanır (8,9,10).

Uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini(HBeAg, HBcAg), X geni X proteinlerini ve P geni DNA polimeraz, revers transkriptaz ve viral polimerazı kodlar. Başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre S1, pre S2, S olmak üzere üç, C geni üzerinde pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunur ve bu gen bölgelerinden viral komponentlerin sentezi dört ayrı mRNA aracılığıyla olur. Yedi değişik polipeptid üretilir (8,9,10).



#### 2.1.4. Virusun Replikasyonu

HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. LHBsAg'nin amino terminalinde bulunan viral alttıplere göre 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplara içerdiği saptanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen preS1 bölgesindeki 21-47.aminoasitler ve bu epitop içinde yer alan QLDRF dizisidir (11).

HBV muhtelemen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girer, viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrılır, işlenmeden konak çekirdeğine taşınır.

Endojen DNA polimeraz tarafından tümüyle çift sarmallı, uçları kapalı, sirküler yapıda HBV DNA(ccc DNA) meydana getirilir (9). ccc DNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan bir moleküldür ve antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlardan sorumludur. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler;HBcAg, HBeAg, viral polimeraz, zarf proteinleri, X proteini sentezlenir (11).Viral genomik DNA viral revers transkriptaz enzimi tarafından sentezlenir, HBs proteinleri, endoplazmik retikulumda öncelikle transmembran proteinleri olarak sentezlenir.

Oligomerizasyon, molekül içi ve moleküller arası disülfid köprülerinin oluşmasıyla olgunlaşarak, membran lipidleri ile birlikte kor proteinlerini çevreleyip hücre dışına çıkarlar (9,11).

HBV'nin dört major geni mevcuttur:

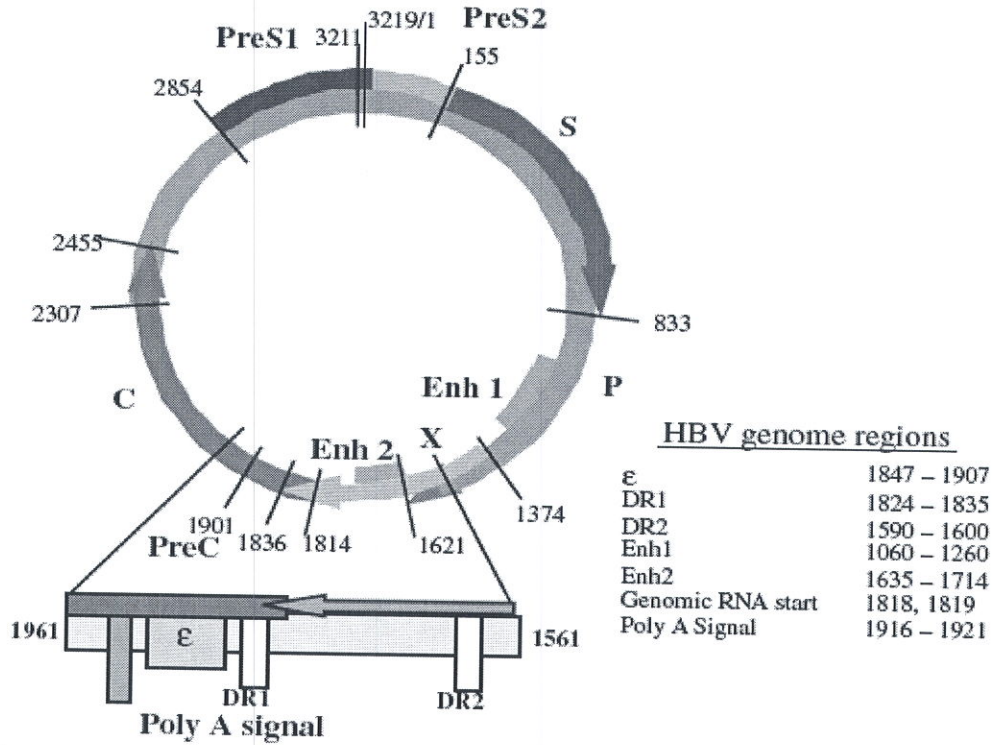
1. S geni: Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşur, virus yüzey antijenini(HBsAg) kodlayan genidir. HBsAg'nin a, d, y, w, r aminoasitlerinden a antijenik yapısı tüm HBsAg pozitif bireylerde mevcuttur. Diğer antijenik yapılar "a" ortak olmak üzere adw, adr, ayr, ayw olmak üzere dört alt tipi oluşturur.

2. C geni: Hepatitis B core antijen(HBcAg) ve bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınan Hepatitis B e antijen(HBeAg)'i kodlar. HBcAg sıklıkla intrasellüler yerleşimlidir, HBeAg ortama(serum)sekrete edilir ve solubl formda bulunur.



3. P geni: P proteini, Pol (polimeraz) geni hem DNA hem Ribonükleik Asit (RNA) bağımlı polimeraz, revers transkriptaz, endonükleaz (RNaseH) aktivitesine sahiptir.

4. X geni: Transkripsiyonel transaktivatörler olarak görev yapan iki proteini sentezler (8,9).



Şekil 1: HBV genel yapısı

### 2.1.5. HBV Genotipleri

HBV'nin ortak "a" determinantı taşıyan(S proteini determinantları) 9 grupta incelenen serotipleri ve A'dan H'ye kadar gruplandırılmış olan sekiz genotipi vardır. Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir ve bu ülkelerde vertikal geçiş ön plandadır. C genotipinin daha ağır karaciğer hasarı ile ilişkisi bulunmuştur (9,11). Genotip A ve D'nin dominant olduğu Akdeniz ve Sahra altı Afrika ülkelerinde horizontal geçiş daha önemlidir (9).

## 2.2. HBV MUTANTLARI VE MUTASYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ

HBV enfeksiyonu İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü(HIV) ve Hepatit C(HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir (11). HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır (8). Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık  $10^{11}$  virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına rağmen enfekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkar (8,11). HBV revers transkriptaz enziminin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır.

HBV Polimerazın hata oranı retroviruslara yakındır(nükleotid başına  $1,4-5 \times 10^{-5}$ ). Oluşan mutantlar;immün sistem, aşılama, ilaç tedavisi ile sınırlandırılmaya çalışılmakta ancak tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak tekrar karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak infekte kişideki virus popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı varyantların bir kombinasyonu olarak izlenmektedir. Konaktaki virusa herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan viruslar seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir(8,11).

### 2.2.1. Basal Core Promoter/Precore ve Core bölgesinde izlenen mutasyonlar

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Pre-core bölgesinde 1896. Nükleotidte izlenen G-A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBeAg ekspresyonu durmaktadır. HBV genotipleri B, D, E, G'de ve bazı C genotiplerinde oluşan bir diğer mutasyon ise oluşan bu sekonder fonksiyonel yapıyı stabilize eder (8,9,11).

HBeAg sentezleyemeyen mutant suş muhtemelen konağın sitotoksik yanıtından kaçarak hayatiyetini sürdürür (9). Mutant viruslarda daha ağır bir klinik gözlenmektedir, bunun nedeni:

1. Serumda HBeAg olmaması durumunda hepatosit yüzeyine eksprese edilen HBcAg'ne yönelik artmış immün yanıt.



2. Erken sonlanan HBeAg proteinin direkt sitopatik etkisi.
3. Mutant virusun viral paketlenmeyi sağlayan enkapsidasyon sinyalini kodlayan bölgesinde oluşan daha kararlı yapı nedeniyle “wild tip” virusa göre artmış replikasyon hızı kazanmasıdır (8,9,11,12).

### **2.2.2. Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar**

HBV tedavisinde nükleot(z)id analoglarının kullanımı ile, Pol geninde mutasyon taşıyan ilaçlara dirençli virusların seçilmesine bu da ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olur. Uzun süre Lamivudin tedavisi alan hastalarda YMDD motifi incelendiğinde; metioninin valin veya izolösin ile yer değiştirdiği tespit edilmiştir.Tedavi süresi uzadıkça mutant viruslar seçilmekte ve popülasyona hakim hale geçmektedir (8,9,10,11,12).

### **2.2.3. Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar**

HBV’ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden olan “a” determinantında özellikle 145. Pozisyonda glisinin arjinine değişmesi sonucu oluşan mutasyon HBsAg’nin üç boyutlu yapısında değişiklere yol açmakta, Anti-HBs’nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olmaktadır (8,9,11,12). Bu tür mutantlar hepatit B aşı virüsü ile veya uzun süreli uygulanan Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) ile karşılaşma sonrası gelişebilir (8,9,11).

### **2.2.4. X geni mutasyonları**

X geninde olan mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve X proteininin fonksiyonunu etkiler (8,9,11).

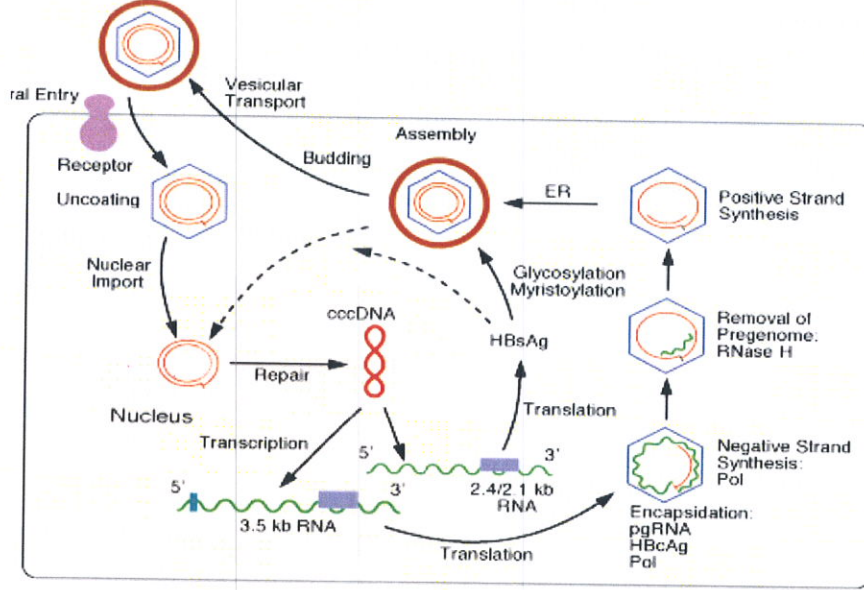
## **2.3. HBV YAŞAM DÖNGÜŐÜ**

HBV’nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. LHBs’nin amino terminalinde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi üstlenen epitoplari içerdiği saptanmıştır. HBV’nin organ ve doku özgülüğünün belirlenmesinde hücreye tutunmayı sağlayan bölgeler dışındaki pre-S1 kısımlarının etkili olduğu bilinmektedir. Diğer ilginç bir nokta ise oldukça iyi korunmuş bir viral protein olan X proteinin pre-S1 tutunma bölgesi

ile olan benzerliği nedeniyle tutunmada rol aldığı olasılığını akla getirmektedir. Her ne kadar pre-S1 tutunmada ana epitoplari taşıyada ikinci bir epitopun tutunmada rol aldığı saptanmıştır. Tutunma sonrasında virüs zarfi ile hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve viral nükleokapsid stoplazma'ya salınır. Kapsid'in parçalanmasıyla viral genomik DNA ve polimeraz hücre çekirdeğine taşınır (13,14,15).

HBV, negatif ve pozitif iplikli çembersel DNA olmak üzere iki tip DNA taşır. Replikasyon döngüsünün başlamasıyla bu iki DNA'da cccDNA'ya dönüştürülür. Replikasyon'un en önemli aşaması olan bu aşama hepatosit'e virüs inokülasyonundan sonra 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA HBV'nin hepatosit'te dirençliliği ve sürekliliği ile ilgili moleküldür ve antiviral tedavi sonrası izlenen reaktivasyon'dan da sorumludur. cccDNA, viral DNA'nın nükleer membran'dan çekirdeğe ulaşmasıyla hücresel RNA polimerazlar tarafından viral transkripsiyon başlamasıyla sentezlenir. Viral RNA'lardan virüse ait proteinler; nükleokapsid proteini veya HBcAg, HBeAg ve viral polimeraz, zarf proteinleri, X proteinleri sentezlenir. Viral RNA ayrıca viral genomik DNA için kalıp olan pre genomik RNA olarakta işleme alınır. Viral genomik DNA sentezi için RT pre genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve böylece nükleokapsid içinde viral DNA sentezi başlar. Burda viral RT'nin kendisi DNA sentezini başlatır. Kısmi çift iplikli DNA oluştuğunda nükleokapsid partikülleri Endoplazmik Retikulum'a zarf yapılarını kazanmak üzere geçerek olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsid'lerden bir kısmı cccDNA kopya havuzunu arttırmak için hücre çekirdeğine dönebilmektedir. Üç zarf proteinini içeren partiküller Endoplazmik Retikulum'dan Golgi aparatına tomurcuklanır, bu esnada olgunlaşan virionlar kan dolaşımına salınır (16).





Şekil 2: HBV yaşam döngüsü

## 2.4. HBV YAPISAL PROTEİNLERİ

### 2.4.1. YüzeY proteinleri

S geni tarafından kodlanan yüzeY proteinleri hem dane partikül'ünün yüzeYinde hem infekte hastaların karaciğer ve serumunda sferik ve flamentöz partiküllerin yapısında bulunur (18,19).

S geni üzerindeki başlangıç kodon'una göre üç farklı yüzeY proteini sentezlenir. Okuma işleMi S genindeki ilk kodon'dan başlarsa pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinin tümü okunur ve büyük yüzeY proteini (LHBs) oluşur. L proteininin konak hücreye bağlanmada etkili olduğu ve hepatosit'te hasara yol açarak hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (20). Okuma ikinci kodon'dan başlarsa pre-S2 ve S bölgelerinin ürünü orta büyüklükte M (MHBs) proteini oluşur. Replikasyon olmadığında HBsAg içinde yer almaz, bu nedenle pre-S2 antijen varlığı viral replikasyon varlığı olarak kabul edilir (21). Okuma işleMi sadece S bölgesini içerirse küçük zarf proteini olan S (SHBs) proteini sentezlenir. HBs antijenininin büyük kısmını oluşturan SHBs zarf'ın majör

proteinini olarak bilinir ve B lenfositler için epitopik bölgeye sahiptir (21,22). Sadece S proteinleri bulunan HBsAg den saflaştırılmış aşular HBV'ye karşı etkin koruma sağlar (23).

#### **2.4.2. Kor proteinleri**

HBV genomunda C geni pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Pre-C bölgesi HBeAg üretiminden sorumlu olup, C bölgesi HBcAg sentezler(18,22). HBV ile infekte hasta hepatosit'lerinde gösterilebilen HBcAg sıklıkla intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda stoplazma'da da yaygın olarak saptanabilir (18,21,24).

#### **2.4.3. P proteini**

P geni HBV'nin en uzun genidir ve p proteinini kodlar. P proteini; revers transkriptaz, endonükleaz ve hem DNA hem RNA bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir (22,25).

#### **2.4.4. X proteini**

X geni HBV genomundaki en küçük gen bölgesidir. Sentezlediği HBxAg'nin viral döngüdeki rolü henüz bilinmemektedir(19). HBxAg'nin hepatosellüler karsinom gelişiminde rol alabileceği ve serumda erken saptanan anti-HBx antikorlarının hepatosellüler karsinom erken tanısında yararlı olabileceği öne sürülmüştür.

### **2.5. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ**

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan HBV ile karşılaşmış olup seropozitifdir. Bugün dünyada 400- 500 milyon kişinin HBV ile kronik infekte olduğu bilinmektedir. 10–30 milyon kişi her yıl HBV ile infekte olmaktadır (26). Her yıl dünyada 1 milyona yaklaşan kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (27).

HBV parenteral- perkütan, perinatal, horizontal ve cinsel yolla bulaşır. Infekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal veya kütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Bulaş kan transfüzyonu ile intravenöz uyuşturucu kullanımı ile olabileceği gibi sağlık çalışanlarının kontamine aletlerle teması sonucu da olabilir. Kan dışında tükürük ve semen bulaştırıcı



miktarda virüs içerir ve bulaşda rol oynar. HBeAg pozitif anne bebeklerinin %70-90'ı, HBeAg negatif anne bebeklerinin ise %10-30'u infekte olur.

Cinsel yolla bulaşda en çok risk altında olan grup homoseksüellerdir. Bunun dışında bulaş riskinin yüksek olduğu durumlar; HBV ile infekte kişiyle uzun süreli cinsel ilişki, çok sayıda cinsel partner, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, pozitif sifiliz testidir.

Diğer bir bulaş yolu da infekte kişilerle cinsel ilişki içermeyen yakın temastır (28). HBeAg pozitif anneden doğan infekte bebeklerde infeksiyon %90 kronikleşir.

Kan transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, cinsel yolla bulaşla gelişen infeksiyonlarda kronikleşme oranı %5'den azdır (29).

Bu infeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta, yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflamada bölgedeki HBsAg ve anti HBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur (30).

Yüksek endemisite HBsAg prevalansının %8 ve üzerinde görüldüğü bölgelerdir. Hastalığın en sık bulaş yolu perinatal veya erken çocukluk döneminde alınması şeklindedir. Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Sahra altı Afrika yüksek endemik bölgelerdir. Bazı bölgelerde %15 seviyelerinde taşıyıcılık görülmektedir (31).

Orta endemisite HBsAg prevalansının %2-7 arasında olduğu alanlardır. Bu bölgelerde bulaş hem perinatal hem de horizontal yolla olmaktadır. Bulaş yolu klinik olarak önemlidir. Perinatal ya da erken çocukluk döneminde kazanılmış infeksiyonun KHB geliştirme potansiyeli daha yüksektir. Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu orta endemisite görülen bölgelerdir. Bu bölgelerde bulaş daha çok horizontal yolla olmaktadır (31).

Düşük endemisite HBsAg prevalansının %2 ve altında görüldüğü alanlardır. Genelde infeksiyon genç erişkin dönemde horizontal olarak, IV ilaç kullanımına bağlı ya da güvenli olmayan cinsel temasla alınmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya düşük endemisite görülen alanlardır (31).

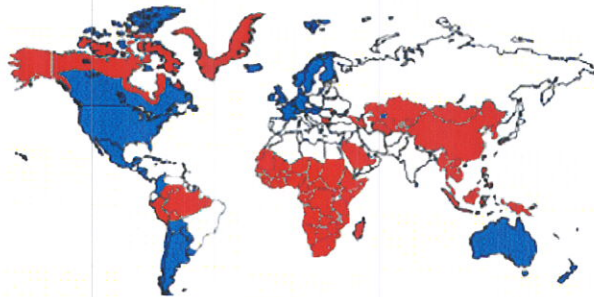
Türkiye yaklaşık %6 prevalansla orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. Toplumun genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1,7-21 arasındadır (24). Batı bölgelerinde %2–4, Doğu, Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %4–8 civarındadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde, özellikle Diyarbakır ve çevre illerde bu oran genellikle %10'un üzerindedir. Bu HBV sıklığı ile ülkemiz orta derecede endemik bölgeler arasındadır. Ama Doğu ve Güneydoğuyu ayrı değerlendirirsek yer yer yüksek endemisiteye uyan bölgelerimiz de vardır. Anti-HBs pozitifliği %30 civarındadır.

Ülkemiz de diğer Akdeniz çevresi ülkelerde olduğu gibi genotip D ile infeksiyon yaygındır. Serolojik subtip ise ayw'dur. Ülkemizde kronik B hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği oranı %30–35 civarındadır. Hastalığın daha seyrek görüldüğü Akdeniz ülkelerinden daha fazla oranda HBeAg pozitifliği vardır. Genotip D infeksiyonu %100'e yakinken HBeAg pozitifliğinin daha fazla olmasının nedeni muhtemelen genç infekte nüfusun fazlalığı olmalıdır (32).

Ülkemizde yaklaşık 4 milyon insanın HBsAg taşıdığı tahmin edilmektedir(4). HBsAg ve antiHBs oranının birlikte araştırıldığı bir çalışmada HBV infeksiyonu seroprevalansı erkeklerde %30,1, kadınlarda %18,2 bulunmuştur (33).

Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV'dir ve kronik hepatitli hastaların %45'inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35'inde etiyoloji tek başına HBV'ye bağlıdır.

Endemisite	Dağılım	Enfeksiyon Yaşı	Geçiş Şekli	Kronikleşme	HCC Riski
Düşük	K.Amerika Batı Avrupa	Adölesan	Perkutan Cinsel	Nadir	Düşük
Yüksek	Sahra Altı Uzak Doğu	Yeni Doğan Çocukluk	Perinatal Horizontal	Muhtemel	Yüksek



Şekil 3: Viral Hepatit B' de Klinik-Epidemiyolojik Korelasyon



## 2.6. HBV PATOGENEZİ

Kronik HBV infeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile infekte hepatositlerin etkilesimine bağlıdır. İnterferon alfa, beta, gama; Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, infekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (34).

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenen kişilerde; virusun polimeaz, core ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol oynamaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın olmakta ve İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (34,35,36).

Kronik HBV infeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik infeksiyonlarda da saptanmakta ve infeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (37,38,39).

HBV infeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV infeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir.

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun

kontrolündeki etkilerini ortaya koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın infekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virüse karşı immün yanıtındaki rolüne dikkati çekmektedir (34,40).

## 2.7. HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONLARINDA KULLANILAN TERİMLER

**Kronik hepatit B:** Persistan HBV infeksiyonun neden olduğu kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB olarak iki alt grupta incelenir.

- HBsAg pozitifliği > 6ay
- Serum HBV DNA >20.000 IU/ml (HBeAg pozitif KHB)
- Serum HBV DNA 2.000IU/ml–20.000 IU/ml (HBeAg negatif KHB)
- AST, ALT seviyeleri sürekli ya da aralıklı yüksek
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi nekroinflamasyon

**İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:** Karaciğerde belirgin nekroinflamasyon olmaksızın persistan HBV infeksiyonudur.

- HBsAg pozitifliği > 6ay
- HBeAg (-) , anti HBe (+)
- Serum HBV DNA <2.000 IU/ml ( $10^4$  kopya/ml)
- Sürekli normal AST, ALT seviyeleri
- Karaciğer biyopsisinde belirgin hepatit olmaması

**İyileşmiş hepatit B:** Aktif virüs infeksiyonu ya da hastalığa ait virolojik, biyokimyasal veya histolojik kanıt olmaksızın önceden geçirilmiş HBV infeksiyonudur.

- Akut, kronik HBV infeksiyonu öyküsü veya anti HBc ± anti HBs varlığı
- HBs Ag (-)



- Serumda HBV DNA'nın saptanmaması
- ALT seviyelerinin normal

**Akut alevlenme:** ALT düzeyinin normalin 10 katına ya da başlangıç değerinin 2 katına yükselmesidir (41).

**Hepatit B reaktivasyonu:** İyileşmiş hepatit B hastalarında ya da inaktif HBsAg taşıyıcılarında aktif nekroinflamasyonun görülmesidir.

**HBeAg klirensi:** Öncesinde HBeAg pozitifliği bilinen kişide HBeAg kaybı (42).

**Occult hepatit B:** HBsAg negatif kişide HBV DNA'nın serum ve /veya karaciğerde tespit edilmesi (43).

## 2.8. AKUT HBV ENFEKSİYONU

HBV'nin akut enfeksiyonunda klinik, seyir ve sonuçlar özellikle enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir. Neonatal veya erken yaşta alındığında kronikleşme fazla olmakta ancak hastalık genellikle subklinik (asemptomatik, anikterik) geçirilmekte, erişkin yaşta alındığında ise kronikleşme oranı azalmakta ancak semptomatik (ikterik) geçirme oranı artmaktadır.

Akut HBV enfeksiyonu yaklaşık %95'i 2-3 ay içinde klinik iyileşme ile seyretmektedir. Yaklaşık 4-10 haftalık bir inkübasyon dönemini takiben HBsAg serumda ölçülebilir hale gelmekte ve hemen ardından anti HBc IgM de müsbet hale gelmektedir. Bu dönemde HBV DNA seviyeleri oldukça yüksektir ve sıklıkta 200 milyon IU/ML – 200 milyar IU/ML(10<sup>9</sup>- 10<sup>12</sup> kopya/ml) arasındadır. Yenidoğan ve erken çocuklukta neredeyse tamamı asemptomatik geçirilir iken erişkinde yaklaşık %30-50'si ikterik geçirilmektedir. İyileşen enfeksiyonda çoğu ömür boyu bağışıklık kazanırken hastalığın ciddiyeti altta yatan karaciğer hastalığı veya diğer hepatit virüslerle ko-enfeksiyon durumunda artmaktadır. HBV akut enfekte olan olgular (yaşa göre değişmekle beraber) yaklaşık %0.5-1'in de fulminan hepatit oluşmaktadır. Fulminan hepatit enfekte hepatositlerin immün aracılıklı masif lizisi sonucu oluşmakta ve bu nedenle de başvuruda HBV replikasyon delili genellikle olmamaktadır ki, bu da fulminan gidişte neden serolojik göstergelerin pek çok

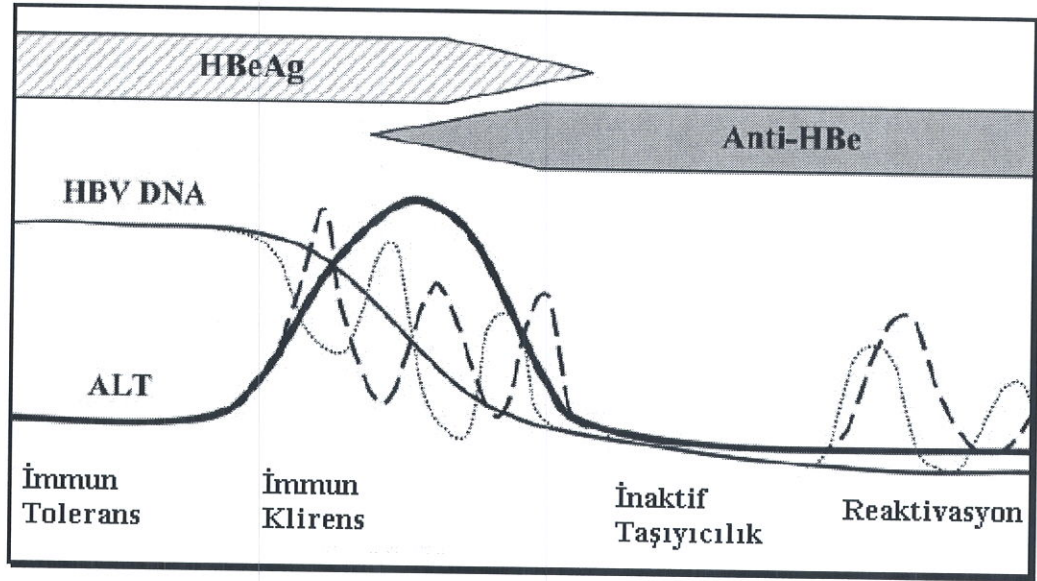


hastada bulunmadığını açıklamaktadır. Bir kısım hastada bu derecede yüksek immün yanıtın oluşup, bu ileri derecede ölümcül tablonun oluştuğu net değildir. Bazı çalışmalarda akut karaciğer yetmezlikleri içinde genotip D oranının diğer HBV genotiplerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Uyuşturucu kullananlarda görülen bir salgın sırasında fulminant gidiş için risk faktörleri; asetaminofen, alkol, methamphetamine kullanımı ve hastalık öncesi altı ayda anlamlı kilo kaybı olarak bildirilmiştir. Günümüzde de fulminan hepatit etyolojisinin de halen HBV ve kriptojenik faktörler en büyük bölümü oluşturmaktadır ve bu tip seyri açıklayabilecek ileri araştırmalara kuvvetle ihtiyaç vardır. HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA'nın 6 ay geçmesine rağmen yüksek titrede seyretmeleri enfeksiyonun kronikleşeceğini işaret etmektedir. Ancak kronikleşme için en iyi tanımlanmış risk enfeksiyonun alındığı sıradaki yaştır. Yenidoğan döneminde anneden enfeksiyonu alanlar >%90 kronik HBV taşıyıcısı haline gelirken, yenidoğan dönemi sonrası ile 5 yaş arasında enfeksiyonu alanlarda kronikleşme %30 civarında olmaktadır. Klinik olarak aşikar hepatit geçiren erişkinlerde ise kronikleşme %1-5 gibi çok daha düşük bir orandadır. Yaşa ek olarak annenin HBeAg/anti-HBe antikor durumu da vertikal alınan HBV enfeksiyonunun doğal seyrini etkilemektedir (41).

## **2.9. KRONİK HBV ENFEKSİYONU**

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. Ancak bu terim sadece HBV enfeksiyonunun artık vücuda kronik olarak yerleşmesini karşılamaktadır. Bu safhadan sonra ise virüsün değişken karakteri ile birlikte konakçının bireysel özellikleri birleşerek yine birden fazla kapı açılmakta ve kronik HBV enfeksiyonu tıpkı akut HBV enfeksiyonunda olduğu gibi, ancak daha karmaşık şekilde, değişik kalıplar (patern) ve gidişler ile karşımıza çıkmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyrin en önemli belirleyicisi yine virüsün alındığı yaştır. Tabii ki yaşla beraber coğrafik dağılımı ve alınış şekli de birbirini tamamlar şekilde doğal seyri belirlemektedir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunu öncelikle coğrafik dağılıma (endemik vs endemik olmayan bölgeler) alınış

şekline (vertikal vs horizontal) ve alındığı yaşa göre (neonatal vs yetişkin) belli paternlerde değerlendirmek ileriki safhaları daha anlaşılır hale getirecektir.



**Şekil 4:** KHB infeksiyonunun seyri 4 dönem görülür: immün tolerans, immün klirens (HBeAg pozitif KHB), inaktif HBs Ag taşıyıcılığı, reaktivasyon (HBeAg negatif kronik hepatit)

## 2.10. KRONİK HBV ENFEKSİYONUNUN FAZLARI

Günümüzde HBV enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak; İmmün tolerans, immü klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olarak dört faza bölünmektedir.

### 2.10.1. Birinci faz (immün tolerans fazı)

Esasen doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadirinde geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta aneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde



nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz değerleri normal olmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur.

Ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir. İmmün toleransın HBeAg pozitif Asyalılardaki interferon tedavisinde zayıf yanıtın ana nedeni olduğuna inanılmaktadır. Bu dönem genellikle çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir (41).

### **2.10.2. İkinci faz (immün klirens fazı, HBe pozitif KHB)**

Hepatik inflamasyon artar. ALT'nin 5 kat ve üzerine çıkmasıyla hepatik yetmezlik görülebilir. Bu vakalarda hepatik dekompanseasyon ortaya çıkabilir. ALT yüksekliği ve hepatik alevlenme konak immün sistemin HBV'ne karşı yanıtı ile oluşur. Hepatositlerin üzerinde bulunan HBV antijenleri sitotoksik T lenfosit cevabını tetikler. HBV' ye karşı kuvvetli immün yanıtı bağlı yaygın hepatosit hasarı sonucu ALT seviyesi yükselir. Bunu HBeAg Anti HBe serokonversiyonu ve /veya HBV DNA'nın tespit edilemeyecek seviyeye gelmesi izler. Spontan HBe serokonversiyonu yıllık insidansı %2-15 olarak tahmin edilmektedir. HBV genotipi, yaş, ALT seviyesi gibi faktörlere bağlıdır. HBeAg serokonversiyonu öncesi ALT seviyesinde orta seviyede yükselme gözlenir. Hastaların çoğunda Anti HBe oluşumunu klinik iyileşme izler. İnaktif KHB infeksiyonu dönemi başlar. Ancak relapslar sırasında HBeAg reversiyonu olabilir ya da HBeAg negatif KHB oluşabilir (44,45).

Hepatit relaps olgularının yıllık insidansı %2,2-3,3 olarak tahmin edilmektedir. Erkeklerde, genotip C ile infekte kişilerde ve 40 yaşından sonra HBe serokonversiyonu gelişmiş kişilerde bu oran daha yüksektir. Erken dönemde HBe serokonversiyonu gelişimi ya da HBeAg pozitif fazın kısa sürmesi uzamış remisyon ile ilişkilidir (46,47).

HBeAg negatif hepatit ve HBeAg pozitif hepatit hastalarının immünpatogenezi benzerdir. İmmunklirens fazında varyasyonlar görülebilir (48).



### 2.10.3.Üçüncü faz (inaktif HBsAg taşıyıcılığı)

Bu evrede serumda HBeAg kaybolur, anti-HBe serokonversiyonu oluşmuştur, ALT normaldir ve HBV-DNA düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir. Karaciğer biyopsisi genellikle hafif hepatit ve minimal fibrozisi gösterir (49).

### 2.10.4.Dördüncü faz ( HBV replikasyonun reaktivasyonu /HBe negatif KHB)

HBeAg negatifliği ve anti HBe pozitifliği ile karakterizedir. HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml'nin üzerindedir. Yüksek ALT seviyeleri ve hepatik nekroinflamasyon tespit edilir. Bu hastaların çoğu inaktif HBsAg taşıyıcılarının reaktivasyonu ile oluşmaktadır.

Bir kısmı ise doğrudan HBe pozitif KHB 'den HBe negatif KHB oluşumu ile gerçekleşmektedir (49)

**Tablo 1:** Kronik HBV enfeksiyonunun fazlarında seroloji, viral replikasyon ve histoloji özellikleri

	İmmün Tolerans Faz	HBeAg Pozitif KHB	İnaktif HBsAg Taşıyıcısı	HBeAg Negatif KHB*
<b>HBsAg</b>	+	+	+	+
<b>HBeAg</b>	+	+	-	-
<b>Anti-HBe</b>	-	-	+	+
<b>ALT</b>	Normal	↑	Normal	↑ - dalgalı
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>5</sup> kopya / ml	>10 <sup>5</sup> kopya / ml	<10 <sup>4</sup> kopya/ml	>10 <sup>4+</sup> kopya / m l
<b>Histoloji</b>	Normal / Hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

## 2.11.HBV ENFEKSİYONUNDA DOĞAL SEYRİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- 1) Enfeksiyonun alındığı yaş; Tartışılmaz şekilde günümüzde halen en önemli faktördür. Neonatal veya erken çocuklukta enfeksiyon alındığı daha çok asemptomatik olmakta ancak yüksek oranda kronikleşmektedir. Adölesan ve sonrasında enfeksiyon alındığında kronikleşme oranı düşerken semptomatik olma oranı artar.
- 2) HBV GENOTİPİ
  - A. Daha az siroz oluşumu, fakat HCC oluşur.
  - B. C ile kıyaslandığında
    - ✓ HBeAg serokonversiyonu daha genç yaşta oluşur
    - ✓ Daha düşük kronik hepatit riski vardır
    - ✓ Artmış ikterik veya fulminan hepatit riski vardır
    - ✓ HCC riski artmıştır ancak çoğu siroz yokluğundandır.
  - C. Artmış hepatit ve HCC riski
  - D. artmış HBeAg negatif hepatit ve HCC riski; Alaska yerlilerinde artmış HCC riski bildirilmiştir.
  - E. E,G,H:Kısıtlı yeri var
  - F. Genç Alaska yerlilerinde artmış HCC riski bildirilmiştir.
- 3) HBeAg / Anti-HBe antikor pozitifliği; Bu konu henüz tam olarak oturmuş değildir. Ağırlıklı olarak başvuruda HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlarda ve / veya gecikmiş HBeAg serokonversiyonu veya anti-HBe reversiyonu olanlarda siroz ve HCC gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Çelişki ise HBeAg negatif hastalardan da benzer kötü prognoz bildirilmesidir. Ayrıca, Asyalılarda HBeAg serokonversiyonunun her zaman iyi seyirle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

- 4) Hepatik inflamasyon /fibrozis /siroz (başvurudaki ciddiyeti); Hastanın başvuruındaki karaciğer biyopsisindeki inflamasyon ve fibrozis durumu siroz riski ile koreledir. F3 fibrozisi olan hastalarda siroz riski F1 veya F2'lilere göre dört kat fazladır.
- 5) Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması; Yüksek ALT seviyeleri, yüksek HBV DNA seviyeleri(yüksek viral replikasyon, HBV DNA  $10^4$  kopya/ml üzerinde her on katta risk orantılı olarak artmakta), sık alevlenmeler (hepatitik ataklar), kötü prognoz ile ilişkilidir. Takip sırasında HBV replikasyonunda persistan düşüş iyi seyir göstergesidir. Ancak, düşük HBV DNA düzeyleri hastalık ilerlemesi riskini tamamen yok etmez.
- 6) Ko-enfeksiyonlar: HBV+HDV, HBV+HCV, HBV+HIV ve/veya üçlü enfeksiyonlar siroz ve HCC gelişimini hızlandırır.
- 7) Metabolik faktörler; DM'li hastalarda siroz ve HCC riski artmış olarak bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer demir yükünün muhtemelen oksidatif stresi artırarak ve replikasyona katkıda bulunarak hastalık progresyonunu arttırabileceği bildirilmiştir.
- 8) Karaciğer yağ durumu; Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların karaciğer biyopsilerinde %20-70 steatoz prevalansı bildirilmiştir. Ancak, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve non-alkolik steatohepatitin süperimpoze olması virüsten ziyade metabolik sendrom komponentleri(obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ve insülin direnci)ile ilişkilidir. Santral obezitenin fibrozis riskini arttırdığı steatozun siroz riskini iki kat arttırdığı bildirmekle beraber, hepatik steatozun fibrozisin ciddiyeti ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir. Sonuçta bu durum da ileri çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekiyor görünmektedir.
- 9) Yüksek coğrafik endemisite; Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon neonatal dönemde veya erken çocuklukta alındığından kronikleşme yüksek olmakta ve sonuçta daha erken yaşlarda hastalık progresyonu oluşmaktadır.
- 10) İleri yaş; Bir çok çalışma > 40 yaşındaki Asyalı hastaların daha genç hastalara göre daha fazla siroz ve HCC gelişimi riskine sahip olduğunu göstermiştir . Batı çalışmaları da başvuruda yaşın ileri olmasının siroz ve HCC insidansını anlamlı



olarak arttırdığını bildirmişlerdir . Bu da muhtemelen HBV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığının daha uzun bir dönemdeki varlığındandır.

- 11) Erkek cinsiyet: Erkek cinsiyet siroz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Farklı cinsiyetlerde fibrozis progresyonunu hangi mekanizmalar değiştirmektedir bilinmemektedir. Östrojenin muhtemelen stellat hücreleri inhibe ederek anti-fibrojenik etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Kapsamlı olarak kronik HBV taşıyıcılarında HCC riski erkeklerde kadınlara göre 3-6 kat fazladır.
- 12) Alkol; Bir çalışmada en az 10 yıl boyunca >60g/gün alkol kullanımı olan HBV enfeksiyonlu hastalarda yalnızca HBV enfeksiyonu olanlara göre HCC insidansının iki kat arttırdığı bildirilmiştir. Ağır alkol tüketiminin siroz riskini 6 HCC riskini ise 3 kat arttırdığı bilinmektedir. Bir Kore çalışmasında ise >50 gr/ gün alkol tüketiminin HCC riskini arttırmaya başladığını ve bir miktar arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir.
- 13) Sigara; Az sayıda ve çelişkili bildirimler mevcuttur. Bir çalışmada sigara içenlerde HCC riski 1.5 kat artmış bildirilirken , bir başka çalışmada ise sigara ile HCC gelişim riski arasında bir ilişki bulunamamıştır.
- 14) Karaciğer kanseri için aile öyküsü; Ailede HCC olan HBV'lilerde genetik yatkınlığı düşündürür şekilde HCC riski artmaktadır.
- 15) Aflatoxin; HBV'li hastalarda ek olarak aflatoxin maruziyeti HCC riskini artırmaktadır.
- 16) Anjiotensin II ve TGF-b gen polimorfizmleri; renin-anjiotensin sisteminin ana peptidi olan anjiotensin hepatik stellat hücreleri aktivite ederek fibrozis ile bağlantılı olduğu ve kronik HBV'li hastalarda anjiotensin geninin promoter bölgesindeki polimorfizmlerin karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek seviyede TGF-b üretimi ile birlikte olan TGF-b gen polimorfizmi olan HBV'li hastalarda HCC riskinin daha az olduğu bildirilmiştir ki bu da TGF'nin tümör oluşumunun erken safhalarındaki önemini desteklemektedir. Ancak değişik etnik gruplardaki, çok çeşitli single nükleotid polimorfizmleri, ve prevalans oranları henüz HCC için genetik bir belirleyici olabileceği düşüncesini zayıflatmaktadır (41).

## 2.12.KRONİK HBV İNFEKSYONUNDA KULLANILAN İLAÇLAR

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılacak ilacın risk yarar profili uygun olmalı, kalıcı etkinlik sağlamalı, toksik etkisi olmamalı veya minimal olmalı, direnç gelişimi minimal olmalıdır.

**Tablo 2:** Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi

İLAÇ	KULLANIM ŞEKLİ	DOZU
İnterferon alfa 2a	Subkutan	3*9-10 milyon U/hafta
İnterferon alfa 2b	Subkutan	3*9-10 milyon U/hafta
Pegile İnterferon alfa 2a	Subkutan	180 mikogram/hafta
Pegile İnterferon alfa 2b	Subkutan	1. 5 mikogram/kg/hafta
Entekavir	Oral	0. 5 mg/gün
Tenofovir	Oral	300 mg/gün
Adefovir	Oral	10 mg/gün
Lamivudin	Oral	100 mg/gün
Telbivudin	Oral	600 mg/gün

### 2.12.1.İnterferon Tedavisi

Hepatit B virüs infeksiyon'unun kronikleşmesinde nedeni tam olarak aydınlatılmamış bir immün yetersizlik tablosunun olduğu kabul edilmektedir (50).

İnterferon iki mekanizma ile antiviral etki gösterir. Birincisi immün modülatör etkisi ile HBV ile infekte hepatosite karşı hücresele immün yanıtı artırır. İkincisi direk antiviral etki ile viral DNA sentezini inhibe eder (51).

Yapılan çalışmaların meta analizinde standart interferon üç-altı aylık tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama virolojik yanıt, ortalama HBeAg kaybı ve HBsAg kayıp oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (52). Standart interferon, pegile



interferonlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda pegile interferonların daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle (pegilasyon) uzamış plazma ömrüne sahip pegile interferonlar kullanılmaktadır. Klasik interferonlardan farklı olarak pegile interferonların haftada bir kez kullanım kolaylığına sahip olmakla birlikte yan etki açısından bir farklılık saptanmamıştır (53,54).

Pegile interferonların en sık görülen yan etkileri; üst solunum yollarında grip benzeri yakınmalar, baş ağrısı, yorgunluk, ciltte lokal reaksiyon, iştahsızlık, bulantı, artralji, myalji, kilo kaybı, emosyonel değişiklikler, depresyon ve hematolojik (lökopeni, nötropeni, trombositopeni) yan etkilerdir. Bu yan etkiler gelişirse doz ayarlaması yapılır veya gerekirse ilaç kesilir (55).

Dekompanse karaciğer sirozu olanlarda ciddi infeksiyon ve hepatit alevlenmesi riskinden dolayı önerilmemektedir. Ayrıca immun süpresif hastalarda kontrendikedir(56).

### **2.12.2.Lamivudin**

Kronik HBV infeksiyon'u tedavisinde 1998 yılında FDA onayı almış, güvenilirliği ve etkinliği ispatlanmış bir nükleozid (Sitozin) analogu olan lamivudin, stoplazmada bulunan enzimler vasıtasıyla fosforillenip yeni yapılmakta olan viral DNA'ya bağlanır. Böylece viral DNA sentezi ile replikasyonu sonlandırır (56,57).

Kronik HBV infeksiyon'unda Lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılır. Kronik böbrek yetersizliğinde doz ayarı gerekir (kreatinin klirensi<50 ml/dk olunca) (56,57).

Lamivudinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda HBV DNA düzeyindeki azalma, ALT düzeyindeki normalleşme, HBeAg serokonversyonu ve karaciğer histolojisindeki düzelme anlamlı olarak elde edilmiştir (57).

HBeAg pozitif hastalarda yapılan çalışmada bir yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversyonu ve histolojik düzelme anlamlı yüksek değerlerde çıkmış ve HBeAg serokonversyonu tedavi süresiyle orantılı olarak artmıştır (58).

HBeAg negatif hastaların tedavisinde ne kadar süre kullanılacağı net değildir. Yapılan çalışmalar lamivudinin bir yıl kullanımdan sonra hastaların çoğunda HBV DNA'yı baskıladığı, ancak tedavi kesildikten sonra çok yüksek düzeylerde relaps geliştiği



görülmüştür. Bu yüzden HBV DNA negatifleşmesi elde edilmesinden sonra altı ay daha lamivudin verilmesi önerilmektedir. Lamivudin ayrıca interferon alfa tedavisine yanıtızsız hatalarda, kompanse ve dekompanse sirozu olanlarda güvenle kullanılabilir (58).

Kronik HBV tedavisinde tedavi süresi uzadıkça lamivudine karşı direnç gelişme sıklığının artması lamivudin kullanımını sınırlayan en önemli özelliğidir. Lamivudin direnci en sık HBV polimeraz geninin YMDD motifindeki mutasyon (rtM204V/I) sonucu gelişmektedir. Bu mutasyonun sıklığı her geçen yıl artarak dört yılın sonunda % 67'lere kadar ulaştığı görülmüştür (59).

HBV polimeraz geninde YMDD mutasyonu gelişmesi ile lamivudin'e klinik ve virolojik yanıt azalır. Lamivudin direnci hepatit progresyonunda artış, siroz gelişimi, sirozlularda dekompanse ve hepatosellüler karsinom gelişmesi gibi klinik kötüleşmeyi artırır . Bu amaçla klinik kötüleşme olmadan belirli aralıklarla lamivudin direnç testi yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda HBV DNA'nın ölçülebilir düzeye gelmesi YMDD mutasyonunun ön habercisi olduğu gösterilmiştir (58).

YMDD mutasyonu ile ilişkili olabilecek faktörler: tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, vücut kitle indeksi, başlangıç ALT düzeyi, başlangıç virolojik yanıtının yetersiz oluşu olarak bulunmuştur (58).

Lamivudin tedavisi genellikle çok iyi tolere edilir, yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi rapor edilmemiştir (58). Laktik asidoz ve pankreatit nadirde olsa ilaca bağlı görülebilmektedir (56,57).

### **2.12.3.Adefovir Dipivoxil**

Adefovir dipivoxil adefovirin oral alınabilen bir ön ilacıdır. Antiretroviral reverse transkriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoxil oral alındıktan sonra gastrointestinal sistemde absorpsiyon süresince ve sonrasında hızlı bir şekilde spesifik olmayan esterazlarla enzimatik hidrolize uğrar ve adefovir oluşur. Hücre içinde fosforilasyon reaksiyonlarına uğrayarak aktif molekül olan adefovir difosfata dönüştürülür. 10 mg/gün tek doz olarak alındığında maximum plazma konsantrasyonuna ortalama 45-100 dk sonra ulaşır. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %60 olup plazma farmakokinetiği yemeklerden etkilenmez (60).

Adefovir dipivoxil 2002 yılında FDA onayı almış Lamuvidin'e dirençli ve mutant HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir adenin dinükleotid analogudur (61). Aynı zamanda diğer Hepadnaviruslar, retroviruslar ve Herpes virüslerine karşı etkinliği gösterilmiştir . Bununla beraber Lamuvidin, Emtrisitabin, Fansiklovir ve anti-HBV Immünglobuline direnci olduğu bilinen tüm HBV virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (63,64).

Adefovir böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla değişmeden atılır. Atılmadan önce metabolize olmaz (64). Adefovire bağlı renal toksisite HBV tedavisindeki düşük dozlarda nadir görülürken HIV tedavisinde kullanıldığı yüksek dozlarda nefrotoksosite gelişir (58). Renal toksisitenin şiddeti ve sıklığı tedavi dozu ve süresi ile ilişkilidir (64). Böbrek yetersizliği olanlarda doz ayarlanmasına gidilmelidir. Kreatinin klirensi 20-49 ml/dk arasında iken günde bir 10 mg, 10-19 ml/dk arasında iken 3 günde bir 10 mg, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda haftada bir gün 10 mg önerilir (58). Orta ve ileri karaciğer yetersizliği olanlarda Adefovir farmakokinetiği ile ilgili belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Adefovir 12-36 saat arası uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez verilebilir.

Adefovir hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik HBV de biyokimyasal, virolojik ve histolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (65). Adefovir'le 144 hafta süren uzun dönem tedavide biyokimyasal virolojik ve histolojik cevabın sabit olduğu gösterilmiştir (72). Kronik HBV'li olgularda Adefovirin antiviral etkinliğinin HBV genotipi, HBeAg durumu veya ırktan etkilenmediği gösterilmiştir (66). Bu çalışmada 96. haftaya kadar hiçbir hastada Adefovire direnç gözlenmezken, 96. haftadan sonra sadece 1 hastada direnç saptanmıştır (67).

Kompanse HBeAg negatif kronik HBV li hastaların plasebo kontrollü 48 haftalık tedavi sonrası Adefovir alan hastalarda histolojik, virolojik ve biyokimyasal iyileşme anlamlı olarak daha iyi iken yan etki profili plaseboya benzer bulunmuştur. Bu süreç dahilinde adefovire direnç gelişmemiştir (65). Lamuvidin dirençli Kronik HBV'li hastalarda devam eden Lamuvidin tedavisine Adefovir eklenmesiyle veya Adefovir ile



değiştirilmesiyle hastalarda virolojik ve biyokimyasal iyileşme olduğu görülmüştür (67,68).

HBeAg pozitif lamivudine dirençli kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada; lamivudine adefovir eklenmesi ile adefovir monoterapisine geçilen grup arasında ortalama HBV DNA düzeyinde düşme, ALT normalleşme oranları ve HBeAg kaybı oranları benzer bulunmuştur (69). Buna bağlı olarak lamivudine direnç gelişen hastalarda tek başına adefovir tedavisin yeterli olduğu ve lamivudine devam etmenin bir faydası olmadığı ileri sürülmüştür (69,70).

Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli olgularda etkilidir. Etkinliği lamivudine kıyasla daha az olmakla beraber direnç gelişimi lamivudinden daha azdır ve daha geç gelişir. Adefovire direnç, HBV DNA polimerazının D domaininin 236. kodonunda N236T ve B domaininin 181. kodonunda A181V mutasyonu gelişmesiyle ilgilidir (58,71).

Adefovir lamivudine dirençli kronik HBV enfeksiyon'lu karaciğer transplantasyonlu hastalarda, dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda ve HIV ko-enfeksiyonlularda etkili olduğu ıspatlanmıştır (61).

Adefovire direnç gelişimi nadirdir . Ancak adefovir tedavisi kesildikten sonra yüksek oranda relaps geliştiğini gösteren çalışmaların varlığı nedeniyle tedavinin ne kadar süreceği konusu net değildir (72).

#### **2.12.4.Tenofovir**

Tenofovir disoproksil fumarat HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur.Kronik Hepatit B tedavisinde FDA 'den ağustos 2008'de onay almıştır.

HBV-HIV ko-enfekte olgularda HBV DNA seviyelerinde belirgin azalamaya neden olması KHB olgularında da kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Bu hasta grubunda tenofovir HBV yükünü hem lamivudin naiv hem de lamivudin dirençli hastalarda anlamlı oranda azaltmıştır. Özellikle lamivudin dirençli olgularda adefovirden daha etkin olduğuda gözlenmiştir. Tenofovirin HBV üzerine etkinliği gösterildikten sonra çok merkezli faz III çalışmaları başlamıştır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gun'dur. 245 mg



tenofovir disoproxil 'e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur. Ac veya tok karına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile bobrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile  $Cl_{cr} < 50$  ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Çalışmalarda bildirilen genel yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare ve üsye yer almaktadır. ciddi yan etkiler ise ALT yüksekliği, trombositopeni şeklinde bildirilmiştir. Tenofovir kullanımı ile ilgili Fanconi sendromu ve böbrek yetmezliği gelişen vakalarda bildirilmiştir. Nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılırken ve tenofovir düzeyini artıran ilaçlarla kullanılırken dikkatli olunmalıdır (41).

#### 2.12.5. Diğer Nükleozid Analogları

**Entekavir:** Hepatit B virusunun potent ve selektif inhibitörü olup , karbosiklik deoksiguanozin analogudur. Hücresel kinazlar ile fosforile olur. Lamivudine dirençli HBV suşlarına invitro etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Baraclude™ ticari ismi ile bulunur. 0.05 mg/mL (210 mL) oral solusyon ve 0.5 mg, 1 mg tabletleri vardır (41).

**Emtrisitabin:** Emtrisitabin, HBV ve human immundeficiency virusa (HIV) karşı potent antiviral etkisi olan sitozin nükleozid analogudur (41).

**Deoksitimidin:** Doğal olmayan beta-L-enantiomer nükleozid serisine aittir. HBV replikasyonuna karşı potent, spesifik ve selektif etkilidir (41).

**Klevudin:** Klevudin bir primidin nükleozid analogudur. HBV replikasyonunun potent bir inhibitörüdür. İnvitro çalışmalar, aynı zamanda lamivudin dirençli HBV mutantlarına karşı etkili olduğunu göstermektedir.

**Telbivudin:** HBV'ye spesifik inhibitör etkili bir nükleoziddir. Lamivudin gibi hemen hemen hiç yan etkisi yoktur (41).

**Famsiklovir:** "Reverse transcriptase" enzim inhibisyonuna ek olarak, viral DNA'ya girerek stabil olmayan DNA molekülünün oluşmasını da önlemektedir. Lamivudin'de olmayan bu ikinci etkisi sayesinde ccc-DNA sentezini de azalttığı bildirilmiştir.

## **2.13.TEDAVİ ÖNERİLERİ**

### **2.13.1.HBeAg pozitif hastalar**

HBV DNA düzeyi>20.000 IU/ml ve HBeAg (+) olan hastalar ALT düzeylerine göre tedavi edilir. Bu grup hastalardan ALT düzeyleri yüksek olanlar tedavi için uygun adaylardır. HBV-DNA düzeyi<20.000 IU/ml ve HBeAg (+) olan hastalar atipiktir ve nadir görülür. Bu hastaların çoğunda hastalık inaktif olacağı için tedavi başlanmaz ancak vaka bazında değerlendirme yapılması uygundur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisi planlanmalı ve ciddi karaciğer hastalığı açısından histolojik kanıtı varsa tedavi düşünülmelidir. Tedavi edilmeyenler ise ilk yıl 3 ayda bir HBV-DNA ve ALT düzeyleri açısından takip edilmeli, ölçümler uygun seyrederse takipler 6-12 ayda bir yapılmalıdır (41).

HBV DNA düzeyi>20.000 IU/ml ve HBeAg (+) olan hastalar özellikle 35-40 yaşın üzerinde ise ve ALT düzeyi normal ise biyopsi yapılabilir. Eğer biyopsi sonucunda nekroinflamatuvar aktivite veya fibroz saptanırsa tedavi başlanmalıdır. HBV-DNA düzeyi>20.000 IU/ml ve ALT düzeyi yüksek olan hastalarda ilk seçenek ilaçlar peg-IFN alfa 2a/2b, entekavir veya tenofovirdir. Ancak serum HBV-DNA düzeyi yüksek ve/veya ALT düzeyi normal olan hastalarda IFN'a yanıt oranları düşük olduğu için bu hastalarda entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Lamivudin ve adefovir, HBeAg (+) hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmez(41).

### **2.13.2.HBeAg negatif hastalar**

HBeAg (-) olan hastalarda serum HBV-DNA düzeyleri HBeAg (+) olan hastalardan daha düşük düzeylerde saptanmakta ve HBV-DNA düzeyi>2.000 IU/ml olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. HBeAg (-) hastalarda tedavide ilk tercih edilecek ilaçlar peg-IFN alfa 2a/2b, entekavir ve tenofovirdir. Bu grup hastalard uzun süreli tedavi gerektiği için yüksek direnç gelişimi nedeni ile lamivudin önerilmez. Tenofovir adefovire göre daha üstündür ve tedavide adefovir yerine tenofovir tercih edilir (41). HBeAg serokonversiyonu olmadığı için tedavinin son noktasını saptamak HBeAg (+) hastalara göre daha zordur. Tedaviye yanıtın pratik göstergeleri HBV-DNA baskılanması ve ALT düzeyinin normal sınırlara inmesidir.



## 2.14. TEDAVİ TAKİBİ

Günümüzde kılavuzlar KHB' nin takibi hakkında çok az bilgi içermektedirler. Tedaviye yanıt tanımları ve en uygun sonuca ulaşmak için yapılması gereken değişiklikler ile ilgili bilgiler de yeterli değildir (41).

Oral nükleoz(t)id tedavisi alanlar için güncel tedavi takip stratejisi; serum HBV-DNA düzeyinin 12. haftada ve 24. haftada değerlendirilmesidir. 24. hafta sonunda elde edilen sonuçlar virolojik tam yanıt, kısmi yanıt veya yetersiz yanıt şeklinde sınıflandırılmaktadır. Tam yanıt, HBV-DNA düzeyi <60 IU/ml; kısmi yanıt, HBV-DNA düzeyi <2000 IU/ml, yetersiz yanıt ise HBV-DNA düzeyinin >2000 IU/ml olmasıdır. HBV-DNA düzeyi her 3-6 ayda bir takip edilmelidir, böylece viral baskılanma veya viral alevlenmeyi tespit etmek mümkün olur. 24. haftadaki virolojik yanıtın tipine göre tedavi stratejisi değişmektedir (41). HBV direnci gelişen bütün vakalar için öneriler, tedaviye mevcut ilaç ile devam ederken başka gruptan bir ilaç eklemek veya tedaviyi daha etkili olan başka bir ilaç ile değiştirmektir. Örneğin lamivudin direnci olan hastalarda tedaviye adefovir eklemek viral baskılanmanın sağlanmasında ve direnç gelişiminin önlenmesinde etkili olmaktadır. Tedaviye tenofovir eklemek , bu hastalar için daha etkili bir seçenek olacaktır. Adefovire genotipik direnci olan hastalara, tenofovir ile birlikte lamivudin, telbivudin, entekavir veya emtrisitabin kombinasyonu verilebilir (41).

## 2.15. TEDAVİ NE ZAMAN SONLANDIRILMALIDIR?

HBeAg (+) Hastalarda; HBeAg (+) hastalarda antiviral tedavinin HBV-DNA düzeyi PCR ile ölçülemeyecek düzeylere inene ve HBeAg serokonversiyonu oluşana kadar verilmesi; sonrasında ise tedaviye 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. HBeAg serokonversiyonu olan ancak HBV-DNA ölçülebilir düzeyde olup aynı seviyede sebat eden hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi önerilir sonrasında hasta siroz değilse tedavi kesilebilir. HBeAg (+) hastalar, HBeAg kaybolmazsa uzun süre tedavi edilmelidir çünkü bu hastalarda tedavinin ilerleyen zamanlarında HBeAg serokonversiyonu sağlanabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda HBeAg serokonversiyonu olmadan tedavi



kesilirse vireminin tekrarlama riski yüksektir. Relaps gelişen hastalarda tekrar tedavi edilebilir (73).

Tedavi başlanan HBeAg (-) hastalarda 6 ayda bir takip önerilir. Peg-IFN'la virolojik yanıtın devamlılığı açısından uzun süreli tedavi (12ay), kısa süreli tedaviye(4-6ay) göre daha yararlıdır. Entekavir ve tenofovir ile uzun süreli tedavi gerekir ancak kalıcı virolojik yanıtı sağlamak için yeterli süre hakkında kesin bir bilgi yoktur (73). HBeAg (-) hastalarda tedavinin güvenli bir biçimde sona erdirilme zamanı tam olarak belirlenememektedir. Peg-IFN tedavisi ile serum HBsAg konsantrasyonu azalırsa kalıcı virolojik yanıtın oluşma olasılığı yüksektir. HBeAg negatif KHB'li hastalarda serum HBV-DNA negatifliği uzun süre devam etse bile relapslar sık görülür. Bu hastalarda saptanamayan HBV-DNA düzeylerine ulaştıktan sonra oral antivirallerle (LAM ve ADV hariç) uzun süreli tedavi verildiğinde relaps gelişme oranı daha düşüktür (74,75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2003 ile Eylül 2009 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik hepatit B virus (HBV) infeksiyonu nedeniyle tek başına ve ilk defa olarak adefovir veya tenofovir tedavisi almış olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu tedavilerden önce lamivudin veya interferon alan olgular da çalışmaya dahil edildi. Kronik HBV infeksiyonu en az 6 ay süreyle HBsAg pozitifliği olarak tanımlandı. Bu HBV DNA pozitifliği olan, adefovir veya tenofovir tedavisi başlanan, tedavi süresince 3 ayda bir HBV DNA ve serum ALT düzeyleri ölçülen olgular seçilerek değerlendirmeye alındı.

#### **Değerlendirmeye alınan değişkenler:**

- ✓ Yaş
- ✓ Cinsiyet
- ✓ VKİ
- ✓ HBeAg durumu
- ✓ Tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru
- ✓ Serum ALT düzeyi
- ✓ Tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum HBV DNA düzeyi
- ✓ Alkol kullanımı
- ✓ Tedavide kullanılan ilaç
- ✓ Tedavi öncesi lamivudin direnci varlığı
- ✓ Tedavi yanıtı

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular çalışmada değerlendirmeye alınan değişkenler açısından karşılaştırıldı.

**Çalışmaya alınmama kriterleri:**

- 1- HCV, HDV ve HAV enfeksiyonu,
- 2-HIV enfeksiyonu,
- 3-İntravenöz uyuşturucu kullanımı,
- 4-Malignite,
- 5-Gebelik, karaciğer transplantasyonu,
- 6-Otoimmün hepatit,
- 7-Hemokromatozis,
- 8-HBsAg pozitifliği 6 aydan fazla devam etmeyen olgular,
- 9-HBV DNA negatif olan olgular,
- 10-Tedavi süresince en az 3 ayda bir HBV DNA ve serum ALT düzeyi ölçülmeyen olgular,
- 11-Daha önceden tenofovir veya adefovir almış olan olgular çalışmaya alınmadı.

**Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 1-Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için tenofovir veya adefoviri ilk defa ve tek ilaç tedavisi olarak alıyor olmak
- 2-Tenofovir veya adefovir tedavisini en az 3 ay boyunca almış ve 3. ay sonunda HBV DNA ve ALT değerlendirmesi yapılmış olması
- 3-Tedavi süresince 3 ayda bir serum ALT, kreatinin ve HBV DNA değerlendirmesi yapılmış olması



Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildiği görüldü. Bu skorlama sisteminde periportal nekroz ve köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal hepatoselüler nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis 4 ayrı parametre olarak değerlendiriliyordu. Bu parametrelerle Histopatolojik Aktivite İndeksi (HAI) 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Fibröz 0 ile 4 arasında derecelendirildi. Olgular evre 0-2 ve 3-4 olan olgular olarak 2' ye ayrıldı.

Olguların tedavi öncesi HBeAg durumları pozitif ve negatif olarak tanımlandı. Olgularda nükleozid tedavisine virolojik yanıt adefovir veya tenofovir tedavisi sırasında polimeraz zincir yöntemiyle (PZR) HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi.

Olgularda serum HBV-DNA titrelerinin hibridizasyon (Digene' s Hybrid-Capture System, Digene Corp., Gaithersburg, MD, USA) veya PZR (Cobas TaqMan) yöntemleriyle ölçüldüğü görüldü. Sonuçların standart olabilmesi amacıyla hibridizasyon yöntemiyle pikogram/ml olarak verilen sonuçlar 1 pikogramın 49000 ve PCR yöntemi ile kopya/ml olarak verilen sonuçlar 1 kopyanın 0,17 İÜ olduğu göz önüne alınarak IU birimine dönüştürüldü. Hibridizasyon yöntemi olguların bir kısmında ve sadece nükleozit analogu kullanımı öncesi HBV-DNA titresini ölçmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki takiplerde ise tüm olgularda PCR yöntemi kullanılmıştı. Serum ALT düzeyleri, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Olympus A2700 cihazında enzimatik kinetik yöntemle ölçüldü. Lamivudine genotipik direnci ölçmek için InnoLipa HBV DR revers hibridizasyon II v 2 (Bayer diagnostics, USA) yöntemi kullanıldı.

Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek vücut kitle indeksleri (VKİ) bulundu.

Adefovir ve Tenofovir kullanan kronik B hepatitli olgularda tedaviye yanıtı belirleyen değişkenlerin incelenmesi adlı çalışmamız için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

### **İstatiksel değerlendirme**

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye yanıtı etkileyen değişkenlerin incelenmesinde sürvi analizi yapıldı. Çalışmamızın sonlanma noktaları olarak adefovir ve tenofovir tedavileri sonrası HBV DNA negatifleşmesi alındı Sürvi analizinde tek yönlü ve çok yönlü analiz yöntemi olarak Cox regresyon analizi kullanıldı..Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda HBeAg durumu, ilaç tipi, alkol kullanımı, cinsiyet ve lamivudin direnci varlığının tedaviye yanıt üzerine ilişkin kümülatif insidens (birikimli olasılık) eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda log rank testi) kullanıldı.Vücut kitle indeksi ortalama standart sapma olarak; yaş, serum ALT düzeyi, tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, Knodell skoru, fibroz skoru, cevap süresi değişkenleri ortanca (alt sınır-üst sınır) olarak ve lamivudin direnci bakılan olgular, lamivudin direnci olan olgular, erkek cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, tedaviye yanıt veren olgular, HBeAg pozitif olgular, tenofovir kullanan olgular, Knodell skoru ve fibröz skoru değişkenleri olgu sayısı ve yüzde değer olarak ifade edildi.

Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 105 (%66.9)'i erkek, 52(%31.1)'si kadın ve ortalama yaşı 44(17-68) olmak üzere toplam 157 hasta alındı. Hastalara ilişkin genel özellikler Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Yaş(yıl)*	44(17-68)	
Serum ALT düzeyi(IU/ml)*	86(12-1330)	
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi( $\times 10^3$ IU/ml)*	6174(0-786000)	
Vücut kitle indeksi**	26,29 $\pm$ 4,38	
Knodell skoru*	9(2-17)	
Fibröz skoru*	1(0-4)	
Lamivudin direnci bakılan olgular(n,%)	105(%66,9)	
Lamivudin direnci olan olgular(n,%)	42(%40)	
Erkek cinsiyet(n,%)	105(%66,9)	
Alkol kullanımı varlığı(n,%)	25(%15,9)	
Adefovir veya tenofovir tedavisine yanıt veren olgular(n,%)	94(%59,9)	
HBeAg pozitif olgular(n,%)	45(%28,7)	
Tenofovir kullanan olgular(n,%)	88(%56,1)	
Knodell skoru(n,%)	0-3	13(%8,7)
	4-8	46(%30,9)
	9-12	76(%51)
	13-18	14(%9,4)
Fibröz skoru(n,%)	0,1,2	99(%66)
	3,4	51(%34)

\*ortalama(alt sınır-üst sınır), \*\*ortalama  $\pm$  standart sapma



157 olgunun 94 ( %59,9)' ü tedaviye yanıtı ve 63 (%40,1)'ü tedaviye yanıtızsıdı. Tedaviye yanıtı ve yanıtızsız olgu grupları ile ilgili genel veriler Tablo 4' te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarına ait veriler

	Adefovir veya Tenofovir tedavisine yanıtı 94(%59,9)	Adefovir veya Tenofovir tedavisine yanıtızsız 63(%40,1)
Tedaviye yanıt süresi(ay)*	6(3-33)	12(3-32)
VKİ**	26,39±4,25	25,96±4,64
Yaş(yıl)*	47(20-68)	40(17-65)
Fibröz skoru*	1(0-4)	1(0-4)
Serum ALT düzeyi*	79,5(12-813)	92(16-1330)
Tedavi süresi*	15(3-38)	12(3-32)
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi(×10 <sup>3</sup> IU/ml)*	1008(0-507000)	16500(1,90-786000)
Knodell skoru*	9(3-17)	9(2-14)

\*ortanca(alt sınır-üst sınır), \*\*ortalama ± standart sapma

Adefovir tedavisi alan olguların %50,7 oranında tedaviye yanıt oluşırken, tenofovir kullanan olgularda %67 oranında yanıt oluştu. Adefovir ve tenofovir kullananlarda sırasıyla ortanca 10 ay ve 5 ayda yanıt oluşmuştur. Adefovir ve tenofovir kullanan olgularda tedaviye yanıt ile ilgili veriler Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Adefovir veya tenofovir kullanan olgularda tedaviye yanıt ile ilgili veriler

	Adefovir tedavisi alan olgular (n=69)	Tenofovir tedavisi alan olgular (n=88)
Tedavi yanıtı olan olgular(n,%)	35(%50,7)	59(%67)
Yanıt süresi(ay)*	10(3-33)	5(3-15)

\*ortanca(alt sınır-üst sınır)

HBeAg pozitif olgularda %37,8 oranında adefovir veya tenofovir tedavisine yanıt oluşırken, HBeAg negatif olgularda %68,8 oranında yanıt oluştu. HBeAg pozitif ve

negatif olgularda sırasıyla ortalama 9 ay ve 6 ayda yanıt oluşmuştur. Tedaviye yanıt ile ilgili veriler Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** HBeAg pozitif ve negatif olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıt ile ilgili veriler

	HBeAg pozitif olgular (n=45)	HBeAg negatif olgular (n=112)
Tedavi yanıtı olan olgular(n,%)	17(%37,8)	77(%68,8)
Yanıt süresi(ay)*	9(3-33)	6(3-32)

\*ortalama(alt sınır-üst sınır)

Çalışmamızda tek yönlü analizde; yaş arttıkça tedaviye cevabın arttığı görülmüştür ( $p<0.005$ ), tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği görülmüştür( $p<0.005$ ), HBeAg pozitifliğinin negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür(  $p<0.005$ ). Tek yönlü analiz ile ilgili veriler Tablo 7’ de özetlendi.

**Tablo 7:** Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek yönlü analiz ile ilgili veriler

	Odds ratio	p
Yaş(yıl)	1,026	0,005*
HBeAg pozitifliği	0,416	0,005*
Tenofovir kullanımı/Adefovir kullanımı	1,995	0,005*
Serum HBV DNA düzeyi( $\times 10^3$ IU/ml)	1,000	0,099
Vücut kitle indeksi	1,010	0,690
Lamivudin direnci varlığı	0,774	0,382
Tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz düzeyi	0,999	0,331
Knodell skoru	1,063	0,080
Tedavi süresi	1,000	0,977
Erkek cinsiyet	1,058	0,799
Alkol kullanımı	1,364	0,228
Fibröz skoru	1,192	0,069

\* $p < 0,05$

Veriler çok yönlü analizde incelendiğinde, yaş faktörünün tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybettiği görülmüştür. Tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilediği görülmüştür(p=0.006), HBeAg pozitifliğinin negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür (p=0.039). Çok yönlü analiz ile ilgili veriler Tablo 8’ de özetlendi.

**Tablo 8:** Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen çok yönlü analizle ilgili veriler

	Odds oranı	p
ilaç	1,858	0,006*
Yaş(yıl)	1,015	0,298
HBeAg durumu	0,537	0,039*

\*p < 0,05

Kaplan Meier analizinde tenofovir kullananlar adefovir kullananlara göre tedaviye daha çabuk yanıt vermiştir(sırasıyla ortanca 6 ay ve 24 ay; p<0.005). HBeAg negatif olanlar pozitif olanlara göre tedaviye daha çabuk yanıt vermiştir(sırasıyla ortanca 6 ay ve 33 ay; p<0.005). Kaplan –Meier analizi sonuçları Tablo 9’da özetlendi.

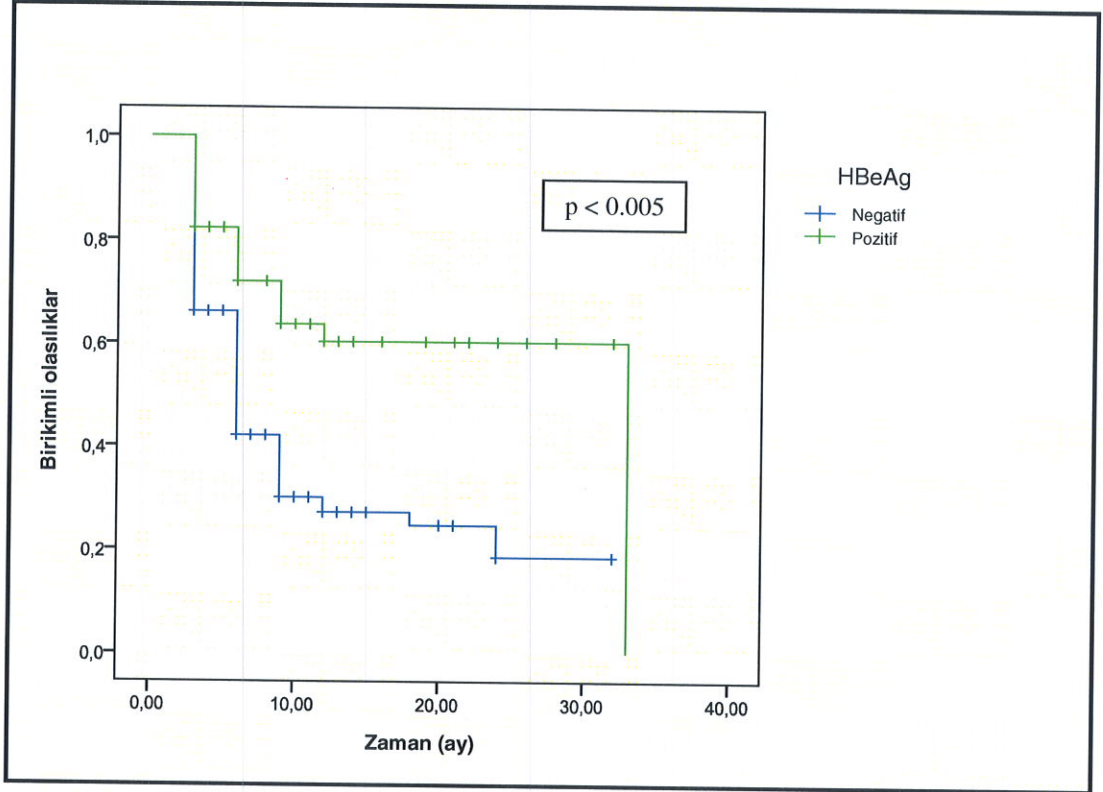
**Tablo 9:** Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek yönlü analiz bulguları (Kaplan-Meier yöntemi ile)

		Median (ay)	Ki-kare	p
ilaç	adefovir	24	13,277	0,005*
	tenofovir	6		
HBeAg	Yok(0)	6	14,316	0,005*
	Var(1)	33		
alkol	Yok(0)	9	1,976	0,160
	Var(1)	6		
cinsiyet	Kadın	9	0,087	0,767
	erkek	9		
Lamivudin direnci	Yok(0)	9	0,930	0,335
	Var(1)	18		

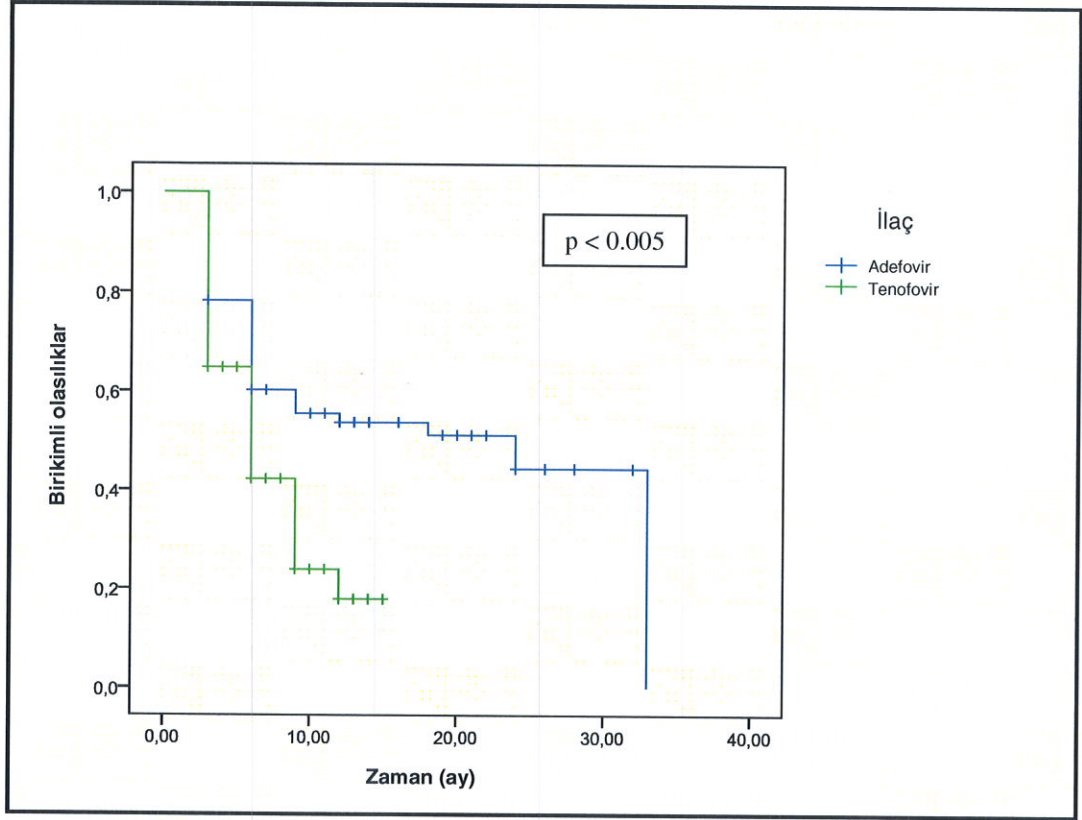
\*p < 0,05



HBeAg durumu ve kullanılan ilaç tipinin tedaviye yanıt üzerine etkisini gösteren Kaplan-Meier sonuçları Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir



Şekil 5: Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda HBeAg durumunun tedaviye yanıt üzerindeki etkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği



**Şekil 6:** Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir kullanımının tedaviye yanıt üzerindeki etkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği

## 5. TARTIŞMA

Dünyada karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri kronik hepatit B'dir. KHB'li hastalar tedavi edilmediği takdirde siroz, hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler kanser gelişme riskine sahiptir. Aşılama ile HBV enfeksiyonu engellenebilir olmasına rağmen oldukça yaygındır. Günümüzdeki tedavi hedefleri arasında ise hepatosellüler karsinoma geliştirme riskinin azaltılması, siroza ilerleyişin azaltılması ve antiviral ilaç direnci gelişmeden maksimum viral baskılanmanın gerçekleştirilmesi yer almaktadır.

Nükleotid analoglarından olan adefovir ve tenofovir gibi ajanlar günümüzde kronik hepatit B tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapısal olarak birbirine benzeyen her iki ilaç da, düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antival etkinliği ile monoterapi ve kombine terapilerde tercih edilmektedir. Her iki antiviral ajan ile daha öncesinde HIV/HBV koenfekte hastalarda ve lamivudine dirençli olgularda tedaviye yanıt ve viral supresyon açısından karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Monoinfekte kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda ise adefovir ve tenofovirin tedaviye yanıt ve tedavi öncesi tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörler açısından yapılmış çalışma sınırlıdır. Biz de çalışmamızda 105'i erkek 52'si kadın ve ortanca yaşı 44 olmak üzere 69'u adefovir, 88'i tenofovir kullanan toplam 157 kronik hepatit B enfeksiyonlu olgular da tedaviye yanıtı ve tedaviye yanıtı etkileyen değişkenleri retrospektif olarak inceledik. Adefovir veya tenofovir kullanımını da yanıtı etkileyen değişkenler içerisine dahil edildi.

Çalışmamızda veriler tek yönlü ve çok yönlü analizlerle incelendiğinde tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği



görülmüştür(tenofovir grubunda %67 iken adefovir grubunda %50,7). Ancak çalışmamızda tenofovir ve adefovire virolojik yanıt oranları daha önceki çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bulgularımız önceki çalışmaları uyumlu olarak, kronik HBV infeksiyonlu hastalarda primer sonlanma noktası bakımından tenofovirin antiviral etkinliğinin adefovirden daha üstün olduğunu göstermiştir (76,77,78,79).

Çalışmamızda tedaviye yanıt açısından önceki çalışmaları uyumlu sonuç çıkmasına rağmen yanıt oranı bakımından özellikle tenofovir grubunda oran daha düşük saptanmıştır. Bunun sebebi ise önceki yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızdaki tedavi sürelerinde eşitliğin bulunmaması olarak düşünüldü. Diğer çalışmalarda primer sonlanma noktası olarak 48. haftada mililitre başına 400 kopyadan az bir plazma HBV DNA düzeyi saptanması baz alınırken, bizim çalışmamızda ise en az 3 ay süre ile tedavi almış ve 3.ay sonunda HBV DNA düzeyleri ölçülmüş hastalarda HBV DNA negatifleşmesi virolojik yanıt olarak kabul edilmiştir. Tedavi süresi yanıtlu grupta ortalama 15(3-38) ay iken yanıtız grupta ise 12(3-32) aydı. Tedaviye yanıt ise adefovir grubunda ortalama 24. ayda gerçekleşirken tenofovir grubunda ortalama 6. ayda gerçekleşmiştir. Özellikle tenofovir grubunda tedaviyi alma süresinin artması ile tedaviye yanıtındaki oranın da artacağını düşünmekteyiz (76,77).

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ve her iki ilaç da çoğunlukla lamivudine dirençli HBV suşlarında benzer şekilde etki gösterirler. Tenofovir daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilirken adefovir günde 10 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın farklı etkilerinin hastalara verilen farklı dozajlardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada HBV ile enfekte hastalarda 10 mg adefovir yerine doz yükseltılarak 30 mg/gün dozunda kullanılmış ve viral yükteki azalma 300 mg dozunda tenofovir ile tedavi edilen hastaların sonuçlarına benzer bulunmuştur (80).

Çalışmamızda veriler çok yönlü analizde incelendiğinde HBeAg pozitifliğinin tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür. HBeAg negatif olgular da ortalama 6. ayda %68,8 oranında yanıt oluşurken HBeAg pozitif olgular ortalama 9. ayda %37,8 oranında yanıt oluşmuştur. Elde edilen sonuçlar adefovir veya tenofovir ile tedavi edilen

HBeAg negatif hastalarda HBeAg pozitif hastalara göre daha erken ve daha büyük oranda yanıt alındığını göstermiştir.

Çalışmamızda veriler tek yönlü analizle incelendiğinde; yaş arttıkça tedaviye cevabın arttığı görülürken, veriler çok yönlü analizle incelendiğinde yaş faktörünün tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybettiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada hasta yaşı tedaviyi etkileyen bir değişken olarak alınmamasına rağmen, tenofovir ve adefovir tedavilerine yanıtın daha yüksek olduğu HBeAg negatif olgulardan oluşan grupta ortalama yaş daha büyüktü(ortalama yaş; sırasıyla 44 ve 34). Ama yanıtlı ve yanıtız olgular arasında yaş faktörünün tedaviye yanıt üzerinde etkisi bulunmamıştır. Ayrıca daha öncesinde yapılan bir çok çalışmada da yaş arttıkça siroz ve HCC insidansının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu da muhtemelen kronik hepatit B infeksiyonunun uzun dönem varlığından kaynaklanmaktadır (76,81,82).

Kronik hepatit B infeksiyonunda Knodell ve fibroz skorunun yüksekliği, erkek cinsiyet, yüksek ALT ve yüksek HBV DNA seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da mevcut değişkenlerin varlığı tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda immün klerens döneminde hepatit aktif olarak mevcuttur, serum ALT düzeyi artmıştır. Bu aşamada ALT yüksekliği ve hepatit gelişimi konağın HBV'ne karşı immün cevabının sonucudur. ALT düzeyinin yüksek olması HBV'ne karşı immün cevabın şiddetini ve yaygın hepatosit hasarını göstermektedir. Özellikle yüksek ALT düzeyi ile seyreden immün klerens döneminde IFN tedavisine yanıt yüksek orandadır. Bizim çalışmamızda ise nükleotid analogları ile benzer yanıt görülmemiştir. Tedavi öncesi ALT düzeyinin durumu adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıt açısından anlamlı bulunmamıştır. Her ne kadar yüksek ALT düzeyi antiviral tedaviye yanıt için önemli bir gösterge olsa da ALT yüksekliği ile karaciğer nekrozu arasında korelasyon yoktur. ALT yüksekliği tek başına nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisi göstermez. Vücut kitle indeksi, cinsiyet, lipit anormallikleri, yağlı karaciğer ve üremi gibi faktörler de ALT düzeyini etkileyebilmektedir (41,83).

Çalışmamızda tedaviye yanıtı etkileyen faktör olarak değerlendirmeye aldığımız alkol kullanımını da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Alkol kullanımında kronik



hepatit B enfeksiyonlu hastalarda siroz ve HCC açısından kötü prognoz kriteri olduğu bilinmektedir. Özellikle HBV ile infekte ve düzenli alkol kullanımı olan kişilerde siroz ve HCC riski alkol kullanmayanlara göre daha yüksek orandadır. Yapılan çalışmalarda alkol kullanım süre ve miktarı arttıkça riskin daha da arttığı bildirilmiştir(84). Bizim çalışmamızda alkol kullanımı ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir sonuç çıkmamasının muhtemel nedeninin, hasta dosyalarında alkol kullanım süresinin ve miktarının belirtilmemesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tedaviye yanıtı etkileyen değişkenler olarak alınan vücut kitle indeksi ve tedavi öncesi lamivudin direnci varlığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak; kronik hepatit B enfeksiyonunda tenofovirin adefovire göre daha erken ve daha güçlü bir viral yanıt oluşturduğu ve tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği görülmüştür. HBeAg pozitifliğinin ise negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür. Tek yönlü sürvi analizde yaş arttıkça tedaviye cevap artarken çok yönlü sürvi analizde yaş faktörü tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybetmiştir. Diğer değişkenler ise tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



## 6. ÖZET

### ADEFOVİR VE TENOFOVİR KULLANAN KRONİK B HEPATİTLİ OLGULARDA TEDAVİYE YANITI BELİRLEYEN DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ

Kronik HBV tedavisinin en temel hedeflerinden biri hepatoselüler karsinoma geliştirme riskinin azaltılması, siroza ilerleyişin azaltılması ve antiviral ilaç direnci gelişmeden maksimum viral baskılanmanın gerçekleştirilmesidir. Günümüzde Kronik HBV enfeksiyonunda temel tedavi yöntemi, en düşük oranda genotipik dirence sahip etkin antiviral kullanarak tedaviye monoterapi ile başlamaktır. Tenofovir yapısal olarak adefovire benzemektedir ve hem HBeAg pozitif, hem de negatif hastalarda viral baskılanma ve histolojik gelişme açısından adefovire göre daha etkin olduğu faz 3 çalışmalarıyla gösterilmiştir. Tenofovir hem yabanıl tip, hem de entekavir ve lamivudine dirençli suşlara karşı antiviral aktivite gösterebilmektedir.

Bu çalışmada Ocak 2003 ile Eylül 2010 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu nedeniyle tek başına ve ilk defa olarak adefovir veya tenofovir tedavisi almış olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmamıza en az 3 ay süre ile tedavi almış ve 3.ay sonunda HBV DNA düzeyleri ölçülmüş hastalar dahil edildi. 3 aylık periyotlarla takip edilen hastalarda HBV DNA negatifleşmesi virolojik yanıt olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda Adefovir ve Tenofovir kullanan 157 kronik hepatit B enfeksiyonlu olguda HbeAg durumu , yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet, alkol kullanımı, karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibröz skor, tedavi öncesi lamivudin direnci varlığı, tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, tedavi öncesi serum ALT düzeyi değişkenlerinin tedaviye

yanıt üzerindeki etkileri incelendi. Tenofovir veya Adefovir kullanımını da değişken olarak kabul edildi.

Sonuç olarak; kronik hepatit B infeksiyonunda tenofovirin adefovire göre daha erken ve daha güçlü bir viral yanıt oluşturduğu ve tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği görölmüştür( $p<0,005$ ). HBeAg pozitifliğinin ise negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görölmüştür( $p<0,005$ ). Tek yönlü sürvi analizde yaşı arttıkça tedaviye cevap artarken çok yönlü sürvi analizde yaşı faktörü tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybetmiştir( $p<0,005$ ,  $p<0,298$ ). Diğer değişkenler ise tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 7. SUMMARY

THE EXAMINATION OF THE VARIABLES THAT DETERMINE TREATMENT RESPONSE IN ADEFOVIR AND TENOFOVIR USING CHRONIC HEPATITIS B PATIENT

One of the main goals of treatment of chronic HBV is to reduce the risk of developing hepatocellular carcinoma, reduction of progress to cirrhosis and realization of maximum viral suppression before the development of antiviral drug resistance. Today the main treatment of chronic hepatitis B infection is the monotherapy with the most effective antiviral with the lowest rate of genotypic resistance. Tenofovir is structurally similar to adefovir, and it's shown in Phase 3 studies, tenofovir is more effective than adefovir in terms of viral suppression and histologic improvement, in patients with both HBeAg positive and negative. Tenofovir shows antiviral activity against both wild-type and entekavir and lamuvidine resistant strains.

In this study, between january 2003 and september 2010, in outpatient clinic of chronic hepatitis in Ministry of Health İstanbul Training and Research Hospital, patient who have received treatment adefovir and tenofovir treatment alone and for the first time due to chronic hepatitis B , were reviewed retrospectively. Our study include patients who have received treatment for a period of at least 3 months and at the end of the 3rd month HBV DNA levels measured. In 3 month follow-up patients negatively measured HBV DNA levels were considered as virological response. In 157 patients with chronic hepatitis B; the effects of variables like, HBeAg levels, age, body mass index, gender, alcohol use, knodel and fibrosis score in liver biopsy, lamuvidin resistance before treatment, HBV



DNA levels before treatment, ALT levels of serum before treatment, were examined on the response to treatment. The use of adefovir and tenofovir was defined as variable.

As a result, in chronic hepatitis B infection tenofovir has earlier and more powerful viral response and well affect the response to treatment than adefovir ( $p < 0.005$ ). In one-way analysis of survival, respond to treatment increases with increasing age, however in multi-faceted analysis of survival, the age factor has lost its impact on treatment response ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.298$ ). The other variables were not significant in terms of response to treatment.

## 8. KAYNAKLAR

1. de Franchis R, Hadengue A, Lau G et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J.Hepatol* 2003; 39 (Suppl. 1): S3-S25
2. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39
3. World Health Organization: [www.who.org](http://www.who.org) (26 February 2007)
4. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-1956
5. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:167-77
6. van Boömmel F, Zoöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppel D, Moöller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325.
7. Peters M, Hann H-W, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat A, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart C. Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis (abstr). *Hepatology* 2002;36:374A.

8. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Ed'ler).İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350-1367.
9. Kıyan M: Hepatit B virusu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;86-118.
10. Koziel J.M, Siddiqui A: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. Mandell L.G, Bennett E.R, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2, 6.th edition. Elsevier Churchill Livingstone. United States of America 2005;1864-1885.
11. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
12. Tekeli A: Hepatit B virusunda mutasyon ve önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005.Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2005;160-168.
13. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. İdentification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. Cell 1986;46:429-436
14. Hartmann-Stuhler C, Prange R.Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. J Virol 2001;75:5343-5351
15. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. İn vitro model fort the nuclear transport of the hepadnavirus genome. J Virol 1997; 71: 1310-1316.
16. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007:96-107.
17. Jay H. Hoofnagle,1 Edward Doo,1 T. Jake Liang,2 Russell Fleischer,3 and Anna S.F. Lok4.Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop Hepatology 2007;45:1056-1075.



18. Ganem D: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). Fields Virology. 3rd ed. Lippincot., Raven Press, 1996; 2703-37.
19. Lee WM: Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.
20. Robinson WS: Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990; 1204-31.
21. Badur S: Hepatit B virusu (HBV): moleküler viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K. (Ed) Viral Hepatit '94, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1994;65-90.
22. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Piels BN, Knipe DM (Eds. Fundamental Virology. 2nd ed. New York, Ravent Press, 1991; 989-1021.
23. Lemon SM, Thomas DL: Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336: 196-204.
24. Akan E: Viral hepatitler: Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, İzmir, Saray Kitapevleri 1994; 502-49
25. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T: The humoral immune response in acute and chronic hepatilis B virus infection. Springer Semin immunopathol 1995; 17:149-66.
26. Hepatitis B Fast Facts. Hepatitis B Foundation, 2007. Available from: (<http://www.hepb.org/hepb/statistics.htm>)
27. Lavanchy D. Hepatitis B virüs epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97–107.
28. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virüs Infection Int. J. Med. Sci. 2005 2(1) :50-57
29. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virüs infection: a review. Clin Infect Dis 1995; 20: 992–1000.

30. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds.). Viral Hepatit 2007 Ankara Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007:108–117
31. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 4. Prevention of Specific Infectious Diseases. Hepatitis, Viral Type B. Health Information for International Travel 2008. Atlanta, Georgia, USA <http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBook/Ch4-HepB.aspx>
32. Akarca US. Chronic Hepatitis B A Guideline to Diagnosis, Approach, Management, and Follow-Up 2007 Turkish Association For The Study Of Turk J Gastroenterol 2008; 19 (4): 207-230
33. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O ve ark. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı. Viral Hepatit Derg, 2003;8: 88–96.
34. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284:825-829.
35. Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cells in acute self-limited hepatitis B. Hepatology 1997; 25:1022-1027.
36. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. Hepatology 2000; 32:1117-1124.
37. Ferrari C, Penna A, Giuberti T, et al. Intrahepatic, nucleocapsid antigen specific T cells in chronic active hepatitis B. J Immunol 1987; 139:2050-2058.
38. Lohr HF, Gerken G, Schlicht HJ, Meryer KH, Fleischer B. Low frequency of cytotoxic liver-infiltrating T lymphocytes specific for endogenous processed surface and core proteins in chronic hepatitis B. J Infect Dis 1993; 168: 1133-1139.

39. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:43-50.
40. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273:221-227.
41. Prof. Dr. Fehmi Tabak Prof. Dr. İsmail Balık *Viral Hepatit* 2009. 3-123
42. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539
43. Carreno V, Bartolone J, Castillo I, et al. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev Med Virol*. 2008 May-Jun;18(3):139-157.
44. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:246-252.
45. Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
46. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
47. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465
48. Liaw YF, Leung N, Kao J-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology Int*; 2008;2:263-283
49. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:967-975.
50. Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds) *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. Churchill Livingstone, London, 1993, p: 185-205.



51. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003; 39:S93–S98.
52. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422- 1427.
53. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS ve ark. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250.
54. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AML ve ark. Long-term follow-up peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364.
55. Van Zonneveld M et al. The safety of pagylated interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B:predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation; *Aliment pharmacol Ther* 2005,21: 1163-1171.
56. Dienstag, JL, Schiff, ER, Wright, TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256.
57. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562–568.
58. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507–539.
59. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(suppl):A60.
60. Annaert P, Kinget R, Naesens L, De Clercq E, Augustijns P. Transport, uptake, and metabolism of the bis (pivaloyloxymethyl)-ester prodrug of 9-(2-

- phosphonylmethoxyethyl) adenine in an in vitro cell culture system of the intestinal mucosa (Caco-2). *Pharm Res* 1997; 14: 492–6.
61. Perrillo RP, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81–90.
  62. Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998; 28:1669–73.
  63. Birkus G, Gibbs CS, Cihlar T. Comparative effects of adefovir and selected nucleoside inhibitors of hepatitis B virus DNA polymerase on mitochondrial DNA in liver and skeletal muscle cells. *J Viral Hepat* 2003;10:50–54.
  64. Bronson JJ, Ho HT, De Boeck H, Woods K, Ghazzouli I, Martin JC, Hitchcock MJ. Biochemical pharmacology of acyclic nucleotide analogues. *Ann N Y Acad Sci* 1990;616:398–407.
  65. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
  66. Westland C, Yang H, Delaney W, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine resistant hepatitis B viruses in patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2005;12:67–73.
  67. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, Gutfreund K, Lamy P, Murray A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129–134.
  68. Schiff ER, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, Terrault N, Marcellin P, Lama N, James C, Fry J, Namini H, Brosgart C. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine resistant HBV in patients post liver transplantation (abstr). *Hepatology* 2001;34:446A.

69. Peters MG, Hann HW, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91–101.
70. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:333–7.
71. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
72. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
73. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol* 2009 doi: 10.1016/j.jhep. 2008.10.001.
74. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
75. Fung SK, Wong F, Hussian M, et al. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432-438.
76. Patrick Marcellin, M.D., E.Jenny Heathcote, M.D., Ed Gane, M.D. et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55
77. Florian van Bömmel, Thomas Wünsche, Stefan Mauss et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine –resistant hepatitis virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425



78. Karine Lacombe, Joel Gozlan, Anders Boyd et al. Comparison of the antiviral of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfected patients. *Antivir Ther.*2008;13(5):705-713
79. Flörian van Bömmel, Bernhard Zöllner, Christoph Sarrazin et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus(HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325
80. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of Hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816
81. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut.* 1991;32:294-298
82. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:35-50
83. Kemalettin Aydın. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. *Ankem Derg* 2006;20(Ek 2):203-207
84. Howard Thomas, Stanley Lemon, Arie Zuckerman. *Viral Hepatitis* 2005:187-188