

**S.B. İSTANBUL EĞİTİM ve
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ
Şef:Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI**

**PEGİLEİNTERFERON TEDAVİSİ ALAN KRONİK
HEPATİT B ENFEKSİYONLU OLGULARDA 6. AY ve
TEDAVİ SONU VİROLOJİK YANITI BELİRLEYEN
BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşen YÖRÜK

İSTANBUL-2009

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimini aldđđm İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi BaŐhekimii Sayın Op.Dr.Özgür Yiğit'e, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandđđm değerli Klinik Őefim Uzm.Dr.Muzaffer Fincancı'ya, Dahiliye ve Pediatri rotasyonlarım sırasındaki Őeflerim Uzm.Dr.Burhan Bedir ve Uzm.Dr.Feyzullah Őetinkaya'ya sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bunun yanı sıra beş yıl boyunca birlikte çalıŐtıđım uzmanlarım Sayın Dr.Rüçhan Ulutürk, Dr. Zeki BoztaŐ, Dr. Ferda Soysal, Dr. Gülhan Eren ve Dr. Bahadır Ceylan'a, asistanlık sürem sırasında birlikte çalıŐtıđım asistan, hemŐire, biyolog ve laborant arkadaşlarıma bana yardım ve desteklerinden dolayı teŐekkür ederim.

Bana hayatım boyunca destek olan aileme de sonsuz minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Dr. Gülşen Yörük

İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	v
KISALTMALAR	vi
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATİT B VİRUSUNUN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	3
Virusun Yapısı.....	3
Virusun Genomik Yapısı (Dane partikülünün yapısı).....	3
Virusun Replikasyonu	5
HBV'nin Subtip ve Genotipleri.....	7
HEPATİT B VİRUSUNUN BULAŞ YOLLARI	8
PATOGENEZ	8
HBV' NUN DOĞAL SEYRİ.....	9
KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ	10
TANI	11
KRONİK HEPATİT B'NİN GÜNCEL TEDAVİSİ.....	16
İMMÜNMODÜLATÖRLER.....	18
Standart İnterferonlar	18
Pegile interferonlar	19
NÜKLEOZİD ANALOGLARI.....	21
Lamivudin	21
Adefovir Dipivoksil.....	23
Entekavir	23
Tenofovir	24
Telbivudin	24

MATERYAL ve METOD.....	26
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	38
SONUÇ	43
ÖZET.....	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR.....	46



TABLolar

Tablo 1: HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerinde serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumlanması

Tablo 2: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal başarı oranları

Tablo 3: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal başarı oranları

Tablo 4: HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi genel özellikleri

Tablo 5: HBeAg negatif olguların tedavi öncesi genel özellikleri

Tablo 6: HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi demografik değerlerine ait veriler

Tablo 7: HBeAg negatif olguların tedavi öncesi demografik değerlerine ait veriler

Tablo 8: HBeAg pozitif ve negatif olguların tedavi öncesi değerlerine ait karşılaştırmalar

Tablo 9: HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve olgu yüzdeleri

Tablo 10: HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıtı olan olguların demografik özellikleri

Tablo 11: HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıtı olmayan olguların demografik özellikleri

Tablo 12: HBeAg negatif olgularda tedavi sonu virolojik yanıtı etkileyen değişkenlerin ortalama değerler açısından karşılaştırılması

Tablo 13: HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olguların yanıtı etkileyebilecek değişkenler açısından karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hepatit B virus DNA'sının genomik yapısı

Şekil 2: HBV'nin replikasyon süreci

Şekil 3: Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler

Şekil 4: Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler

KISALTMALAR

- ALT:** Alanin aminotransferaz
AFP: Alfa fetoprotein
AST: Aspartat aminotransferaz
cccDNA: Kovalent bağlı sirküler deoksiribo nükleik asit
ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay
FDA: Food Drug Administration
GGT: Gama glutamik transpeptidaz
HAI: Histolojik aktivite indeksi
HBcAg: Hepatit B kor antijeni
HBeAg: Hepatit B early antijeni
HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HBV: Hepatit B virüs
HBV DNA: Hepatit B deoksiribo nükleik asit
HCC: Hepatosellüler karsinom
HCV: Hepatit C virüs
HDV: Hepatit D virüs
HIV: Human Immunodeficiency Virüs
IgM: İmmünglobulin M
IgG: İmmünglobulin G
IFN- α : İnterferon alfa
IL: İnterlökin
IU: İnternational Unit
kb: kilobaz
kD: kilodalton
L: Litre
mg: miligram
 μ g: mikrogram
ml: mililitre
NK: Naturel killer

nm: nanometre

NÜS: Normalin üst sınırı

USG: Ultrasonografi

Peg-IFN- α : pegile interferon alfa

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

VKİ: Vücut kitle indeksi

YMDD: Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat



GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hepatit B, bugün dünyada 400 milyon kişiyi ilgilendiren önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri serolojik olarak hepatit B virusu ile karşılaşmıştır ve bunların % 5'i kronik hepatittir. Her yıl 500 000-1,2 milyon kişi hepatit B virusuna bağlı kronik karaciğer hastalığından ölmektedir (1,2,3). Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon kişi hepatit B virusu ile enfektedir (4). Kronik hepatit B enfeksiyonu olanların %15-40'ında hayatlarının ilerleyen yıllarında ölümcül karaciğer hastalıkları olan siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gelişmektedir (1-4).

Dünyada ve ülkemizde bu kadar yaygın, hayat kalitesini etkileyen ve ölümcül sonuçları olan kronik hepatit B'nin tedavisinde asıl amaç; hepatositlerden cccDNA(covalently closed circular DNA)'nın temizlenmesi ve virusun eradikasyonudur (2). Ancak bugün elimizdeki mevcut tedavilerle bu başarılamamaktadır. Tedavideki gerçekçi hedefler ; HBV DNA replikasyonunun baskılanması ve serumda saptanamaması, serum ALT düzeyinin normalizasyonu, karaciğer histolojik aktivitesinin tedavi öncesine göre 2 puan iyileşmesi, HBeAg pozitiflerde HBeAg serokonversiyonuyla anti-HBe oluşması ve az sayıda hastada başarılabilse de HBsAg'nin kaybolmasıdır. Sonuç olarak amacımız; ilerleyen yıllarda kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı komplikasyonları önlemektir. Bu amaca ulaşmak için kronik hepatit B'nin tedavisinde günümüzde immünomodülatörler (standart interferonlar ve pegile interferonlar) ve nükleos(t)id analogları (lamivudin, adefovir dipivoxil, entekavir, tenofovir, telbuvidin) kullanılmaktadır (5-10).

İnterferonlar makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virusla enfekte hepatositlerin eliminasyonunu sağlarlar. Bu ilaçlar antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etki gösteren sitokinlerdir. Nükleos(t)id analogları ise viral revers transkriptaz ve DNA polimeraz enzimlerinin aktivitesini baskılayarak viral DNA yapımını engellemeye çalışırlar (11,12,13). Oral antiviral ilaçların antiviral etki gücü, tolere edilebilirliği, hasta uyumu interferonlardan daha iyi olmasına karşılık uzun süre kullanım sonrası direnç gelişmesi önemli problemleridir. İnterferonların ise HBV DNA'yı daha düşük düzeyde baskılamalarına ve yan etkilerine karşın HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu oluşturmaları oral antivirallerden daha iyidir (6). Ülkemizde IFN- α -2a, IFN- α -2b, peg-IFN- α -2a, peg-IFN- α -2b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir kullanımını onaylı ilaçlardır.

Pegile interferonlar, standart interferona polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle emilim ve atılımı yavaşlayan, daha yüksek ve sabit serum konsantrasyonu sağlayan ilaçlardır.

Haftada bir defa, subkutan olarak uygulanmakla standart interferonlara göre kullanım kolaylığı vardır (13).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde standart interferon ve pegile interferonlarla daha önceki yapılan çalışmalarda tedaviye cevabı belirleyen olumlu faktörlerin; erişkin yaşta HBV ile enfekte olmak, HBV genotipinin A veya B olması, düşük viral yük, yüksek ALT seviyeleri, orta veya şiddetli nekroinflamatuvar aktivite olduğu, olumsuz faktörlerin ise; çocukluk çağında enfekte olmak, HBV genotipinin C veya D olması, yüksek viral yük ve yavaş virolojik cevap, düşük ALT seviyeleri, Asya kökenli olmak, vücut kitle indeksinin yüksek olması, ileri yaş, erkek cinsiyet, tedaviye uyumsuzluk olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda da tedaviye cevapta ırkın önemli olmadığı ileri sürülmüştür (14-17, 38-48).

Kronik hepatit B tedavisi oldukça problemlidir ve bunun tedavisinde kullanılan pegile interferonlar hem çok pahalı hem de yan etkileri diğer antivirallere göre fazla olan ilaçlardır. Literatüre baktığımızda da pegile interferonların tedavi başarısını etkileyen faktörleri araştıran çalışmaların az sayıda olduğunu gördük. Bu nedenle Ocak 2001-Kasım 2007 yılları arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B virus enfeksiyonlu pegile interferon monoterapisi alan olgularda tedavinin 6. ayında ve tedavi sonundaki virolojik yanıt başarısını araştırmayı ve bu başarıyı etkileyen faktörlerin neler olabileceğini tartışmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT B VİRUSUNUN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Virusun Yapısı:

Hepatit B virusu, *Hepadnaviridae* ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alan küçük, zarflı bir DNA virusudur. 42 nm büyüklüğünde olup ikozahedral yapıda kapside sahiptir. Kapsid dışında üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. Sadece insan ve şempanzelerde hastalık yapar. Hepatotropiktir. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan kısmen çift, kısmen tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, ısı, düşük pH, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikleri ile kişiden kişiye geçiş ve dezenfektan direnci sağlanır (18-19).

HBV, bir DNA virusu olmasına rağmen reverse transkriptaz enzimini kodlar, RNA aracısı üzerinden replike olur. Enfekte ettiği hepatositlerin çekirdeğinde kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen moleküle dönüşerek replike olur. Elektron mikroskopunda incelendiğinde HBV üç farklı büyüklükte partikül olarak görülür.

- 1) Dane partikülleri: 42-47 nm çapında, enfektif özellikte, küresel şekilli partiküllerdir.
- 2) Non-infektif küresel partiküller: 16-25 nm çapında, içinde nükleik asit içermeyen yapılardır.
- 3) Non-infektif tübüler partiküller: 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda, nükleik asit içermezler (20-21).

Virusun Genomik Yapısı (Dane partikülünün yapısı):

HBV genomu, kısmen çift iplikçikli ve çember şeklindedir. Uzun ve kısa iki zincirden oluşmaktadır. Uzun zincir, yaklaşık 3200 baz çifti içerir ve tam bir halka oluşturur. HBV genomunun uzun zincirinde (L veya (-) zincir) virus proteinlerini kodlayan 4 adet uzun "open reading frame" (ORF) vardır. Bunlar S, C, X ve P bölgeleridir (Şekil 1). Bu dört gen bölgesi arka arkaya ve birbirinden ayrı bölgelerde bulunmazlar. Tam tersine birbirleri ile iç içedirler ve farklı bölgelerden okunmaya başlanması ile farklı proteinlerin şifrelenmesinde rol alırlar. Kısa zincir 1800-2700 nükleotid içerir (S veya (+) zincir), uzunluğu değişkendir. HBV DNA'sının yapısal bütünlüğü, kısa ve uzun zincirlerin 5' uçlarından hidrojen bağları ile birbirlerine tutunması ile gerçekleşir. Bu uç bölgelerinde 11'er nükleotidli DR1 ve DR2 sabit bölgeleri bulunur (18-20).

S geni: Pre S1, S2 ve S bölgelerini içeren S geni HBV ile enfekte bireylerin serum ve karaciğer hücrelerinde bulunan, viryon zarfı ve inkomplet HBsAg'leri şifreler. Büyük (39 kD), orta (31 kD) ve küçük (24 kD) yüzey proteinlerini kodlar.

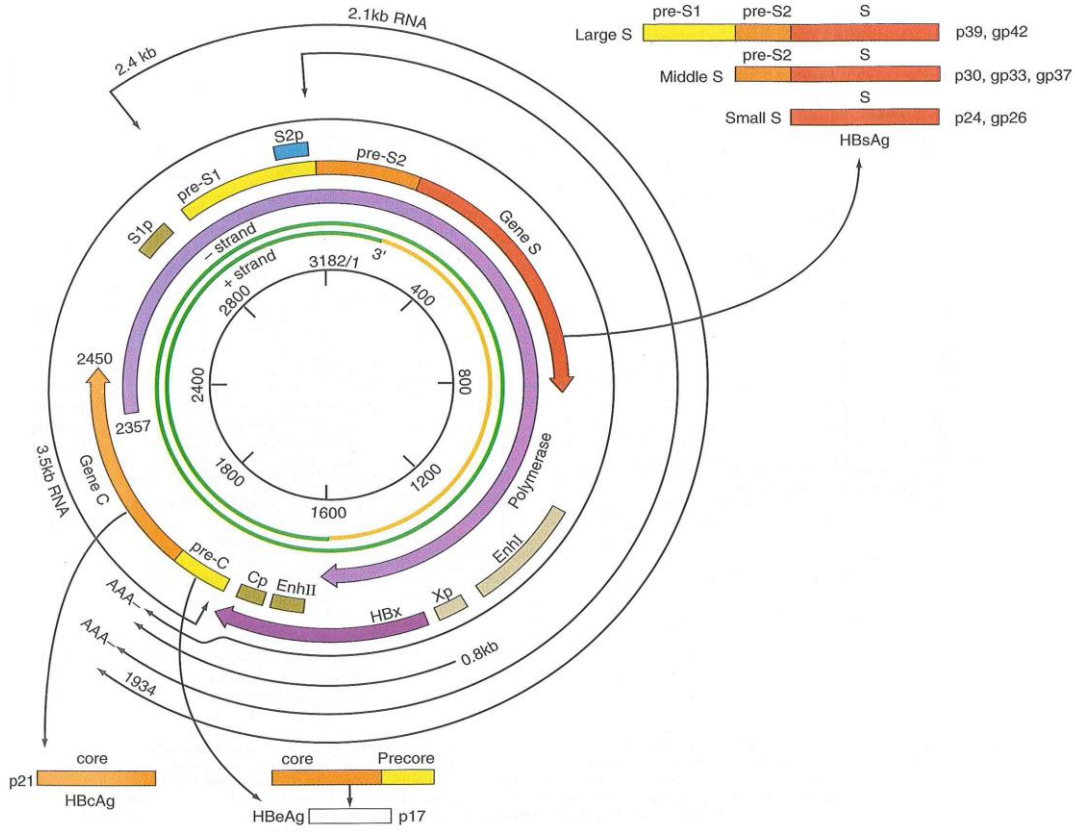
C geni: 21 kD'luk çekirdek nükleokapsid polipeptidini (HBcAg) şifreler. Bu proteinin 16 kd'luk kesik bölümü HBeAg'dir. Hücrelerde translasyon pre-C başlangıç kodonundan başladığında HBeAg özgülüğüne sahip proteinler hücrelerden salınır. Translasyon C başlangıç kodonundan başladığında tam uzunluktaki C polipeptidi sentezlenir. Pre-C dizisinde, stop kodon mutasyonları sonucu oluşan HBV mutantlarında HBeAg sentezlenememekte ancak HBcAg sentezlenmektedir. Bu mutant suşlar fulminan hepatit patogenezinde önemlidir.

P geni: P (pol veya polimeraz geni) geni, viral genomun 3/4'ünü oluşturur. DNA polimeraz, revers transkriptaz RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

X geni: X proteinini kodlar. X proteini yapısal olmayan, karaciğerde bulunan, replikasyonda görevi olan bir antijendir. Muhtemelen diğer genlerin regülasyonunda transaktivatör olarak rol oynar.

Bu gen bölgelerinden viral komponentlerin sentezi 4 ayrı mRNA aracılığı ile olur.

- 1) 3.5 kb'lık mRNA: Genom replikasyonu için kalıp görevi görür, prekor/kor ve polimeraz proteinlerini sentezletir.
- 2) 2.4 kb'lık mRNA: Küçük, orta ve büyük yüzey proteinlerini sentezletir. Başlangıç kodonundan başlayan sentez ile preS1, preS2 ve S proteinlerini içeren L yüzey proteini, ikinci başlangıç kodonunun okunmasıyla preS2 ve S proteinlerini içeren M yüzey proteini, son kodonun okunmasıyla da S proteini kodlanır.
- 3) 2.1 kb'lık mRNA: Sadece preS2 ve S proteinlerini sentezler.
- 4) 0.7 kb'lık mRNA: X proteinini sentezletir (21).



Şekil 1: Hepatit B virus DNA'sının genomik yapısı (Kaynak 27'den alınmıştır).

Virusun Replikasyonu:

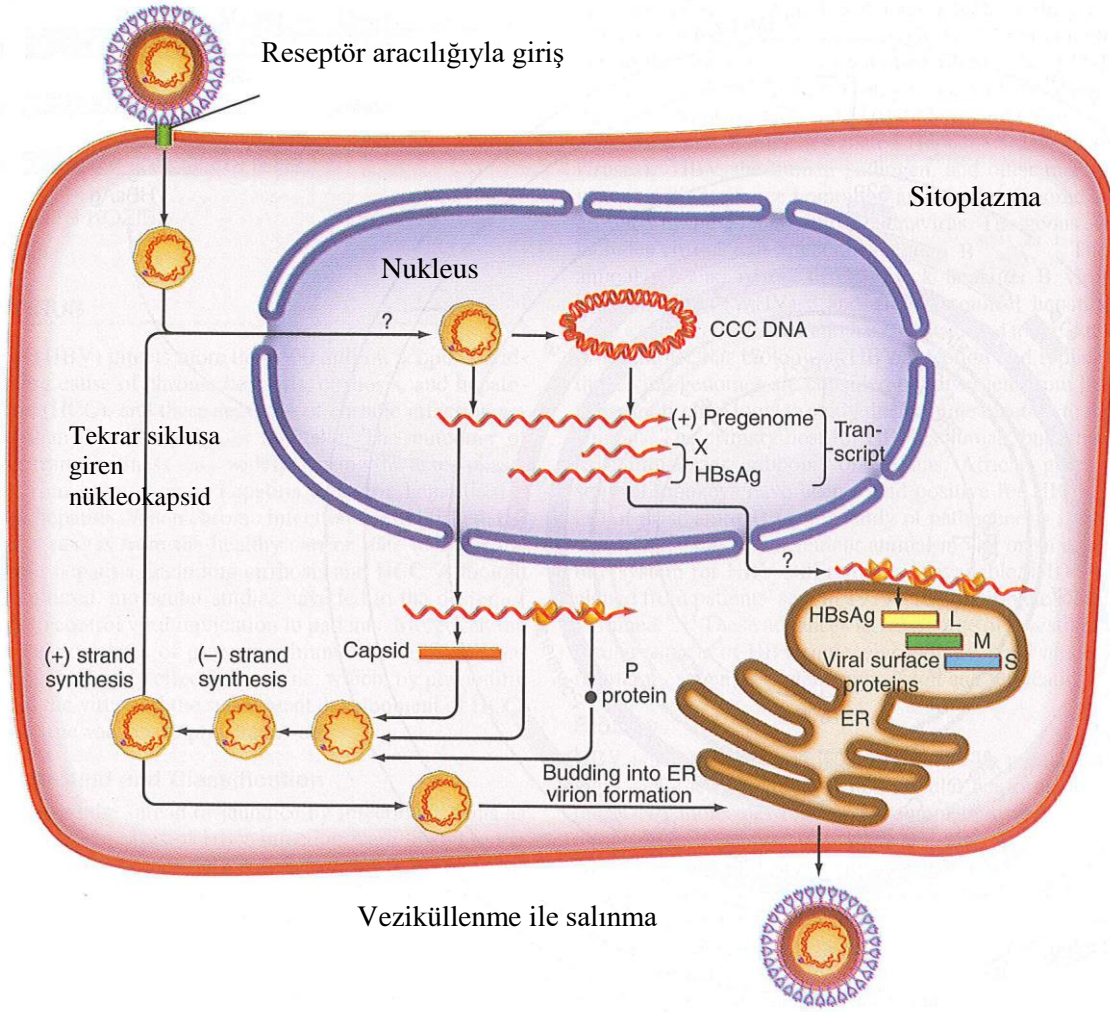
HBV'nun plazma yarı ömrü 24 saattir. Her gün vücutta bulunan virusların %50'si yeniden oluşur. HBV'nun tek kanıtlanmış enfeksiyon bölgesi hepatositlerdir. Safra kanalı epitel hücreleri, pankreasın bazı endokrin ve ekzokrin hücreleri, böbrek ve lenfoid doku da replikasyon bölgesi olabilir. Fakat hepatosit dışı replikasyon bölgelerinin viral patogeneizde rolü olmadığı düşünülmektedir.

Viral tutunma ve hücre içine giriş için hepatosit reseptörü ile virusun pre-S proteinini etkileşir. Pre-S1 proteininin 3-77. aminoasitleri viral enfektivite ile ilişkilidir. Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer. Viral DNA ile nükleokapsid viriyondan ayrılır ve işlenmeden konak hücre çekirdeğine taşınır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da onarılmış ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı, sirküler yapıda bir

cccDNA meydana gelir. Virus enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA oluşumu gösterilmiştir. cccDNA enfeksiyonun başladığını gösterir.

Daha sonra çekirdekte hücresel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak cccDNA'dan mRNA'lar sentezlenir. Sentezlenen mRNA'lar sitoplazmaya taşınarak translasyona uğrar ve viral proteinler sentezlenir. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler; viral polimeraz, zarf proteinleri ve X proteini sentezlenir. Viral genomik DNA'nın sentezi için revers transkriptaz enzimi pregenomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada viral revers transkriptazın kendisi primer görevini yaparak DNA sentezini başlatır.

HBV-DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri endoplazmik retikuluma taşınır. Zarfın kazanılması için büyük yüzey proteinine ihtiyaç vardır. Endoplazmik retikulumun tomurcuklanması ile zarf yapıları kazanılır ve olgunlaşma sürecine girilir. Olgunlaşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzu arttırmaya çalışır. Viryonlar endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikolizasyonu tamamlanır ve olgun viriyonlar kan dolaşımına salınır (21-22).



Şekil 2: HBV'nin replikasyon süreci (Kaynak 27'den alınmıştır.)

HBV'nin Subtip ve Genotipleri:

Tüm HBsAg preparatları ortak bir antijenik yapıyı (a determinantı) içerir. Ayrıca iki set (d/y ve w/r) allel determinantları vardır. Böylece adw, ayw, adr ve ayr olmak üzere HBsAg'nin dört majör subtipi bulunmaktadır. Bunlardan w determinantı antijenik olarak heterojen olduğu için HBV'nun 10 serotipi bulunmaktadır. HBV subtipleri enfeksiyondan sonra değişmezler ve böylece enfeksiyonun izini sürmede yardımcı olabilirler.

HBV genotipleri; tüm genom dizisinde % 8'i; S geninde ise % 4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A'dan H'ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Genotiplerin tahmin edilen prevalansı genotip A için %35, genotip B için %22, genotip C için %31, genotip D için %10 ve geriye kalanlar için %2 civarındadır (18-19).

HEPATİT B VİRUSUNUN BULAŞ YOLLARI

HBV'nun 4 ana bulaşma yolu vardır.

- 1) Perinatal bulaş: Doğum sırasında HBV ile enfekte annenin enfekte kanı ile temas sonrasında (%40-50) veya transplasental olarak (%5-10) meydana gelen bulaşma yoludur. Bu tür bulaşda kronikleşme riski fazladır.
- 2) Seksüel bulaş: Erkek eşcinseller, HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, fahişeler ve çok partnerli heteroseksüellerden vajinal, genital-rektal, oral-genital yollar aracılığıyla bulaşır.
- 3) Parenteral bulaş: Hemofili, hemodiyaliz hastaları, çoğul transfüzyon yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, sağlık çalışanlarına parenteral bulaş için risk altındadırlar.
- 4) Horizontal bulaş: Aile içinde HBV ile enfekte olanlardan, hijyen şartlarının kötü ve düşük sosyo-ekonomik durumun olduğu kreş, bakımevi, kışla gibi yerlerden bulaşabilir (20).

PATOGENEZ

HBV'u, immün aracılı doku hasarı ve hepatosit ölümüne sebep olabilir. İmmün aracılı temizleme mekanizmaları enfekte hücreleri ortadan kaldırarak enfeksiyonun sonlanmasını sağlayabileceği gibi kalıcı nekroinflamatuvar aktiviteye ve karaciğer hasarına da neden olabilir. Temel mekanizma enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücreleri aracılığıyla parçalanması ve yok edilmesidir.

Hepatositler hepatotrop bir virusla karşılaşırsa birbiri ile ilişkili olaylar zinciri başlar: Hepatositlerden ve diğer hücrelerden tip 1 interferon (IFN) üretimi indüklenir. Kupffer hücrelerinde kemoatraktan sitokin-kemokin (özellikle makrofaj-inflamatuvar protein, MIP-1a) ligandının üretimi artar. Bu kemokin, virusla enfekte karaciğerin NK hücrelerince infiltrasyonunu kolaylaştırır. Hepatositlerden tip 1 IFN ve diğer sitokinlerin (IL-12, IL-15 ve IL-18) salgılanması, NK hücrelerini uyarır ve NK hücrelerince IFN- γ üretimini indükler. IFN- γ ise, karaciğerin sinüzoidal hücrelerince üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) sentezlenmesini artırır. Bu yolla aktive T hücreleri karaciğere çekilir. Böylece konak ile virüs arasında yıllarca sürececek olan karmaşık süreç başlamış olur. Transgenik hayvan modellerinde HBV transgenik hepatositlerin INF- γ , TNF- α , HBV spesifik sitotoksik T hücreler ve yardımcı T hücreleri ile elimine edildiği gösterilmiştir.

HBV enfeksiyonundan hemen sonraki birkaç hafta düşük (10^2 - 10^4 genom/ml) HBV DNA düzeylerini takiben hızlı replikasyonun gözlemlendiği, çoğu hepatositin enfekte olduğu ve yüksek (10^9 - 10^{10} kopya /ml) düzeyli vireminin eşlik ettiği ikinci bir dönem başlar. Hastalığın kendi kendine sınırlandığı hastalarda, viral replikasyonun zirveye ulaştığı dönemden 2-3 hafta sonra HBV DNA %90'dan fazla azalır. Bu azalma, virüse özgü sitotoksik T hücre yanıtından ve ALT yükselmesinin yansıttığı karaciğer hasarından önce gerçekleşir. Bu sonuçta NK hücrelerinin katkısı olabilir: Bu hücreler, HBV replikasyonundaki düşüşten hemen önce en yüksek sayıya ulaşırlar. HBV düzeyi azaldıktan sonra ise HBV'ye özgü sitotoksik T hücreleri ve ALT düzeyleri zirve yapar. Başka bir deyişle NK hücrelerinin artışı, HBV DNA'nın azalması izler. Daha sonra NK hücrelerinin artışı ve ALT yükselmesi izler.

Transaminazların yükseldiği dönemde HBV proteinlerine karşı antikorlar sentezlenmeye başlanmış olmaktadır. Bunlar içinde en kritik olanı anti-HBs antikorlarıdır. Anti- HBs sentezi T hücreye bağımlıdır ve zayıf T hücre yanıtlarında düşük titrede antikor sentezlenir. HBV spesifik sitotoksik T hücre yanıtları da yardımcı T hücre yanıtlarına paraleldir. Yardımcı T hücreleri yoksa sitotoksik T hücre aktivitesi ve antikor yanıtı bozulur; virüse özgü sitotoksik T hücrelerinin yokluğunda da viremi devam eder ve sadece antikor yanıtı ile kontrol edilemez (18, 21, 23).

HBV' NUN DOĞAL SEYRİ

İnkübasyon süresi, ortalama 12 hafta olmakla birlikte 40-150 gün arasında değişmektedir. Fulminan seyir %1'in altındadır. Akut enfeksiyondan sonra erişkin hastaların %95'i iyileşirken, iyileşme oranı enfekte bebeklerde %5-10 kadardır. HBV ile enfekte erişkinlerin %5'inde, enfekte bebeklerin %90-95'inde kronik enfeksiyon gelişir. Enfeksiyonun kronikleştiğini kabul etmek için en az 6 ay süreyle HBsAg'nin pozitif olması gereklidir. Bebek ve çocuklar kronik hepatit B enfeksiyonu için en büyük riske (%90) sahiptir. Çocuklar hafif seyirli asemptomatik hastalığa yatkındır. Enfekte çocukların yaklaşık %25'inde erişkin yaşa geldiklerinde siroz veya HCC gelişir. Hastalığın seyri konağa ait faktörler, viral faktörler ve diğer faktörler tarafından etkilenmektedir (24, 25).

İnsanlarda kronik hepatit B farklı evrelerden geçerek gelişmektedir. Erken evre veya immün tolerans denen dönemde; insanlar hepatit B virusu ile perinatal dönemde ya da yaşamın ilk yıllarında enfekte olur. Bu dönemde HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA replikasyonu, normal veya düşük serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, hafif veya orta karaciğer nekroinflamasyonu vardır. İmmün yanıt döneminde; aktif hepatit tablosu

vardır. Karaciğer hücrelerinde harabiyetin olmasıyla serum HBV DNA düzeyi düşer, ALT seviyesi yükselir, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu olur. Spontan HBeAg serokonversiyonu olasılığı artar. İnaktif taşıyıcılık döneminde ise; HBeAg serokonversiyonu olmuştur. Serum HBV DNA düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür, ALT seviyesi normaldir. Enfeksiyon immünolojik olarak kontrol altındadır, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski düşüktür. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-3 civarındadır (2,3).

Ancak bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonu olduktan sonra da aktif karaciğer hastalığı devam eder ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalığı gelişir, hastalığın geç evresidir. Bu son grupta, HBV genomunun prekor ya da kor bölgesinde mutasyonların bulunduğu HBV varyantları ön plandadır. Serum HBV DNA ve ALT seviyeleri dalgalanmalar gösterir. Bu dönemde karaciğer fibrozu, siroz, hepatosellüler karsinom görülme sıklığı artar. Son evrede hastalar karaciğer nakli veya ölüm gibi iki sonuçla karşı karşıya kalır (2,3).

Kronik hepatit B olan hastalarda 5 yıl içinde siroz gelişme riski %8-20 arasındadır. 5 yıllık süre içinde siroz gelişen hastaların %15-20'sinde dekompanse siroz gelişir. Dekompanse siroz gelişen hastalardan %14-35'inde de prognoz kötüdür. HCC tüm kanserlerin %5'ini oluşturur ve bu kanserlerin %2-5'i HBV ile ilişkilidir (2,3).

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (26).

Bazı faktörler kronik hepatit B kliniğinin ağırlığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. Enfekte kişinin ileri yaşta olması, genotip C ile enfekte olması, HBV DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon olması siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatosellüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede hepatosellüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, genotip C ile

enfeksiyon, kor promoter mutasyonu ve birlikte HCV enfeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir (16, 25).

Kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda transaminaz seviyeleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif olarak saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bunun önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların % 15-20'sinde beş yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatosellüler karsinom saptanır.

Kronik hepatit B'de görülen diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına bağlı bulgulardır. Oluşan immün kompleksler nedeniyle karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit ve poliartralji görülebilir (27).

Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/antiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-3 civarındadır (3,26).

TANI

1) Serolojik Tanı yöntemleri:

HBV'nun serolojik tanısı, virus tarafından kodlanan antijen ve bu antijenlere karşı gelişen konak savunma mekanizması tarafından oluşturulmuş antikorların saptanmasına dayanır. HBsAg'ye karşı antiHBs, HBeAg'ye karşı anti-HBe ve serumda serbestçe dolaşmayan HBcAg'ye karşı anti-HBc saptayabildiğimiz belirteçlerdir (27-29).

Tablo 1: HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerinde serolojik ve moleküler belirteçlerinin yorumlanması

Hepatit B enfeksiyonunun evresi		HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	HBV DNA
Akut enfeksiyon	Erken dönem	+	-	+	-	IgM	+
	Pencere dönemi	-	-	-	-	IgM	+/-
	Düzelme dönemi	-	+	-	+	IgG	+/-
Kronik enfeksiyon	Replikatif dönem	+	-	+	-	IgG, IgM	>20.000 IU/mL
	Nonreplikatif/inaktif taşıyıcılık dönemi	+	-	-	+	IgG	<20.000 IU/mL
	Reaktivasyon	+	-	+/-	-	IgM	>20.000 IU/mL
	HBeAg(-) kronik enfeksiyon (prekor veya kor mutant)	+	-	-	+	IgG	>20.000 IU/mL

Akut Enfeksiyon

Akut enfeksiyonda ilk saptanan antijen HBsAg'dir. Semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. Akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner. HBsAg'nin saptanması HBV enfeksiyonu olduğunu gösterir; fakat akut ve kronik enfeksiyon olduğunu ayırt ettirmez. Kaybolduktan bir süre sonra HBsAg'ye karşı oluşan koruyucu anti-HBs antikorları ortaya çıkmaktadır. Bu antikor hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadır. Akut dönemde anti-HBs antikorlarının daha erken oluştuğu ancak çok fazla miktarda HBsAg bulunması dolayısıyla oluşan immün komplekslerin bunları maskelediği düşünülmektedir. HBsAg'nin kaybolduğu ve henüz anti-HBs antikorlarının saptanamadığı bu döneme "pencere dönemi" ismi verilmektedir. Bu dönemde hem HBsAg hem de anti-HBs

antikoru negatif olarak bulunmaktadır. Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBs antikollarının oluşması, hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklık oluştuğunu göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise genellikle anti-HBs antikolları saptanamamaktadır. Akut HBV enfeksiyonu dışında hepatit B aşılama, hepatit B immünglobülin verilmesi, kan transfüzyonu ve anneden bebeğe pasif geçiş sonrasında da anti-HBs antikolları serumda tespit edilebilir. Pasif olarak alınan antikollar birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadırlar. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması bağışıklık seviyesinin yeterli antikor titresini sağladığını ve kişinin bağışık olduğunu gösterir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg'nin altı aydan uzun süre serumda pozitif kalması enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir (27, 28, 29).

Akut enfeksiyon sırasında HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra serumda HBeAg ortaya çıkmakta, HBsAg ortadan kaybolmadan önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin kaybindan kısa bir süre sonra anti-HBe antikolları ortaya çıkmaktadır. Anti-HBe antikollarının serumda tespit edilmesi viral replikasyonun azaldığı ve hastalığın iyileşmeye doğru gittiği anlamına gelmektedir. Ancak prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında hasta serumunda anti-HBe pozitif olmasına rağmen aktif viral replikasyon ve enfeksiyon tablosu devam etmektedir. Bunun dışında oluşan diğer farklı bir durum ise serumda HBeAg pozitif olmasına rağmen viral replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın saptanamamasıdır. HBeAg'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik enfeksiyona gidişi göstermektedir. Kronik enfeksiyonda HBeAg'nin pozitifliğinin sürmesi ise ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini artırmaktadır (29).

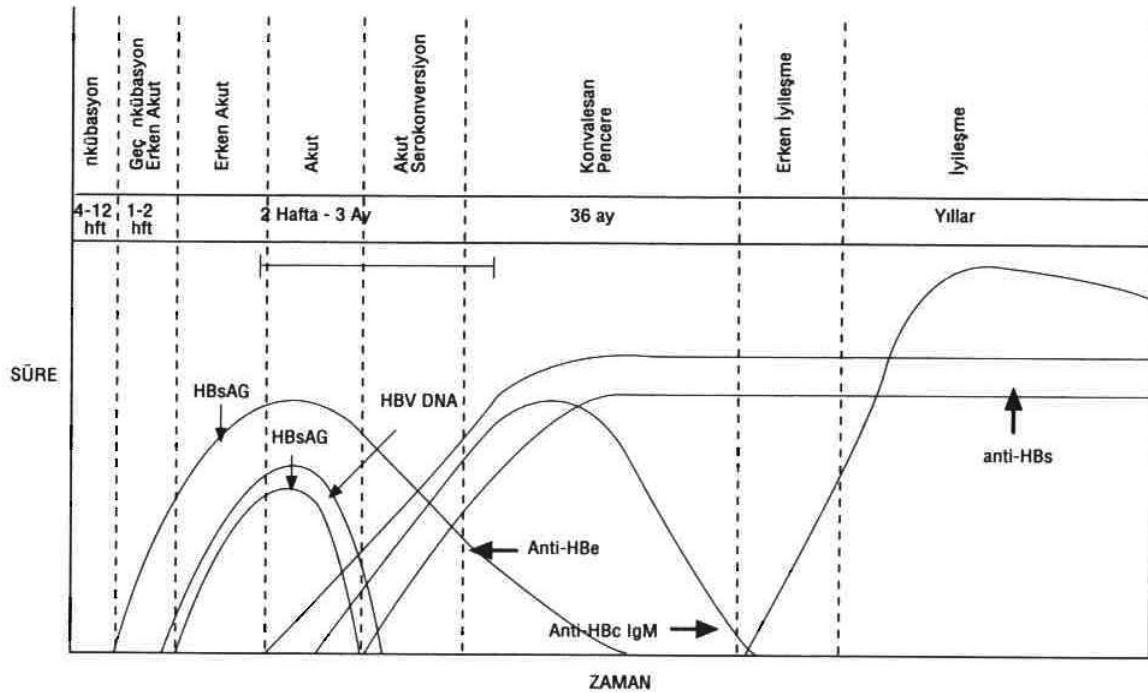
Serolojik tanıda kor bölgesi ile ilgili kullanabileceğimiz gösterge anti-HBc antikollarıdır. Anti-HBc antikolları serumda HBsAg tespit edildikten kısa bir süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce görülmektedirler. İlk önce anti-HBc, immünglobülin M sınıfındadır. Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra en üst seviyelere ulaşır, daha sonra titresini azalmaya başlar ve ortalama 6-8 ay sonra tespit edilemez hale gelir. Buna göre HBsAg pozitif bir olguda, anti-HBc IgM negatif bulunuyorsa o kişide akut enfeksiyon olasılığı söz konusu değildir. Anti-HBc IgM antikollarının görülmesinden kısa bir süre sonra IgG sınıfı antikollar da ortaya çıkar ve bunlar genellikle hayat boyu tespit edilebilir düzeyde kalır. Anti-HBc IgM antikollarının en önemli özelliği, enfeksiyonun pencere döneminde tek ölçülebilir belirteç olmasıdır. Diğer önemli özelliği ise kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında, çok düşük bir titrede de olsa pozitifleşebilmesidir (29).

Bütün serolojik serolojik göstergeler negatif olmasına karşılık , tek başına anti-HBc IgG pozitifliği şu durumlarda saptanabilir:

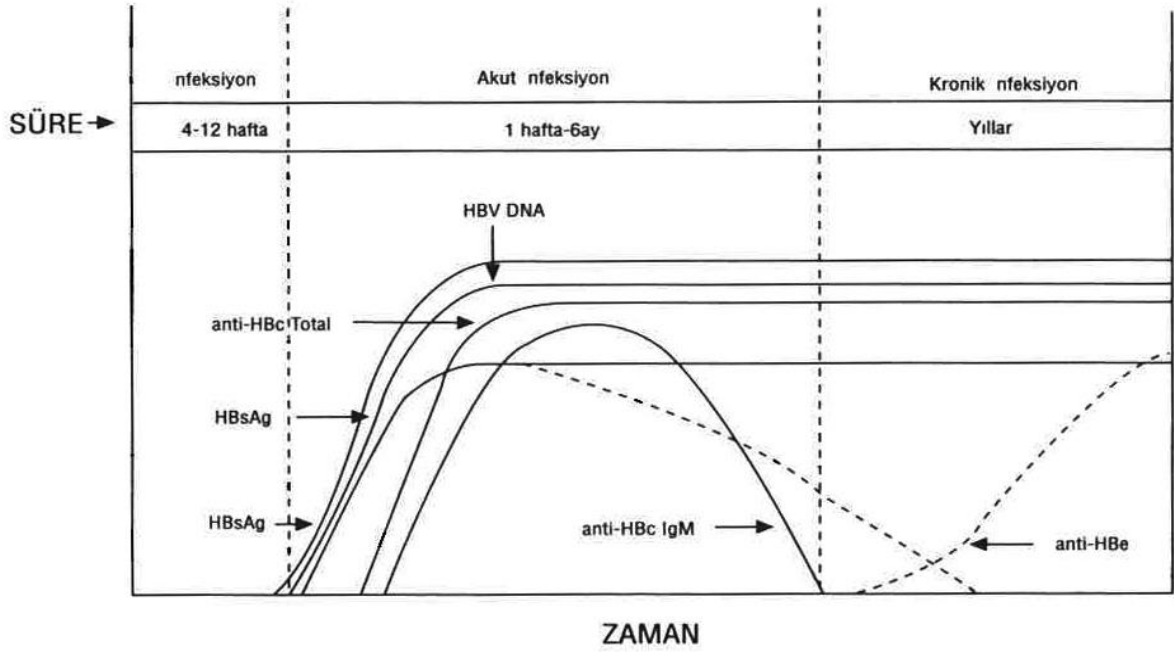
- Hepatit B enfeksiyonu iyileşmiş ancak serum anti-HBs düzeyi saptanamayacak kadar azalmış olan kişiler
- HBsAg düzeyi saptanamayacak kadar düşük olan kronik enfeksiyonlu kişiler
- Uzamış pencere dönemi
- Yalancı pozitiflik
- Pasif olarak anti-HBc IgG kazanılması

Kronik Enfeksiyon

Kronik enfeksiyonlu hastalarda, HBV replikasyonunun seviyesini ve enfektivite potansiyelini saptamak için serumda HBeAg ve anti-HBe düzeyleri incelenmektedir. HBeAg pozitif olan kronik hasta serumları, anti-HBe pozitif serumlara göre daha fazla konsantrasyonlarda virus içermektedirler. Buradan anlaşılacağı üzere HBeAg pozitif hastaların cinsel ilişki yoluyla ve perinatal olarak HBV'nu bulaştırma ihtimalleri çok daha fazladır. İnterferon gibi antiviral bir ajanla tedaviden sonra HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe antikorlarının oluşması arzu edilmektedir (29).



Şekil 3: Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (Kaynak 19'dan alınmıştır).



Şekil 4: Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (Kaynak 19'dan alınmıştır).

2) Moleküler Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanı ve izlenmesinde serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemleri de 1980'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. HBV enfeksiyonunun tanısında moleküler tanı yöntemleri HBV DNA düzeyi, HBV genotipi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, HBV mutasyonlarının saptanması ve serolojik yöntemlerle tanı koymakta zorlandığımız bazı durumların aydınlatılmasında bize yardımcı olan yöntemlerdir. Geçmişten günümüze bu konuda çeşitli araştırma yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler başlangıçta kalitatif veriler elde etmemizi sağlamakta iken, teknolojinin gelişmesi ile birlikte kantitatif veriler de elde etmemize olanak vermektedirler. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin duyarlılığını arttıran "real time PZR" tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem sayesinde sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. Moleküler yöntemlerin en çok kullanım alanları; serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'nın araştırıldığı durumlar, tedavi etkinliğinin izlenmesi, mutant virusun tanısı ve antiviral ilaç direncinin saptanması içindir.

Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'nın araştırıldığı durumlar:

-HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun tanısı

-HBeAg negatif/anti-HBe pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı: Normalde bu durum HBeAg serokonversiyonunu düşündürmektedir. Ancak HBV'nun prekor bölgesindeki mutasyonlar sonucu oluşan mutant suşlarla meydana gelen enfeksiyon sırasında HBeAg üretimi kesintiye uğramaktadır. Anti-HBe varlığına rağmen HBV DNA pozitif tespit edilmektedir.

-Anti-HBs pozitif HBV enfeksiyonunun tanısı

Tedavi etkinliğinin izlenmesi: HBV DNA miktarının kantitatif olarak ölçülmesi, kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığını anlamamıza, tedavi süresini ve dozunu belirlememize ve gerektiği durumlarda tedavi protokolünü değiştirmemize yardımcı olmaktadır.

Mutant virusun tanısı:HBV DNA'nın sekans analizi ile, ilgili gen bölgelerindeki mutasyonlar saptanabilmektedir.

Antiviral ilaç direncinin saptanması: HBV ilaç dirençlilik testleri; tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler veya viral genomun ilgili vektörlerle hücre içerisine konulması ve ilaç varlığında HBV'nun replikasyonunu direkt olarak ölçen fenotipik testlerdir. Duyarlı testler kullanılarak yapılan HBV direnç tayininin, HBV DNA miktarının ve transaminaz düzeylerinin yükselmesinden daha önce belirlenebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İlaç direnci geliştiğinde hastalığın aktivitesinde artış kaydedildiğinden, ilaç direncinin bu aktivite görülmeden saptanması önem arz etmektedir (30).

KRONİK HEPATİT B'NİN GÜNCEL TEDAVİSİ

Kronik HBV enfeksiyonlu hastanın tedavi öncesi değerlendirilmesi:

- 1) Hastanın ilk değerlendirmesinde ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü irdelenmelidir. Özellikle koenfeksiyon açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailesel HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesi sorgulanmalıdır.
- 2) Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için ALT, AST, GGT, ALP, serum albumin ve protrombin zamanı bakılmalıdır. Ayrıca kan sayımı yapılarak trombositler de değerlendirilmelidir. Hepatosellüler hastalıklarda serum ALT

düzeıı AST değerinden genellikle daha fazladır. Progressif karaciğer hastalığında trombosit sayısı ve serum albumin düzeıı azalır, protrombin zamanı uzar.

- 3) Akut ve kronik hastalık ayırımı için serolojik testler (HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM ve IgG), PZR yöntemiyle serum HBV DNA düzeyleri bakılmalıdır.
- 4) Koenfeksiyon için risk tarif edenlerde HIV, HDV ve HCV ile ilgili testler istenmelidir. Hepatosteatozu olan hastalar alkol, otoimmün ve metabolik hastalıklar yönünden de incelenmelidir.
- 5) Hepatosellüler karsinom için serum AFP düzeıı ve üst batın USG de yapılmalıdır.
- 6) Karaciğer biyopsisi: Yüksek serum ALT değeri ve HBV DNA'sı 2.000 IU/ml'den fazla olanlarda hepatik nekroinflamasyon ve fibroz derecesini öğrenmek için biyopsi yapılmalıdır. Sirozu kanıtlamak için karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Biyokimyasal testler ve transiyen elastografi gibi noninvazif metotlarla da siroz tespit edilebilir (2,4).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında tedavi: HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA'sı 2.000 IU/ml'den az ve normal ALT seviyeleri olanlar ilk yıl her üç ayda bir ALT seviyeleri bakılarak izlenir. İlk yıl ALT normal seviyelerde seyretti ise takip aralıkları 6-12 aya çıkarılabilir. Hepatosellüler karsinom için tarama yapılması gereklidir. Eğer ALT seviyesi normalin üst sınırından 1-2 kat fazla olursa diğer karaciğer hastalığı nedenleri araştırılır ve HBV DNA düzeıı tekrar bakılır. HBV DNA düzeıı 20.000 IU/ml'nin üzerinde ve ALT düzeyleri aynı seviyelerde devam ederse karaciğer biyopsisi için değerlendirilir. Biyopside belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon görülür ise tedavi başlanması için değerlendirilir (2-10).

HBeAg pozitif hastalarda tedavi: HBV DNA'sı 20.000 IU/ml'den fazla ve ALT düzeıı normal olan hastalar 3-6 ayda bir ALT, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılarak izlenmelidir. Eğer ardışık olarak iki kere bakılan ALT seviyesi normalin üst limitinden 1-2 kat yüksek, yaşı da 40'ın üzerinde ise karaciğer biyopsisi yapılır. Biyopside orta/şiddetli inflamasyon (≥ 4) ve belirgin fibroz (≥ 2) gösteriyor ise tedavi başlanması için değerlendirilir. Ardışık olarak bakılan iki ALT seviyesi normalin üst limitinin 2 katından daha yüksek ise hastaya direkt biyopsi yapılarak tedavi başlanır (2-10).

HBeAg negatif hastalarda tedavi: HBV DNA seviyesi 2.000 IU/ml'den fazla olan, ALT normal ya da yüksek ve biyopside nekroinflamasyon ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2 olan hastalar tedavi edilmelidir (4,7,9).

Sirozlu hastalarda tedavi: Kompanse sirozu olan hastalar HBV DNA düzeyi 1.000 IU/ml'den fazla ise tedavi edilmelidir. ALT düzeyi yüksekse diğer nedenler dışlandıktan sonra HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir. Dekompanse sirozu olan hastalar da HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir (2-10).

Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri ve tedaviye yanıt kriterleri: Kronik hepatit B tedavisinin hedefleri; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemektir. HBV DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Diğer hedefler ve tedaviye yanıt kriterleri aşağıda açıklanmıştır (4,9,10).

- 1) Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
- 2) Virolojik yanıt: Serum HBV DNA seviyesinin PZR yöntemiyle ölçülemeyecek seviyeye kadar düşmesi, HBeAg pozitif olgularda HBeAg'nin kaybı olarak tanımlanır.
- 3) Histolojik yanıt: Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsi skorunda belirgin iyileşme olmasıdır.
- 4) Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
- 5) Kalıcı yanıt: Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

Kronik hepatit B'nin tedavisi planlanırken tedavi öncesi bazı laboratuvar verilerine dikkat etmek gerekir. Çünkü tedavi öncesi hastalığın klinik dönemine göre kişinin ne şekilde tedavi edileceği planlanmaktadır.

İMMÜNMODÜLATÖRLER

Standart İnterferonlar

Kronik hepatit B tedavisinde FDA (Food Drug Administration) tarafından kullanımı onaylanan ilk ilaçlardır. IFN- α immünomodülatuar aktivitesini NK hücreleri, sitotoksik T hücreleri, makrofaj indüksiyonu ya da aktivasyonu ile antikor üretiminin modülasyonu ile sağlar. Hepatositlerden viral protein sentezi ve mRNA salınımını engelleyerek antiviral

etkinlik gösterir. Nükleosid analoglarına üstünlükleri direnç gelişimi olmaması ve immün aracılı temizlenme sağlamasıdır (6).

İnterferon alfa subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır ve toleransı güçtür. Önerilen doz 5-6 MU/her gün veya 9-10 MU/haftada 3 kezdir. İnterferon ile tedavi edilen hastalar tedavi süresince aylık takibe alınmalı, tam kan sayımı, ALT/AST bakılmalı, tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (13).

HBeAg pozitif hastalarla yapılan 15 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde 16 haftalık IFN- α tedavisi sonrası HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması tedavi alanlarda sırasıyla %33 ve %37, kontrol grubunda %12 ve %17 olarak bulunmuştur . HBsAg kaybı tedavi verilenlerde %7,8 , kontrol grubunda %1,8 olarak tespit edilmiştir (14). Lau ve arkadaşlarının standart interferonlarla ilgili HBeAg pozitif hastalarda yaptığı çalışmada HBeAg kaybı %90, anti-HBe serokonversiyonu %20-70, HBV DNA kaybı olduktan sonra HBsAg kaybı %60-100 olarak bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonunun ALT değeri normalden 5 kat ve üstünde olanlarda %30-40 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (31). Hadziyannis ve arkadaşlarının HBeAg negatif hastalarda yaptığı çalışmada da standart interferon tedavisine %15-25 biyokimyasal yanıt alındığı belirlenmiştir (32). HBeAg negatif hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da 4-6 aylık standart interferon tedavisinden sonra biyolojik ve virolojik cevap oranları %10-15, 12 aylık tedaviden sonra %22, 24 aylık tedaviden sonra da % 30 olarak saptanmıştır. HBeAg negatif hastalarda cevap oranları %20-40 olarak belirtilmiştir (33-36).

Düşük serum HBV DNA seviyesi, yüksek serum ALT düzeyi ve orta/şiddetli karaciğer nekroinflamasyonunun varlığı interferon tedavisine yanıtta olumlu faktörler olduğu, bunların aksine, erkek cinsiyet, Asya ırkından olmak, uzun zamandır hepatit B virus ile ve prekor mutantla enfekte olmak, HIV, HCV, HDV koenfeksiyonu, genotip C veya D olmak olumsuz faktörler olarak bildirilmiştir (14, 34, 37).

İnterferonların yan etkileri grip benzeri semptomlar, yorgunluk, halsizlik, anoreksi, depresyon, saç dökülmesi, hipo veya hipertiroidi, lökopeni, nötropeni ve trombositopenidir (13).

Pegile interferonlar

IFN- α molekülüne polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle daha stabil hale getirilen ve plazma yarı ömrü uzatılan protein yapısında moleküllerdir. Haftada bir defa

yapılmasıyla kullanım kolaylığı sağlanmıştır. 2000 yılında Avrupa Topluluğu'nda, 2001 yılında Amerika'da kullanıma girmiştir (13).

Pegileinterferon α -2a, IFN α -2a'nın, dallanmış 40 kDa molekül ağırlığındaki mono-metoksi PEG konjugatıdır. Plazma yarı ömrü 72-96 saattir. Kan ve interstisyel sıvıda dağılım gösterir. Kiloya göre doz ayarlanması gerekmez. Karaciğerden metabolize olur. Pegileinterferon α -2b ise IFN α -2b'nin düz zincirli ve 12 kDa ağırlığındaki mono-metoksi PEG konjugatıdır. Plazma yarı ömrü 40 saattir. Vücutta geniş bir dağılım hacmi gösterir ve böbreklerden metabolize olur. Kiloya göre (1,5 μ g/kg) doz ayarlanmalıdır. Haftada bir defa subkutan olarak uygulanırlar (1,12,13). Yan etkileri standart interferonlarla aynıdır (13).

Cooksley ve arkadaşları 194 HBeAg pozitif Asyalı hastayla yaptıkları bir çalışmada peg-IFN- α -2a ile standart interferonları karşılaştırmışlar ve 24 haftalık tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonu sırasıyla %37-%25, HBV DNA kaybı %43-%25, ALT normalizasyonu %43-%25 olarak tespit etmişlerdir. Düşük ALT ve yüksek serum HBV DNA düzeyi olan hastaların peginterferonlarla tedavisinin zor olduğu belirtilmiştir (38). Lau ve arkadaşlarının HBeAg pozitif 814 hastayı içeren çok merkezli, kontrollü çalışmasında da benzer sonuçlar alınmıştır ve %3 hastada da HBsAg klirensi saptanmıştır (39). Tedavi cevabında yüksek ALT ve düşük HBV DNA düzeylerinin etkili olduğunu Bonino (17), Chan, ter Borg ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir (40, 41). Bonino ve arkadaşlarının çalışmasında genotip B ve C olanların genotip D olanlara göre virolojik ve biyokimyasal yanıtlarının daha iyi olduğu, pegile interferon monoterapisine yanıtta erkek ve kadınları eşit oranda cevap verdiği belirtilmiştir (17).

Kronik hepatit B'nin tedavisinde istenilen sonuçlardan biri de HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs'nin oluşmasıdır. Peginterferon tedavisinden sonra uzun süreli takiplerde bir çalışmada HBsAg kaybı % 8 (42) olarak bildirilirken diğer iki çalışma da %11 (43, 44) olarak bildirilmiştir. HBsAg kaybında da genotiplerin etkili olduğu gösterilmiştir. Genotip A ve B olanlarda genotip C ve D olanlardan daha fazla HBsAg kaybı tespit edilmiştir (45, 46).

Janssen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da HBeAg pozitif hastalarda peg-IFN α -2b monoterapisi ile peg-IFN α -2b ve lamivudin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Hastalara 52 hafta boyunca tedavi verilmiştir. Monoterapi alan hastalara 32 hafta 100 μ g, sonraki 20 hafta 50 μ g dozunda peg-IFN α -2b kullanılmıştır. Kombinasyon tedavisi alanlara ise 100 mg/gün dozunda lamivudin verilmiştir. Peg-IFN α -2b'ye lamivudin eklenmesi tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarını arttırmakla birlikte kalıcı yanıtta peg-IFN α -2b monoterapisine kıyasla bir üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Bu çalışmada tedavide HBV

genotiplerinin de tedavi başarısında önemli ve genotip D'nin tedaviye daha dirençli olduğu saptanmıştır (47).

Marcellin ve arkadaşlarının HBeAg negatif 537 hastayı kapsayan çalışmasında peg-IFN α -2a, peg-IFN α -2a ile lamivudin ve lamivudin monoterapisi karşılaştırılmış, peginterferona lamivudin eklenmesinin tedavi yanıtında artışa yol açmadığı görülmüştür. Ancak lamivudin direncinin daha az olmasına sebep olduğu tespit edilmiştir (48). Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kombinasyon tedavisinde HBeAg serokonversiyonunun peginterferon ve lamivudin monoterapisinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (41).

Tedavi süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda da HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 24 hafta yerine 48 hafta olmasının HBeAg serokonversiyonu oranlarını arttırdığı gözlenmiştir (49). Gish ve arkadaşlarının HBeAg negatif hastalarda 24 ve 48 haftalık tedavi sürelerini karşılaştırdığı çalışmalarında da 24 haftalık tedavi sonunda kalıcı virolojik yanıt %43, PZR ile HBV DNA negatifliği %19 bulunur iken, 48 haftalık tedavi sonunda kalıcı virolojik yanıt %62, PZR ile HBV DNA negatifliği %38 olarak bildirilmiştir (50, 51).

Standart interferon ve pegile interferonların kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda kullanılması karaciğer histolojisinde de düzelmelere neden olur (51, 52, 53). Van Zonneveld ve arkadaşlarının HBeAg pozitif hastalarla yaptığı çalışmada karaciğer nekroinflamasyon skorunda düzelmeye pegile interferon monoterapisi alanlarda %53, kombine tedavi alanlarda %48 olarak bulunmuştur ve iki tedavi arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada histolojik iyileşmenin HBeAg kaybı ve ALT normalizasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54).

Uzun süreli pegile interferon tedavisinin kompanse karaciğer hastalığı olanlarda da güvenle kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (53, 54). Tedavi sırasında pegile interferon dozunun azaltılması hematolojik yan etkilerden veya hastanın siroz olmasından kaynaklanabilir (54).

NÜKLEOZİD ANALOGLARI

Lamivudin

Bir nükleozid analogu olup 2'-3' dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeridir. Enzimatik yolla kendine hücre içinde eklenen aktif trifosfat sayesinde DNA zinciri içerisine girer ve olgunlaşmamış zincir sonlanmasına sebep olur. Bu sayede HBV DNA sentezini önler. HBV DNA titresini 2-4 log azaltır. 1998 yılında kullanıma girmiştir (6).

İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır. Önerilen doz oral olarak 100 mg/gün'dür. Böbrek yetersizliği olduğunda kreatinin klirensine göre dozu ayarlanmalıdır. 4 saat süreli olan periton ve hemodiyaliz işleminden sonra uzaklaştırılan miktarlar ihmal edilebilir olduğundan, diyaliz hastalarında doz ilavesine gerek yoktur. Sirozlu hastalarda kullanılabilir (6).

HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık tedaviden sonraki başarı oranları HBV DNA düzeyinin azalmasında %41, HBeAg serokonversiyonunda %17, ALT normalizasyonunda %41 ve karaciğerde histolojik iyileşme %52 olarak bildirilmiştir (56). Tedavi yanıtını belirleyici faktörler olarak tedavi öncesi ALT düzeyinin yüksek olması ve yüksek nekroinflamasyon skoru olduğu belirtilmiştir. Hastaların 2/3'ünde serokonversiyon kalıcıdır, bazılarında HBsAg'de negatifleşebilir (55, 56). HBeAg negatiflerde 1 yıllık tedavi sonrası HBV DNA negatifliği %70, serum ALT normalizasyonu %75 ve histolojik düzelme %60 olarak bildirilmiştir (58).

Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. M204V veya M204I mutasyonları, C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L, L180M) ile bir arada olabilir. Lamivudine direnç gelişme oranı 1.yılda %15-25, 2.yılda %35-40 ve 5.yılda %70'e erişir. Direnç gelişen hastalarda hepatit kliniği yeniden ortaya çıkar. Lamivudin tedavisi sırasında meydana gelen transaminaz düzeylerinde ani yükselme, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, HBV DNA'nın serumda tekrar ölçülebilir hale gelmesi ve karaciğer histolojisinde kötüleşme gibi ciddi problemlerin lamivudin direnci ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Direnç ortaya çıktıktan sonra meydana gelen ani transaminaz yükselmesi ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına "biyokimyasal breakthrough", HBV DNA'nın serumda tekrar ölçülebilir hale gelmesine ise "viral breakthrough" denir (59-61).

Lamivudin emniyetli bir ilaç olmasına karşılık, direnç gelişimi en önemli sorundur. Dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entekavire ise duyarlılık azalmakla beraber devam eder. Lamivudine direnç gelişimi entekavire direnç gelişimini de etkiler (61).

Hastalar tedavi sırasında, direnç gelişimi sebebi ile belli aralıklarla takip edilmelidir. 3-6 aylık aralarla serum HBV DNA düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. HCC açısından da karın USG ve AFP takipleri yapılmalıdır. HIV(+) hastalarda tek başına kullanıldığında hızla HIV direnci gelişebilir. HIV hastalarında bu hastalar için önerilen dozlarda kullanılmalıdır. Laktik asidoz ve hepatomegali gibi yan etkileri bildirilmiştir. Anne sütüne geçtiğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır (62).

Adefovir Dipivoksil

Revers transkriptaz inhibitörüdür. 2002 yılında kullanıma girmiştir. Ön maddesi adefovirin olup adenosin monofosfatın nükleotid analogudur. Oral alımdan sonra bağırsaklarda hızla aktif metaboliti olan adefovire çevrilir. Plazma yarılanma ömrü 7,5 saattir ve böbrek yetersizliğinde uzar. Atılımı idrar yolu ile olur. Kronik hepatit B tedavisinde düşük dozda kullanıldığından nefrotoksik etkisi az görülür. HBV DNA titresini 3-4 log azaltır (62).

Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliği lamivudine göre daha az, ancak direnç gelişme oranı lamivudine göre oldukça az bildirilmektedir. 1, 2, 3, 4 ve 5 yıllık tedavi sonrası direnç oranları sırasıyla; %0, %3, %11, %18 ve %29 olarak bildirilmiştir. HBV polimerazının D domaininin 236. kodonunda meydana gelen N236T ve B domaininin 181. kodonunda meydana gelen A181V mutasyonları adefovir dipivoksil direnci ile ilişkilendirilmektedir (63).

Adefovir dipivoksilin erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Pediyatrik emniyetli dozu bilinmemektedir. Karaciğer yetersizliğinde doz ayarlanması gerekmez. Böbrek hastalığında ise kreatinin klirensi 50 ml/dk altına indiğinde doz ayarlanması gerekir. Hemodiyaliz hastalarında hemodiyalizden sonra haftada bir 10 mg/gün önerilmektedir.

Özellikle obez kadınlarda adefovir dipivoksil tedavisinin uzun sürmesine bağlı olarak hepatotoksisiteye neden olabilir. Bu durumda tedavinin kesilmesi gerekir. Nefrotoksisite riski nedeniyle düzenli aralıklar ile böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (63).

Entekavir

Entekavir, 2' - deoksiguanozinin karboksilik analogudur. Ülkemizde 2007 yılında kullanıma girmiştir. Adefovir ve lamivudinden farklı olarak HBV polimerazına spesifiktir, HIV ve diğer DNA viruslarına etkili değildir. HBV replikasyonunu; pregenomik RNA'dan negatif HBV DNA ipliğinin revers transkripsiyonunu, DNA polimerazın hazırlık safhasını ve pozitif HBV DNA zincirinin sentezini engelleyerek 3 farklı yol ile inhibe eder. İn vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovirden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Vahşi tip HBV'na kıyasla lamivudin dirençli suşlarda etkinliği daha azdır ve direnç geliştirme riski yüksek olduğundan bu suşlarda daha yüksek doz kullanılması gerekir.

Entekavir genellikle iyi tolere edilir. Yemekler emilimini azaltır. Önerilen günlük doz 0,5 mg/gün'dür. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir (6, 62).

Tenofovir

Ülkemizde 2008 yılında kullanılmaya girmiştir. Adefovir ile aynı etki mekanizmasına sahiptir ve moleküler yapıları da birbirine benzer. Tenofovir disoproksil fumarat tenofovirin ön maddesidir. Bir nükleotid analogudur (adenosin 5' monofosfat). Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılmaktadır. HBV DNA titresini 6,6 log azaltır. 300 mg/gün oral olarak kullanılır. %70-80'i böbreklerden atılır. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda dozu ayarlanmalıdır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

Yan etki olarak fatal hepatosteatoz ve laktik asidoz bildirilmiştir. Gebe, obez ve uzun süreli tedavi alanlarda dikkatli olunmalıdır. Osteomalaziye yol açabilir. Bulantı, kusma karın ağrısı, el ve ayaklarda uyuşukluk, deri döküntüsü, kaslarda güçsüzlük yapabilir (6,62).

Telbivudin

HBV'na karşı etkin antiviral etkiye sahip bir nükleozid analogudur. Klinik çalışmalar HBV replikasyonunun baskılanmasında lamivudine göre daha etkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber telbivudine karşı direnç gelişme riski yüksektir ve telbivudin direncine neden olan mutasyonlar, lamivudin ile direnç gösterir. Bu yüzden kronik hepatit B tedavisinde kullanımı kısıtlıdır. Önerilen günlük dozu, 600 mg/gün'dür. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda dozu ayarlanmalıdır. Güvenlik profili lamivudine benzerdir ve iyi tolere edilir.

Bu nükleozid analoglarının dışında kronik hepatit B tedavisinde kullanılması beklenen diğer ajanlar emtrisitabin, klevudin ve timosindir. Bu ajanlar ile ilgili klinik ve hayvan çalışmaları devam etmektedir (6, 62).

Tablo 2: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal başarı oranları*

	Peg-IFN	Lamivudin	Adefovir	Entekavir	Telbivudin	Tenofovir
HBV DNA negatifleşmesi(%)	24	39	21	67	60	74
HBeAg serokonversiyonu(%)	30	22	24	22	26	21
ALT normalizasyonu(%)	39	66	48	68	77	69

* Kaynak 3'den alınmıştır.

Tablo 3: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal başarı oranları*

	Peg-IFN	Lamivudin	Adefovir	Entekavir	Telbivudin	Tenofovir
HBV DNA negatifleşmesi(%)	63	72	51	90	88	91
ALT normalizasyonu(%)	38	74	72	78	74	77

* Kaynak 3'den alınmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2001-Kasım 2007 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'nde kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle takip edilen ve tek başına pegile interferon tedavisi alan olgular değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olan hastalar
- Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliğinin olması
- HBV DNA'nın PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemiyle pozitif olması
- HBeAg pozitif olgularda en az altı ay ve HBeAg negatiflerde en az oniki ay pegile interferon tedavisi alan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- İlaçların yan etkileri nedeniyle tedavisi planlanandan erken kesilmiş olanlar
- Tedavisi tamamlanmadan takipten kendi isteğiyle ayrılanlar
- Hepatit A, hepatit C, hepatit D ve HIV enfeksiyonu olanlar
- Uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olanlar
- Gebelik
- Otoimmün hastalığı olanlar
- Akut veya kronik herhangi bir hepatit dışı enfeksiyonu olanlar
- Herhangi bir malignitesi olanlar
- Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar
- Metabolik karaciğer hastalığı olanlar
- Böbrek yetmezliği olması
- Nötrofil sayısı 1.500 mm^3 'den az olanlar
- Trombosit sayısı 90.000 mm^3 'den az olanlar
- HBV DNA düzeyi PZR yöntemiyle 3.,6. ve 12. ayın herhangi birinde ölçülmeyenler
- Başlangıç serum ALT düzeyi ölçülmeyenler

Değerlendirmeye alınan değişkenler:

Olguların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı, HBeAg durumu, pegile interferonla tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve tedavi sonunda PZR yöntemiyle serum HBV DNA seviyesi ve tedavi öncesi serum ALT düzeyi, karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi.

Serum ALT ve serolojik göstergelerin ölçümü:

Serum ALT, Olympus 2700 (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, Germany) ALT, kinetik UV test kiti ile; serolojik testler Triturus Grifols mikroelisa cihazı ile anti-HIV Murex Biotech Limited, England ve Radim, Roma, Italy kitiyle, diğerleri de aynı cihazla General Biologicals Corp.GmbH, Germany kitleriyle çalışılmıştır.

HBV DNA ölçümü:

Serum HBV DNA düzeylerinin hibridizasyon (Digene's Hybrid-Capture System, Digene Corp., Gaithersburg, MD,USA, saptama aralığı 142000-1700000000), bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2000-100 000 000 kopya/ml) veya RT-PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-110000000 IU/ml;2-BioRad iCycler iQ sistemi, Quiagen DNA izolasyon kiti, Germany, saptama sınırı 20 IU/ml) yöntemleriyle ölçüldüğü görüldü. Sonuçların standart olabilmesi amacıyla hibridizasyon yöntemiyle pikogram/ml olarak verilen sonuçlar 1 pikogramın 49.000 IU ve PZR yöntemiyle ile kopya/ml olarak verilen sonuçlar 1 kopyanın 0,17 IU olduğu göz önüne alınarak IU birimine dönüştürüldü. Hibridizasyon yöntemi olguların bir kısmında ve sadece pegile interferon tedavisi öncesi HBV DNA düzeylerini ölçmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki takiplerde tüm olgularda RT-PCR yöntemi kullanılmıştı.

Pegileinterferona virolojik yanıtın tanımlanması:

Olgular pegileinterferon α -2a (180 μ g ve 135 μ g) ve pegileinterferon α -2b (1,5 μ g/kg) haftada bir subkutan olarak kullanılmıştı. Tedaviye virolojik yanıt HBV DNA'nın PZR

yöntemiyle negatifleşmesi olarak değerlendirildi. HBeAg pozitif olgularda tedavinin 6. ayında HBeAg serokonversiyonu kontrol edildi.

Olguların hiçbirisinin genotiplendirmesi yapılmamıştı. Vücut-kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığı metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulundu.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi:

Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksi modifiye Knodell skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede dört parametre (periportal nekroz, intralobular nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis) sıfırdan dörde kadar derecelendirildi (Bu skorlama sisteminde toplam skorun iki veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skorda 16 olarak belirlenmişti. Fibroz skorunun dört olması ise siroz olarak kabul edilmişti)(64). Olgular fibroz skoru 0,1,2 ve 3,4 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olgular ayrıca hafif ve orta nekroinflamasyon sınırını gösteren değere göre Knodell skoru > 8 ve ≤ 8 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistik:

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, HBeAg durumu, tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavinin 3. ayında HBV DNA'nın saptanıp saptanamaması, tedavi öncesi ALT düzeyi, tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonu, önceden standart interferon kullanımı durumu, karaciğer fibroz skorunun 0, 1, 2 veya 3, 4 olması, Knodell skorunun > 8 veya ≤ 8 olması durumları ve kullanılan pegile interferonun türü ile ilgili veriler olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Laboratuvarımızda ölçülen ALT'nin üst sınırı 35 IU/L idi. ALT yüksekliği normalin üst sınırının 2 katı olarak değerlendirildi. Olgulara ait tedavi öncesi serum HBV DNA ve ALT düzeyi, biyopsi bulgularına ait Knodell ve fibroz skoru, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine ait veriler ortalama \pm standart sapma, medyan (50. persentil), en alt-en üst değerleri ve p değerleri verilerek ifade edildi. Yaş ve vücut kitle indeksi normal dağılım gösteren değişkenler, tedavi öncesi serum HBV DNA ve ALT düzeyi, karaciğerin biyopsi bulgularına ait Knodell ve fibroz skoru verileri normal dağılım göstermeyen değişkenler olarak kabul edildi.

Çalışmamızın sonlanım noktası olarak pegile interferon tedavisi sonrası virolojik yanıt oluşması alındı. Tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olgu grupları yaş, cinsiyet,

VKİ, alkol kullanımı, karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru, tedavi öncesi serum ALT düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavinin 3.ayında virolojik yanıt olup olmaması ve önceden standart interferon alıp almaması açısından karşılaştırıldı ve tedavi sonu virolojik yanıtta etki eden bağımsız değişkenler incelendi.

Karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için student t, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U, kategorik değişkenler için χ^2 ve tedaviye yanıtı belirleyen bağımsız değişkenlerin incelenmesinde lojistik regresyon analizi testi kullanıldı.

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

BULGULAR

1) **Tedavi öncesi olguların genel özellikleri:** Çalışmaya 79 kronik hepatit B enfeksiyonlu olgu alındı. Bunların 25'i (% 31,6) HBeAg pozitif, 54'ü (% 68,4) HBeAg negatifti. Olguların tedavi öncesi genel özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo-4 ve 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4: HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi genel özellikleri

		Toplam olgu sayısı (n=25)	Olgu yüzdesi (%)
Cinsiyet	kadın	13	52
	erkek	12	48
Tedavi öncesi ALT yüksekliği (2×NÜS)	var	9	36
	yok	16	64
Alkol kullanımı	evet	2	8
	hayır	23	92
Önceden standart IFN tedavisi alınması	evet	6	24
	hayır	19	76
Knodell skoru	> 8	11	44
	≤ 8	14	56
Fibroz skoru	0,1,2	18	72
	3,4	7	28
Kullanılan peg-IFN türü	alfa-2a	11	44
	alfa-2b	14	56

Tablo 5: HBeAg negatif olguların tedavi öncesi genel özellikleri

		Toplam olgu sayısı (n=54)	Olgu yüzdesi (%)
Cinsiyet	kadın	10	18,5
	erkek	44	81,5
Tedavi öncesi ALT yüksekliği (2×NÜS)	var	26	48,1
	yok	28	51,9
Alkol kullanımı	evet	13	24,1
	hayır	41	75,9
Önceden standart IFN tedavisi alınması	evet	10	18,5
	hayır	44	81,5
Knodell skoru	> 8	30	55,6
	≤ 8	24	44,4
Fibroz skoru	0,1,2	35	64,8
	3,4	19	35,2
Kullanılan peg-IFN türü	alfa-2a	38	70,4
	alfa-2b	16	29,6

2) HBeAg pozitif ve negatif olguların tedavi öncesi bazı verilerine ait değerlendirmeler: HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgulara ait yaş ve vücut kitle indeksi ile tedavi öncesi serum HBV DNA ve ALT düzeyi, karaciğer biyopsi bulgularına ait veriler Tablo 6-7’de özetlenmiştir.

Tablo 6: HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi demografik değerlerine ait veriler

N=25	Ortalama±standart sapma	Medyan değeri	En alt-en üst değeri
Yaş	34,36±10,37	34	20-54
Vücut kitle indeksi	24,78±5,22	23,73	18,66-37,33
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)	154.935.000±430.582.000	100.000.000	197.000-2.210.000.000
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)	108,96±82,87	79	41-402
Knodell skoru	7,84±2,40	8	5-13
Fibroz skoru	1,64±0,99	1	1-4

Tablo 7: HBeAg negatif olguların tedavi öncesi demografik değerlerine ait veriler

N=54	Ortalama±standart sapma	Medyan değeri	En alt-en üst değeri
Yaş	44,51±10,86	43	26-66
Vücut kitle indeksi	26,46±3,31	26,34	18,52-32,87
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)	10.538.790±26.396.120	506.000	230-110.000.000
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)	99,98±87,06	67,5	15-461
Knodell skoru	8,42±2,68	9	5-13
Fibroz skoru	1,68±1,04	1	0-4

3) HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olguların tedavi öncesi bazal değerleri açısından karşılaştırılması: HBeAg pozitif olgular HBeAg negatif olanlara göre daha gençti (yaş ortalamaları sırasıyla 34,36 ve 44,51 idi ve $p=0,005$). HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri daha yüksekti (HBV DNA düzeyi sırasıyla 100.000.000 IU/mL ve 506.000 IU/mL, $p=0,005$). İki grup arasında vücut kitle indeksi, tedavi öncesi serum ALT düzeyleri, karaciğerin biyopsi bulguları ve önceden standart IFN tedavisi alınmış olunması açısından farklılık yoktu. Bu verilere ait bilgiler Tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: HBeAg pozitif ve negatif olguların tedavi öncesi değerlerine ait karşılaştırmalar

	HBeAg pozitif olgular (n=25)	HBeAg negatif olgular (n=54)	p
Yaş	34,36±10,37	44,51±10,86	0,005*
Vücut kitle indeksi	24,78±5,22	26,46±3,31	0,149
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml) (medyan)	100.000.000	506.000	0,005*
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L) (medyan)	79	67,5	0,255
Knodell skoru (medyan)	9	8	0,353
Fibroz skoru (medyan)	1	1	0,921
Önceden standart IFN tedavisi alınması	6	24	0,573

* $p < 0,05$

4) HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi:

HBeAg pozitif olgular 6 ay, HBeAg negatif olanlar ise 12 ay süreyle pegile interferon tedavisi almıştı. Tedavinin 3. ayındaki virolojik yanıtlar değerlendirildiğinde HBeAg pozitif olguların hiçbirinde 3. ayda virolojik yanıt gelişmediği, HBeAg negatif olguların ise 29'unda (% 53,7) 3. ayda virolojik yanıt geliştiği tespit edildi. HBeAg pozitif olguların 1'inde (% 4), HBeAg negatif olguların da 38'inde (% 70,4) tedavi sonu virolojik yanıt gelişmişti. HBeAg pozitif tedavi sonu virolojik yanıt alınmayan 24 olgunun (% 96) 16'sında (% 64) tedavi sonu HBeAg durumu kontrol edilmişti. Bu 16 olgunun 10'nunda (% 62,5) serokonversiyon vardı, 6 olguda (% 37,5) yoktu. Tedavi sonu virolojik yanıt gelişen bir olgunun tedavi sonu HBeAg durumu kontrol edilmemişti. HBeAg pozitif ve negatif olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve olgu yüzdeleri ile ilgili bilgiler Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve olgu yüzdeleri

	HBeAg pozitif N=25, %	HBeAg negatif N=54, %	p
Tedavinin 3. ayında HBV DNA negatifliği	0	29 (53,7)	0,005*
Tedavi sonu virolojik yanıt	1 (4)	38 (70,4)	0,005*

* p < 0,05

5) HBeAg pozitif olan olgulardaki tedavi sonu virolojik yanıtın değerlendirmesi:

HBeAg pozitif 25 olgudan sadece birinde (% 4) tedavi sonu virolojik yanıt gelişmişti. Bu olgu 35 yaşında ve erkekti. Olgunun tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 110.000.000 IU/mL ve ALT düzeyi 402 IU/L idi. Karaciğerin biyopsi bulgularına ait Knodell skoru 11 ve fibroz skoru 3'tü. Olgu daha önceden standart interferon tedavisi almamıştı ve alkol kullanım hikayesi yoktu. Tedavide 6 ay süreyle pegile interferon α -2a (180 μ g/hafta) kullanmıştı. HBeAg pozitif olup tedavi sonu yanıt gelişmeyen olguların hepsinde tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi çok yüksekti.

6) HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olguların tedavi öncesi değerleri: Tablo-10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10: HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıtı olan olguların demografik özellikleri

N=38	Ortalama±standart sapma	Medyan değeri	En alt-en üst değeri
Yaş	43,92±10,90	43	26-66
Vücut kitle indeksi	26,54±3,23	26,76	18,52-32,87
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)	5.650.835±18.996.290	174.000	230-110.000.000
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)	96,79±80,85	73	15-461
Knodell skoru	8,60±2,63	9	5-13
Fibroz skoru	1,68±1,04	1	0-4

Tablo 11: HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıtı olmayan olguların demografik özellikleri

N=16	Ortalama±standart sapma	Medyan değeri	En alt-en üst değeri
Yaş	45,93±10,96	43	31-64
Vücut kitle indeksi	24,35±3,59	26,23	18,69-32,53
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)	22.147.710±36.979.340	4.185.000	82.300-110.000.000
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)	107,56±102,80	63,5	33-370
Knodell skoru	8±2,85	8	5-13
Fibroz skoru	1,68±1,07	1	0-3

7) **HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayanların olguların karşılaştırılması:** HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıt gelişen olguların tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri virolojik yanıt alınmayan olgulara göre düşüktü (sırasıyla serum HBV DNA düzeyleri 174.000 IU/mL ve 4.185.000 IU/mL, p=0,002). Tedavi sonu virolojik yanıtı olgularda tedavinin 3. ayındaki serum HBV DNA negatifliği oranı yanıtı olmayan olgulardan daha fazlaydı (sırasıyla serum HBV DNA negatifliği % 76,3 ve % 6,3 ve p=0,005). Tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olgu grupları arasında karşılaştırılan diğer parametreler açısından fark yoktu. Bu verilere ait değerlendirmeler Tablo 12 ve 13’de özetlenmiştir.

Tablo 12: HBeAg negatif olgularda tedavi sonu virolojik yanıtı etkileyen değişkenlerin ortalama değerler açısından karşılaştırılması

	HBeAg (-) tedavi yanıtı olgular (n=38)	HBeAg (-) tedavi yanıtı olmayan olgular (n=16)	p
Yaş	43,92±10,90	45,93±10,96	0,538
Vücut kitle indeksi	26,54±3,23	24,35±3,59	0,781
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)(medyan)	174 000	4 185 000	0,002*
Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)(medyan)	73	63,5	0,570
Knodell skoru(medyan)	9	8	0,435
Fibroz skoru(medyan)	1	1	0,991

* p < 0,05

Tablo 13: HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olguların yanıtı etkileyebilecek değişkenler açısından karşılaştırılması

		HBeAg (-) tedavi sonu virolojik yanıtı olgular N=38, %	HBeAg (-) tedavi sonu virolojik yanıtı olmayan olgular N=16, %	p
Cinsiyet	kadın	6 (15,8)	4 (25)	0,459
	erkek	32 (84,2)	12 (75)	
Alkol kullanımı	var	11 (28,9)	2 (12,5)	0,301
	yok	27 (71,1)	14 (87,5)	
3.ay HBV DNA düzeyi	negatif	29 (76,3)	1 (6,3)	0,005*
	pozitif	9 (23,7)	15 (93,8)	
Tedavi öncesi ALT düzeyi (2×NÜS)	var	20 (52,6)	6 (37,5)	0,310
	yok	18 (47,4)	10 (62,5)	
Önceden standart interferon tedavisi alınması	evet	9 (23,7)	1 (6,3)	0,249
	hayır	29 (76,3)	15 (93,8)	
Kullanılan peg-IFN türü	alfa-2a	25 (65,8)	13 (81,3)	0,338
	alfa-2b	13 (34,2)	3 (18,8)	
Knodell skoru	> 8	22 (57,9)	8 (50)	0,594
	≤ 8	16 (42,1)	8 (50)	
Fibroz skoru	0,1,2	25 (65,8)	10 (62,5)	0,817
	3,4	13 (34,2)	6 (37,5)	

* p < 0,05

TARTIŞMA

Pegile interferonlar kronik hepatit B tedavisinde 2001 yılından beri kullanılmaktadır. Diğer antiviraller ile kıyaslandıklarında daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg kaybı sağladıkları bildirilmesine rağmen pahalı olmaları ve tedavi sırasında meydana getirdikleri yan etkileri dezavantajlarıdır (1, 3, 13).

Daha önce yapılan çalışmalarda pegile interferon tedavisine yanıtı belirleyen olumlu faktörler; tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin düşük, ALT seviyesinin yüksek olması, A veya B genotipine sahip olunması, ileri yaşta HBV ile karşılaşmış olması, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonunun bulunması ve kadın cinsiyetine sahip olunması olarak bildirilmiştir. Olumsuz faktörler ise; tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek, ALT seviyesinin düşük olması, C veya D genotipine sahip olunması, erken yaşta HBV ile enfekte olmak, erkek cinsiyetinden olmak, karaciğer nekroinflamasyon skorunun düşük olması, prekor veya kor mutantla enfekte olunması olarak bildirilmiştir (14-17, 38-48).

Çalışmamızda HBeAg pozitif olguların %4'ünde tedavi sonu virolojik yanıt elde edilmişti. Literatürü taradığımızda HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının pegile interferon tedavisi ile ilgili olarak altı aylık tedavi sonundaki serolojik ve virolojik başarı oranlarını bildiren herhangi bir çalışma bulamadık. HBeAg pozitif hastaların pegile interferonlar ile tedavisine ilişkin verilerin bazı çalışmalarda bir yıllık tedavi sonu bazı çalışmalarda da tedavi sonrası 6.aya ait veriler olduğunu gördük (38, 39, 46, 47). Janssen ve arkadaşlarının bir yıllık tedaviden sonra HBeAg pozitif hastalardaki HBV DNA negatifleşmesi %10 (47), Lau ve arkadaşlarının çalışmasında %25 (39), Buster ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıllık tedaviden 6 ay sonraki HBV DNA negatifleşmesi %21 (46), Cooksley ve arkadaşlarının çalışmasında da 6 aylık tedaviden 6 ay sonraki virolojik yanıt oranı %43 olarak bildirilmişti. Fakat bu çalışmanın sonlanım noktası da HBV DNA'nın 500.000 kopya/ml'nin altında olması olarak alınmıştı (38).

HBeAg pozitif olgularda tedavi sonu virolojik yanıt oranının düşük olması çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bunlardan en önemlisi olguların tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksek olmasıydı. Literatürde HBeAg pozitif hastalar ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ortalamaları 8-9,9 log kopya/ml yani yaklaşık 10^8 - 10^9 kopya/ml olarak bildirilmekteydi (38, 39, 46, 47, 49). Bizim olgularımızın tedavi öncesi HBV DNA ortalaması ise 154.935.000 IU/ml, bu da 911.382.353 kopya/ml'ye karşılık gelmekte yani yaklaşık olarak 10^9 log'du. Diğer çalışmaların HBV DNA ortalamaları ile karşılaştırdığımızda bizim olgularımızın da HBV DNA düzeylerinin yüksek olduğunu gördük.

Tedavi başarımızın düşük oranda saptanmasının bir başka nedeni; olguların immün tolerans döneminde olması olabilirdi. HBeAg pozitif hastalarda bu dönemde immün sistem zayıf olduğu için virusla yeterince mücadele edilemediğini biliyoruz. Bunun sonucu olarak da hepatositlerde viral replikasyon devam ederken ALT seviyeleri normal seyretmektedir (4, 12). HBeAg pozitif olguların %36'sında tedavi öncesi ALT yüksekliği varken %64'ünde ALT NÜS'nın 2 kat altında veya normal sınırlardaydı. Bu da bize olguların çoğunun immün tolerans döneminde olduğunu gösteriyordu. Başarı oranımızın düşük olması hastaların immün tolerans döneminde olmasından kaynaklanabilir. Olgularımızdaki ALT düzeyi ortalamaları (108,96 IU/L) NÜS'dan 3 kat fazla idi. Fakat ALT yüksekliği olan olgularımızda da tedavi sonu virolojik yanıt başarısı kötüydü. Bu bize ALT yüksekliğinin tek başına tedavi başarısı sağlamak için yeterli olmadığını gösterdi.

HBeAg pozitif olgularda tedavi sonu yanıtı değerlendirmede bir başka parametre HBeAg serokonversiyonudur. Olgularımızın tedavi sonu virolojik yanıt oranları düşük olmasına rağmen serolojik yanıt oranları daha yüksekti, HBeAg serokonversiyonu %62,5 idi. Janssen ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %22 ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasında da %29 (47), Lau ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %27 ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasında %32 (39), Buster ve arkadaşlarının bir yıllık tedaviden 6 ay sonrasında HBeAg serokonversiyonu %37 olarak bildirilmişti (46). Çalışmamızda HBeAg serokonversiyon oranının yüksek saptanmasının nedenlerinden biri olarak Lau ve arkadaşlarının çalışmalarında vurguladıkları gibi pegile interferonların immünmodülatör etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündük (39). HBeAg serokonversiyon oranının yüksek görünmesinin bir başka sebebi de hasta sayımızın diğer çalışmalardaki hasta sayısından düşük olması olabilir. Diğer çalışmalardaki hasta sayısı 91-271 kişi arasında değişmekteydi (38, 39, 46, 47).

HBeAg pozitif olgularımızın %96'sında tedavi sonu virolojik yanıt gelişmemiş olmasına rağmen HBeAg serokonversiyonu oranımız yüksekti. Oysa yapılan bir çalışmada HBeAg serokonversiyonu oluşmasının etkili HBV DNA replikasyonunun baskılanması ile ilişkili olduğu vurgulanmıştı (41). Fakat bizim bulgularımız bu görüşü desteklememekteydi.

HBeAg serokonversiyonunun genotiplerle ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir çalışmada HBeAg serokonversiyonunun genotip A olanlarda diğer genotiplere göre daha yüksek oranda olduğu bildirilirken (46), başka çalışmalarda da genotip B ve C olanlarda da serokonversiyonun yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir (38, 41). Fakat bizim olgularımızın hiçbirine genotip tayini yapılmamıştı.

HBeAg pozitif ve tedavi sonu virolojik yanıt gelişen bir olgumuzda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 110.000.000 IU/ml, ALT düzeyi 402 IU/L ve yaşı 35 idi. Karaciğer HAİ ise 13'tü. Bu tablo bize HBeAg pozitif hastanın immün temizlenme döneminde olduğunu ve pegile interferon tedavisiyle bunu başarıyla sonuçlandırıldığını göstermekteydi. Yazarlar tarafından açıklandığı gibi HBeAg pozitif hastalar 10-30 yıl sonra immün tolerans döneminden immün temizlenme dönemine geçmektedir. Bu dönem de immün sistemin faaliyete geçmesi ile hepatosit hasarı olmakta, ALT yükselirken HBV DNA azalmaktadır (4). Bizim olgumuzda da ALT düzeyi yükselmişti ve yaşı da bu dönemi işaret etmekteydi.

HBeAg negatif olgularımızın %70,4'ünde tedavi sonu virolojik yanıt gelişmişti. Literatürde HBeAg negatif hastalarla yapılan çalışmalarda tedavi sonunda virolojik yanıt başarısı oranları % 62-63 olarak bildirilmişti (44, 48, 50). Bizim virolojik başarı oranımız literatürde bildirilenlerden daha iyi idi. Diğer olguların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleriyle virolojik yanıt olguların HBV DNA'larını karşılaştırdığımızda virolojik yanıt olguların tedavi öncesi HBV DNA'sı hem virolojik yanıt olguların hem de HBeAg pozitif olgularinkinden daha düşüktü. Literatürdeki verilerle karşılaştırdığımızda ise Kaymakoglu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi öncesi HBV DNA ortalamaları 182,3 pg/ml yani yaklaşık 9.000.000 IU/ml iken (44), başka çalışmalarda da 7,1 log yani yaklaşık 2.000.000 IU/ml idi (18, 49). Bizim virolojik yanıt olgularımızın tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ortalaması ise 5.650.835 IU/ml yani benzer olarak düşük değerlerdeydi.

HBeAg negatif virolojik yanıt olguların %52,6'sında, yanıt olguların %37,5'inde ALT yüksekliği vardı. Daha önce HBeAg negatif hastalarla yapılan çalışmalardaki tedavi öncesi ALT değerleri ile bizim olgularımızın tedavi öncesi ALT değerleri arasında farklılık yoktu (17, 45, 49). Fakat bizim çalışmamızda tedavi öncesi ALT yüksekliğinin tedavi sonu yanıtı belirlemede istatistiksel olarak anlamının olmadığını gördük. Bu daha önceki bildirilenlerle tezat oluşturmaktaydı (14-17). Ancak virolojik yanıt olgularımızın ALT ortalaması (96,79 IU/L) yanıt olgularımızın ortalamasından (107,56 IU/L) daha düşüktü. Bir çalışmada belirtildiği gibi HBeAg pozitif hastalarda bildirilenlerin aksine HBeAg negatif hastalarda tedavi öncesi ALT değerlerinin yüksek olması değil, tedavi sırasında dalgalanmalar göstermesi tedavi sonucunu belirlemede etkili olmuş olabilir (48).

HBeAg negatif olgularımızın yaş ortalaması HBeAg pozitif olanlardan daha yüksekti. HBeAg negatif hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda yaş ortalamaları 37,9-42,6 arasında değişirken (17, 44, 48) bizim virolojik yanıt olgularımızın yaş ortalaması 43,92 idi yani daha yaşlıydılar. Bu hastalarda daha önceden spontan serokonversiyon olmuş ve kronik hepatitin reaktivasyonunun gerçekleştiği söylenebilir.

Çalışmamızdaki olgularda erkek oranı fazla olmasına rağmen tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesinde kadın ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmadı. Oysa yapılan bir çalışmada pegile interferon tedavisine virolojik yanıt gelişmesinde kadın cinsiyet daha etkili bulunurken (44), bir başka çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi cinsiyetler arasında fark bulunmamıştı (17).

Tedavi öncesinde karaciğer HAI'nin orta-şiddetli nekroinflamasyonu göstermesinin virolojik yanıtı olumlu etkilediği ileri sürülmüşse de HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıt gelişen olgularımızın Knodell skoru ortalamaları hem yanıtsız olgulardan hem de HBeAg pozitif olgulardan daha yüksekti, fakat bunun da virolojik yanıtı belirlemede istatistiksel olarak önemi yoktu.

Tedavi sonu virolojik yanıt gelişen HBeAg negatif olguların %76,3'ünde tedavinin 3. ayında erken virolojik yanıt gelişmişti. Virolojik yanıt gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,005$). Bu bulgu bize HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi sırasında erken virolojik yanıt gelişmesinin tedavi sonu virolojik yanıtın belirlenmesinde bir ön belirleyici olabileceğini düşündürdü.

Üçüncü ayda erken virolojik yanıt gelişmesi kronik hepatit C enfeksiyonlu olgularda olduğu gibi kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda da tedavi başarısını tahmin etmede bir ön belirleyici olarak kabul edilirse belki de tedavi süresi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamayan kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaların pegile interferonlarla tedavi süresini belirlemede bizlere yardımcı olabilir. HBeAg negatif hastalarla yapılan çalışmalardan birinde pegile interferon tedavisini 60 haftaya uzatmanın 24 haftalık tedaviye göre daha başarılı HBV DNA negatifliği sağladığı bildirilmiş iken (50), HBeAg pozitif hastalarla yapılan başka bir çalışmada da 24 ve 48 haftalık tedaviler arasında HBV DNA negatifleşmesi açısından fark bulunamamıştır (49). Bu bildirilenlerin ışığında belki de kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda 3. ayda erken virolojik yanıt gelişenlerde tedavi süresini uzatmak faydalı olacak, ancak erken virolojik yanıt gelişmeyenlerde tedavi süresini uzatmanın faydalı olmayacağı ve tedaviyi erken sonlandırıp diğer tedavi seçeneklerine geçmenin akıllıca olacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda önceden standart interferon tedavisi almanın virolojik yanıt gelişimini etkilemediğini gördük. HBeAg negatif virolojik yanıtı olguların %23,7'si ve virolojik yanıtsız olguların %6,3'ü önceden standart interferon tedavisi almış olmasına rağmen bu durumun virolojik yanıt gelişmesini istatistiksel olarak etkilemediği anlaşıldı. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırdığımızda da literatürdekilerle aynı oranlarda önceden standart interferon tedavisi almış olduklarını gördük (48). Daha önceki çalışmalarda HBeAg negatif hastaların pegile interferonlarla tedavisi sırasında tedavi öncesi alkol kullanıp kullanmamaları

ile ilgili veri yoktu (17, 44, 48). HBeAg negatif olgularda alkol kullanımının tedavi sonu virolojik yanıt gelişimini etkilemediğini gördük.

Çalışmamızda tedavi sırasında alınan pegile interferon türünün de virolojik yanıt gelişmesinde istatistiksel olarak bir ilgisi yoktu. Hui ve arkadaşlarının HBeAg pozitif hastalarla yaptığı çalışmada da pegile interferon α -2a ve pegile interferon α -2b HBV DNA negatifleşmesi açısından 24., 48. ve 72. haftalarda karşılaştırılmış ve hiçbirinde ikisi arasında üstünlük saptanmamıştır (49). Bunların yanı sıra vücut kitle indeksinin de tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesinde ilişkili bir faktör olmadığını gördük.



SONUÇ

Biz bu çalışmamızda pegile interferonlarla tedavi edilen kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin tedavi sonu virolojik yanıtı belirlemede en önemli bağımsız değişken olduğunu tespit ettik. Yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ALT düzeyi, alkol kullanımı, önceden standart interferon tedavisi almış olma, karaciğerin histolojik bulguları ve kullanılan pegile interferon türü ile tedavi sonu virolojik yanıt arasında istatistiksel olarak bir ilişki yoktu.

HBeAg pozitif olguların pegile interferonlarla tedavisinde başarı oranının düşük olmasının nedenleri olguların tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksek olması veya immün tolerans döneminde olmaları olarak açıklanabilir.

Üçüncü ayda erken virolojik yanıt gelişmesi kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi başarısını tahmin etmede bir ön belirleyici olarak değerlendirilebilir.

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2001-Kasım 2007 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'nde takip edilen pegile interferon tedavisi alan kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi sonu virolojik yanıt başarısı ve bu başarıyı etkileyen faktörler araştırıldı.

Çalışmaya pegile interferon monoterapisi alan, koinfeksiyon ve yandaş hastalığı olmayan tüm hastalar dahil edildi. Tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesini etkileyebileceği düşünülen; olguların tedavi öncesi HBV DNA ve ALT düzeyi, HBeAg durumu, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, karaciğerin histolojik bulguları, daha önceden standart interferon tedavisi alıp almadığı ve almış olduğu peginterferon türü ile ilgili bilgiler dosya bilgilerinden incelendi. Tedavi başarısını değerlendirmek için de HBeAg pozitifler için 6. aydaki HBV DNA düzeyi ve HBeAg serokonversiyonu oranı, HBeAg negatifler için 12.aydaki HBV DNA düzeyi ile ilgili bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi. Tedavi sonu virolojik yanıt; PZR yöntemiyle HBV DNA'nın negatifleşmesi olarak kabul edildi.

Çalışmamızda HBeAg pozitif olguların %4'ünde, HBeAg negatiflerin %70,4'ünde tedavi sonunda virolojik yanıt gelişmişti. HBeAg negatif tedavi sonu virolojik yanıt olguların %76,3'ünde 3. ayda erken virolojik yanıt gelişmişti. HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri HBeAg negatif olgularınkinden yüksekti. Tedavi öncesi ALT yüksekliği HBeAg pozitif olguların %36'sında, HBeAg negatif olguların da %48,1'inde vardı. ALT yüksekliği tek başına tedavi sonu virolojik yanıt başarısını etkileyen bir değişken değildi.

Bu çalışmanın sonucunda pegile interferon monoterapisi alan kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesini etkileyen en önemli bağımsız değişken olduğunu tespit ettik. Tedavi öncesi ALT düzeyi, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, önceden standart interferon tedavisi almış olma, karaciğerin histolojik bulguları ve kullanılan pegile interferon türü ile tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesi arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığını gördük. HBeAg pozitif olgularda tedavi başarı oranının düşük olmasının nedeni olarak olguların tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksek olması gösterilebilir. Üçüncü ayda erken virolojik yanıt gelişmesi kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi başarısını tahmin etmede bir ön belirleyici olabileceği düşüncesine vardık.

Anahtar kelimeler: HBeAg pozitif kronik hepatit B, HBeAg negatif kronik hepatit B, pegile interferon tedavisi, cevap belirleyicileri, HBeAg serokonversiyonu.

SUMMARY

In this retrospective study, we aimed to determine the level of end of treatment virological response and the parameters which contribute to this in patients with chronic hepatitis B receiving peginterferon monotherapy.

The cases were selected among the patients seeking medical care in our chronic viral hepatitis clinic between January 2001 and November 2007. All patients given peginterferon and did not have any underlying disease were included. Baseline serum HBV DNA and alanin aminotransferase levels, HBeAg status, patient age, gender, body mass index, alcohol consumption, liver biopsy scores, previous conventional interferon usage and the type of peginterferon used were recorded. To evaluate the end of treatment results, such criteria as serum HBV DNA levels and HBeAg seroconversion for HBeAg positive patients after the 24 weeks treatment period; and serum HBV DNA levels for HBeAg negative patients after 48 weeks treatment period were used. End of treatment virological response were accepted a negative serum HBV DNA.

The percentage of end of treatment virological response was 4 % in HBeAg positive patients, and was 70,4 % in HBeAg negative patients. Of the HBeAg negative patients who had end of treatment virological response 76,3 % had at the same time a virological response at 12 weeks treatment period. Overall the baseline serum HBV DNA levels were higher in HBeAg positive patients than those of HBeAg negative. Of HBeAg positive patients, 36 % had high levels of baseline alanin aminotransferase. This proportion was 48,1 % in HBeAg negative patients. Baseline alanin aminotransferase levels were not the predictor of end of treatment virological response.

In this study we determined that in patients with chronic hepatitis B treated with peginterferon, baseline serum HBV DNA levels were the most important predictor for the end of treatment virological response. Baseline alanin aminotransferase level, patient age, gender, body mass index, alcohol consumption, liver biopsy scores, previous conventional interferon usage and the type of peginterferon used were not statistically significant parameters. We considered that the high level of treatment failures among HBeAg positive patients may be due to the baseline excessive serum HBV DNA levels in these patients. We concluded that early virological response (at 12 weeks of treatment) may be a predictor of end of treatment virological response.

Key words: HBeAg positive chronic hepatitis B, HBeAg negative chronic hepatitis B, peginterferon therapy, predictor of virologic response, HBeAg seroconversion.

KAYNAKLAR

- 1) Lavanchy D; Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures; J Viral Hepatitis; 2004; 11:97-107
- 2) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S ve ark.; Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection; Lancet Infect Dis.; 2008; 8:167-78
- 3) European association for the study of the liver; EASL Clinical Practise Guidelines: Management of chronic hepatitis B; J Hepatology; 2009
- 4) Çakaloğlu Y, Ökten A; Hepatit B:Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri; İstanbul Medikal Yayıncılık; 2003; S:1-11
- 5) Liaw YF, Leung N ve ark.; Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, Liver İnt.;2005; 25: 472-89
- 6) Dusheiko G, Antonakopoulos N; Current treatment of hepatitis B; Gut; 2008; 57:105-24
- 7) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV; Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis.2006;26-2:130-41.
- 8) IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kitabı; Ümitten Eyleme: Kronik hepatit B tedavisinde stratejiler; S:43-45
- 9) Keeffe EB, Dieterich DT ve ark.; A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update; Clin Gastroenterol Hepatol; 2006; 4:936-62
- 10) II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kitapçığı; Kasım 2007
- 11) Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ; Patogenesis of chronic hepatitis B and treatment of chronic hepatitis B; Viral Hepatitis kitabı, 3.baskı, 2005; 308-337
- 12) Tabak F, Balık İ, Tekeli E; Hepatit B Virus; Kronik Hepatit B'nin seyri ve İnterferon tedavisi; Viral Hepatit 2003; Karakter Color A.Ş; S:135-154
- 13) Tabak F, Balık İ, Tekeli E; Pegilasyon teknolojisi, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi; Viral Hepatit 2005; Ohan Matbaası; S:199-231

- 14) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K ve ark.; Effect of alpha interferon in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. A meta-analysis.; Ann Intern Med 1993; 199:312-23
- 15) Zoulim F, Perillo R; Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy; J Hepatol, 2008; 48 (Suppl 1):2-19
- 16) Lai L, Hui CK, Leung N ve ark.; Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B; Int J Nanomed 2006; 1(3):255-62
- 17) Bonino F, Marcellin P ve ark.; Predicting response to peginterferon α -2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B; Gut; 2007;56: 699-05
- 18) Zuckerman AJ, Thomas HC, Lemon S; Chapter IV, HBV Structure and molecular virology; Viral Hepatitis 3.baskı; 149-181
- 19) 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
- 20) Kıryan M; Hepatit B. Ed: Balık İ, Tekeli E; Viral Hepatit 2003; 1.baskı, Karakter Color AŞ,2003:86-118
- 21) Doğanay M, Söyletir G, Topçu Willke A; Hepatit B virusu;İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2.baskı; 1350-76
- 22) Locarnini S.; Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy; Semin Liver Dis.; 2005; 25-1:9-19
- 23) Çakaloğlu Y., Ökten A.; Hepatit B:Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri; İstanbul Medikal Yayıncılık; 2003; S:57-65
- 24) Köksal İ; Kronikleşen Hepatitler; Alesta A.Ş, 2009; 4-5
- 25) Lok AS, McMahon BJ; Chronic hepatitis B, J Hepatology 2007; 45:507-39
- 26) Taşyaran MA; Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E; Viral Hepatit 2007; 1.baskı, İstanbul: Ohan Matbaası:118-122
- 27) Koziel MJ, Siddiqui A; Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus; Principles and Practise of Infectious Diseases, Mandell 2005, 8.baskı; Chapter142; 1871-72
- 28) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA; Medical Microbiology, 15.baskı; Chapter 66,683-86

- 29) Servos JC, Friedman LS; Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus; Infect Dis Clin N Am, 2006; 20: 47-61
- 30) Özsan M; HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı .Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E; Viral Hepatit 2007; 1. baskı.İstanbul: Ohan Matbaası, 2007;124-34
- 31) Lau DT., Everhart J ve ark.; Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha; Gastroenterology; 1997; 113: 1660-7
- 32) Hadziyannis SJ., Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D.; Treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B; Sem Liver Dis.;2003; 23: 81-8
- 33) Manesis EK, Hadziyannis SJ; İnterferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B mutants; Gantroenterol, 2001; 121:101-9
- 34) Lampertico P, Del Nino E, Vigano M ve ark.; Long- term supression of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy; Hepatology 2003; 37:756-63.
- 35) Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ; The long term outcome of interferon alfa treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B; J Hepatol 2001; 34:306-313
- 36) Brunetto MR, Oliveri F, Coco B ve ark.; The outcome of chronic anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort stdy; J Hepatol, 2002; 36:273-70
- 37) Schiff ER, Dienstag JL, Karayalçın S ve ark.; Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders; J Hepatol, 2003; 38:818-26
- 38) Cooksley WG, Piratvisuth SD. ve ark.; Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B; J Viral Hepatitis; 2003; 10:298-05
- 39) Lau GK., Piratvisuth T., Marcellin P. ve ark.; Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg positive chronic hepatitis B; New England J Med.;2005; 26-352:2682-2695

- 40) ter Borg MJ, Hansen BE, Bigot G ve ark.; ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B; J Clinic Virology; 2008; 42(2); 160-164
- 41) Chan HL., Leung N. ve ark.; A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon α -2b and lamivudine with lamivudine alone; Ann Intern Med.; 2005; 142:240-50
- 42) Marcellin P, Bonino F, Lau GK ve ark.; Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative CHB treated with peginterferon alfa-2a(40KD) \pm lamivudine:3 years follow-up results; J Hepatology 2007; 46 (suppl 1):25-26(abstr.)
- 43) Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M ve ark.; Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative CHB treated with peginterferon alfa-2a(40KD) \pm lamivudine:4 years follow-up results; J Hepatology 2007; 46 (suppl 1):46(abstr.)
- 44) Kaymakoğlu S., Oğuz D., Gür G ve ark.; Pegylated interferon alfa-2b monotherapy and pegylated interferon alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus e antigen negative chronic hepatitis B: Antimic Agents and Chemotherapy 2007; 3020-22
- 45) Flink HJ, van Zonneveld M. ve ark.; Treatment with peg-interferon α -2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype; Am J Gastroenterol; 2006; 101:297-303
- 46) Buster EH, Flink HJ ve ark.; Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up HBeAg positive patients treated with peginterferon α -2b; Gastroenterology; 2008; 135:459-467
- 47) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H ve ark.; Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial; Lancet; 2005; 365-9454:123-9
- 48) Marcellin P, Lau GK, Bonino F ve ark.; Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; N Engl J Med; 2004; 351-12:1206-17

- 49) Hui CK, Lais LSW. ve ark.; 48 weeks pegylated interferon alpha-2a is superior to 24 weeks of pegylated interferon alpha-2b in achieving hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B infection; *Aliment Pharmacol Ther*; 2006; 23:1171-78
- 50) Gish RG., Perillo R.; A pilot of study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B; *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:2718-23
- 51) Sarin SK, Kumar M. ve ark.; Higher efficacy of sequential therapy with interferon- α and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis b patients; *Am J Gastroenterol*; 2005; 100(11) 2463-71
- 52) Buster EH., Hansen BE., Buti M ve ark.; Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg- positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis; *J Hepatology*; 2007; 46(2); 388-94
- 53) Van Zonneveld M, Zondervan P. ve ark.; Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine; *Liver Int*; 2006; 26-4:399-05
- 54) Van Zonneveld M, Flink HJ. ve ark.; The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation; *Aliment Pharmacol Ther*; 2005; 21:1163-71
- 55) Lai CL, Chien RN, Leung NW ve ark.; A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group; *N Engl J Med* 2005;352:2682-95
- 56) Perillo RP, Lai CL, Liaw YF ve ark.; Predictors of HBeAg loss after lamivudine for chronic hepatitis B; *Hepatology*, 2002; 36:18694
- 57) Chien RN, Liaw YF, Atkins M; Pretherapy alanine transaminase level as determinant for hepatitis b e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B; *Hepatology*, 1999; 30:770-74
- 58) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G; et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896.

- 59) Liaw YF, Leung NWY ve ark.; Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B; Gastroenterol, 2000; 199: 172-80
- 60) Dienstag JL., Schiff ER., Wright TL. ve ark.; Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341:1256-63
- 61) Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM ve ark.; Chronic hepatitis B: Preventing, Detecting, and Managing viral resistance; Clinic Gastroenterol and Hepatology; 2008; 6:268-74
- 62) Beşışık F; Kronik hepatit B tedavisinde nüklezid analogları; Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E; Viral Hepatit 2007; 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007; 196-205
- 63) Xu XW, Chen YG; Current therapy with nucleosid/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B; Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006; 5:350-59
- 64) Köksal İ.; Kronikleşen hepatitler; Alesta A.Ş.2009; 14