

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK AKTİF HEPATİT OLGULARINDA TEDAVİ
SONRASI UZUN DÖNEM PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Osman Turgut ERTEM

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK AKTİF HEPATİT OLGULARINDA TEDAVİ
SONRASI UZUN DÖNEM PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Osman Turgut ERTEM

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Osman Turgut ERTEM'e ait "Kronik aktif hepatit olgularında tedavi sonrası uzun dönem prognozun değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Gaye USLUER'e, Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ'e, Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL'a, Doç. Dr. Nurettin ERBEN'e, Yrd. Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ertem, O. T. Kronik aktif hepatit olgularında tedavi sonrası uzun dönem prognozun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2011. Kronik Hepatit B virüsü, tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit olgularında tedavi ile morbidite ve mortalitenin önüne geçilebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen kronik aktif hepatit olgularında tedavi sonrası uzun dönem prognozun değerlendirilmesi, tedavilerin etkinliği ve maliyet etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma 30.06.2009-31.12.2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalında yürütüldü. HBeAg negatif 60 kronik hepatit B hastasının dosya bilgilerinden elde edilen veriler ve mevcut laboratuvar bulguları değerlendirildi. Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Hastaların 41'i (%68.3) erkek 19'u (%31.7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43.33 ± 9.98 olup 22 ila 68 yıl arasında değişmekteydi. Tedavisine klasik interferon, pegile interferon alfa 2a veya pegile interferon alfa 2b ile başlanan hastaların %5'inde HBsAg serokonversiyonu ve 1 hastada uzun dönem kalıcı virolojik yanıt saptandı. Klasik interferon tedavisi ve klasik interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi alan grup ile pegile interferon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında sadece kalıcı virolojik yanıt oranında anlamlı farklılık saptandı($p<0.05$). Tedavilerinin herhangi bir döneminde interferonu monoterapi veya kombine olarak kullanan hastaların aylık tedavi maliyeti 1095 lira olarak hesaplandı. Tedavilerine nükleoz(t)id analogları ile başlayan, tedavileri süresince interferon tedavisi almayan, günümüzde tedavisine nükleoz(t)id analogları ile devam eden veya şu anda tedavi almayan hastaların aylık tedavi maliyetleri 745 lira olarak hesaplandı. Sonuç olarak; HBeAg negatif hastalarda, düşük HBsAg serokonversiyonu ve düşük virolojik yanıt oranları nedeniyle interferon tedavilerinin sadece seçilmiş hasta gruplarına verilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, interferon, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir

ABSTRACT

Ertem, O. T. Evaluation of long-term prognosis after treatment of patients with chronic active hepatitis B. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Infectious Diseases, 2011. Chronic Hepatitis B virus is a health problem concerning the whole world. Through treatment of chronic hepatitis patients, morbidity and mortality have been indicated to be inhibited. The aim of this study is to evaluate the long-term prognosis after treatment of patients with chronic active hepatitis who were monitored in the Infectious Diseases Clinic of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine and to assess the efficacy of treatments and cost effectiveness. The study was carried out between 30.06.2009-31.12.2010. Data taken from the files of 60 patients with HBeAg negative chronic hepatitis B and their existing laboratory findings were evaluated. Statistical analysis of the study was done through SPSS v 15.0 program. Of the patients, 41 (68.3%) were male, 19 (31.7%) were female. The average age of the patients were 43.33 ± 9.98 and varied between 22 and 68 year-olds. 5% of the patients whose treatment began with standard INF, PEG-INF $\alpha 2a$ or PEG-INF $\alpha 2b$ showed HBsAg seroconversion and 1 patient showed long term sustained virologic response. When the group receiving standard interferon treatment and combination of standard interferon and lamivudine treatment was compared with the group receiving pegylated interferon treatment, meaningful difference was only found in virologic response rate ($p < 0.05$). The monthly treatment cost of the patients using interferon in any stage of their treatments as monotherapy or as combined therapy was calculated as 1095 Turkish Liras. The monthly treatment cost of the patients who began their treatments with nucleos(t)ide analogues, did not receive any interferon treatment during their treatments, are currently continuing to be treated with nucleos(t)ide analogues or are not receiving any treatment now was calculated as 745 Turkish Liras. As a conclusion, it is considered more appropriate that only the selected patient groups are treated with interferon, due to low HBsAg seroconversion and low virologic response rates in HBeAg negative patients.

Key Words: Chronic hepatitis B, interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virus	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Virusun Yapısı	3
2.1.3. Genomun Yapısı	3
2.1.4. Virus Replikasyonu	4
2.1.5. HBV Genotipleri	5
2.1.6. Mutant Viruslar	5
2.2. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi	6
2.2.1. Bulaşma Yolları	6
2.2.2. Ülkemizde HBV Enfeksiyonu Prevalansı	7
2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik	8
2.3.1. Akut Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik	8
2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı	9
2.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunun Seyri	10
2.4. Kronik HBV Enfeksiyonunun Tedavisi	13
2.4.1. Interferon	13
2.4.2. Lamivudin	14
2.4.3. Adefovir Dipivoksil	15
2.4.4. Entekavir	16
2.4.5. Telbivudin	16

	Sayfa
2.4.6. Tenofovir	17
2.4.7. Emtrisitabin	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	Alfa feto protein
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	Breakthrough
CBC	Tam kan sayımı
DNA	Deoksiribonükleik asit
HBcAg	Hepatit B core antigen
HBeAg	Hepatit B early antigen
HBsAg	Hepatit B surface antigen
HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virus
HDV	Hepatit D virus
HSK	Hepatoselüler karsinom
IFN	İnterferon
KHB	Kronik hepatit B
KVY	Kalıcı virolojik yanıt
PEG	Pegile
Pol	Polimeraz
PT	Protrombin zamanı
RNA	Ribonükleik asit
SERO	Hepatit B surface antigen serokonversiyonu
USG	Ultrason
VY	Virolojik yanıt

TABLOLAR

	Sayfa
4.1. Hastaların izlem periyodu boyunca aldıkları ilaçların dağılımı	21
4.2. Hastaların ilk tedavi protokollerinin dağılımı	22
4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi	30
4.4. Tedavilerin dördüncü yıla kadar virolojik cevap açısından değerlendirilmesi ve ilaçlara göre oranları	35
4.5. Tedavi ile birinci yılda ALT normalleşme oranları	36
4.6. Tedavide interferon kullanılan olguların cevap oranları	36
4.7. Hastaların aldıkları tedaviler, takip süreleri, toplam tedavi maliyetleri ve aylık tedavi maliyetleri	38

1. GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, persistan vireminin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle global bir sağlık problemidir(1). Hepatit B virusu Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virustur(2).

HBV enfeksiyonu akut hepatit, kronik hepatit, dekompanse karaciğer sirozu ile hepatosellüler karsinom (HSK) gibi potansiyel komplikasyonları bulunan ve ölümlü sonuçlanabilen, ciddi bir hastalıktır(3). Dünya çapında yaklaşık 400 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu olduğu düşünülmekte ve HBV ilişkili kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar nedeniyle yılda 500 binden fazla insan hayatını kaybetmektedir(1).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, düşük vireminin olduğu inaktif taşıyıcılıktan, progresif kronik hepatite kadar çeşitlilik ve değişkenlik gösterir. HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı veya HSK ile ölüme neden olabilmekte ve karaciğer nakil vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır(4-6).

5 yıllık sürede kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde siroz gelişmektedir. Kompense sirozu olanların %15'i, dekompanse sirozu olanların %60'ından fazlası 5 yıllık sürede hayatını kaybetmektedir(1).

HBV'nin 8 genotipi (A-H) mevcuttur. Yapılan çalışmalarla, ülkemizde dominant olan genotipin, genotip D olduğu bilinmektedir. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur(7-9).

Tedavi kararı genellikle serum HBV DNA, alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyon derecesine ve fibrozisin evrelemesine göre verilmektedir(10-12).

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde temel hedef, viral replikasyonun uzun süre baskılanması ile, siroz gelişiminin, karaciğer yetmezliği ile giden hepatik dekompenzasyonun, hepatosellüler karsinomanın gelişiminin ve karaciğer nakil ihtiyacının azaltılmasıdır (13).

Kronik hepatit B (KHB) hastalarının tedavisinde, bağışıklık sistemini uyaran interferonlar ve viral replikasyonu baskılayan nükleoz(t)id analogları kullanılmaktadır(9). Tedavide hedeflenen amaçlar; HBV replikasyonunun baskılanması, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve yaşam süresinin uzamasıdır(9,14).

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde takip edilen, tedavi alan kronik hepatit B hastalarının tedavi sonrası uzun dönem sonuçlarının yıllara ve tedavi protokollerine göre dağılım yapılarak değerlendirilmesi ve olası iyi yanıt kriterlerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virusü

2.1.1.Tarihçe

Hipokrat, milattan önce 400'lü yıllarda sarılığın enfeksiyöz ajanlarla taşındığını tanımlamış(15). Salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Mac Callum, 1947 yılında enfeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamasını kullanmıştır(16).

HBV virüsü ilk kez, 1965 yılında Blumberg ve arkadaşları tarafından Avustralyalı bir yerlinin serumunda "Avustralya (Au) antijeni" olarak tanımlanmıştır. 1970 yılında Dane ve arkadaşları elektron mikroskopi incelenmesinde, HBV'nin kısmen saflaştırılmış üç değişik partikülüne rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip 42nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda kor antijeni ve DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır(17).

2.1.2. Virusun Yapısı

42 nm çapında, sferik biçimde, zarflı bir virüstür. Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alır, karaciğerde replike olur ve sadece insanları ve şempanzeleri enfekte eder. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Viral yüzey antijeni (HBsAg), çekirdek antijeni (HBcAg), enfektivite antijeni (HBeAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir (18-20).

2.1.3. Genomun Yapısı

HBV, genomunun sınırlı kodlama kapasitesini artırmak için kendine has transkripsiyonel ve translasyonel stratejilere sahiptir. HBV DNA genomu kısmen çift sarmallıdır ve sirküler yapıdadır(21). Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S,C,X,P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine(open reading frame: ORF)sahiptir. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Aynı ORF içinde birden

fazla başlangıç kodonu bulunur, böylece birbiriyle ilişkili birden fazla proteinin sentezi sağlanır(16,22,23).

Genomda bulunan S geni; yüzey proteinlerini, C geni; HBcAg ve HBeAg proteinlerini, P geni; DNA polimeraz ve revers transkriptaz aktivitesine sahip viral polimeraz enzimini, X geni; X proteinini kodlar (17,20,24).

2.1.4. Virusun Replikasyonu

HBV'nin replikasyon kapasitesi yüksektir ve günde $10^{11} - 10^{13}$ virüs salınır(25). Virüsün plazma yarı ömrü 4 saattir ve hepatosite girdikten sonra replikasyon 17 saat-1,5 gün kadar sürer(26). HBV replikasyonu sitopatik değildir ve hücrede belirgin morfolojik değişiklik yapmaz(27). Hepatosit dışında lenfositlerde de replike olduğu düşünülmektedir(28). Viral replikasyon pregenom olarak adlandırılan RNA aracısını kullanarak revers transkriptaz ile gerçekleşir. Virüsün hepatosite tutunması sonucunda hepatosit reseptörü ile pre S proteini etkileşir. Pre S1 proteinin 3-77. aminoasitleri viral enfektivite ile ilişkilidir. Membran füzyonu ile çekirdeğe taşınır ve çift sarmallı DNA oluşur. Çekirdekte RNA polimeraz II enzimi ile covalently closed circular deoxyribonucleic acid (ccc DNA) ile mRNA'lar sentezlenir, mRNA'lar sitoplazmaya taşınır ve viral proteinler sentezlenir. Viral genomik DNA viral revers transkriptaz ile sentezlenir(29,30).

HBV'nin dört major geni mevcuttur:

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

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

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

X geni: Transkripsiyonel transaktivatörler olarak görev yapan iki proteini sentezler(7,16,22).

2.1.5. HBV Genotipleri

Tüm genom dizisinde birbirlerinden %8'den fazla farklılık gösteren ve A'dan H'ye kadar adlandırılmış sekiz genotip vardır(25). Virüsün coğrafi dağılımı için genotipler daha iyi bir göstergedir. Genotip A; Kuzeybatı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'de (ABD) yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür(31). Genotip D; Afrika, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya'da, B ve C genotipleri ise Doğu Asya'da saptanmıştır(32). Genotip F, Güney Amerika'da saptanmış nadir bir genotiptir(33,34). Genotip G, 2000 yılı içinde tanımlanmış, ABD, Fransa, Almanya ve Meksika'da saptanmıştır(25). Genotip H, 2002 yılında, Orta ve Güney Amerika yerlilerinden izole edilmiştir(31). Ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır(35).

2.1.6. Mutant Viruslar

HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe, viral populasyonda mutant virüslerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Deneysel olarak HBV'nin mutasyon hızı, her enfeksiyon yılında 10000 bp için bir nükleotid olarak hesaplanmıştır. Bu mutasyon hızı diğer DNA virüslerinden 10-100 kez daha fazla olup, HBV'nin RNA aracısı kullanarak, revers transkripsiyonla replike olmasına bağlıdır(36). Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de; reverse transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile, bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır.

Genom üzerinde S, preC/C, X, P promotor ve enhancer de ortaya çıkan mutasyonlar; tek bir nokta mutasyon, bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi şeklindedir.

Aktif bağışık cevap varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant sürenin hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlar.

HBsAg ve anti HBs'nin birlikte pozitif olduğu vakalarda pre S1 veya pre S2 mutantları siktir. S bölgesindeki mutasyonlar bazı atipik profillere yol açar. Bunlar DNA pozitifliği, HBsAg pozitifliği, HBsAg ve antiHBs pozitifliği şeklinde görülebilir(37).

Güney Avrupa ve Asya'da ağır karaciğer hastalığı ve aktif viremi olan birçok hastada HBeAg'nin negatif olduğu görülmüştür. Bu hastalarda precore/core

geninde 1896. nükleotidin mutasyonu ile stop kodonu oluşmakta ve HBeAg translasyonu durmaktadır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir. “e-negatif” olarak adlandırılan bu varyant virüsler, fulminant hepatit ve ağır karaciğer hastalarında da tanımlanmıştır(38,39).

Tedavide nükleoz(t)id analoglarının kullanımı ilaçlara dirençli virüslerin seçilmesine neden olan Pol geninde mutasyona sebep olur. Bu da ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olur. Uzun süre lamivudin tedavisi alan hastalarda YMDD motifi incelendiğinde; metioninin valin veya izolösin ile yer değiştirdiği tespit edilmiştir. Tedavi süresi uzadıkça mutant viruslar seçilmekte ve popülasyona hakim hale geçmektedir(8,16,22,23,40).

HBx mutantları, antiHBc negatif yüksek düzeyde viremik hepatitliler, renal diyalize giren bireyler ve çok kan transfüzyonu yapılan hastalarda da gösterilmiştir(41).

2.2.HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

2.2.1. Bulaşma Yolları

Akut ve kronik enfeksiyonu geçirmekte olan hastaların kan ve vücut sıvıları bulaşmada rol alır. Fekal-oral bulaş yoktur. Enfekte kanın hasarlanmış mukozoya temas etmesiyle oral yolla bulaşma mümkün olabilir. Bütünlüğü bozulmuş deri ve göz de virüs bulaşmasında rol alır(42,43).

Perkütan bulaşma: Hemodiyaliz hastaları, çok sayıda kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu kullanıcıları, dövme yaptırılanlar ve meslek grubu olarak, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Ayrıca kanla bulaşabildiği için jilet, havlu, traş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri ortak kullanımı da bu şekilde bulaşmaya neden olabilir.

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virus varlığı gösterilmiştir. Tükürük ve semen gibi salgılar dışında virus yoğunluğu çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamaz(44,45).

Cinsel temasla bulaşma: HBV'nin en riskli seksüel bulaşma yolu homoseksüeller arası cinsel temastır. Rektal mukozada oluşan mikro travmalara bağlı

olarak enfekte kan veya enfekte semen teması riski artırır. Semen, vajinal sıvılarda virus izole edilir. Genital sekresyonlar kandan daha az konsantrasyonlarda virus içermelerine rağmen heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri tehlike altında olabilmektedir. Çoklu heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk artmaktadır. HBV enfeksiyonu diğer bir venereal hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır(46).

Perinatal bulaşma: Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçişi sırasında anne kanının yutulması, sezaryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetus dolaşımına karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğe bulaştırma olasılığı %40-50'dir. Bu oran HBe Ag pozitif annede daha yüksektir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur, enfeksiyon bunlarda %90 oranında kronikleşir. İntrauterin bulaşma oranı ise nadirdir (%5-10). Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir, ama bu bulaş anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz(42,47,48).

Diğer bulaşma yolları: Aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında da HBV bulaşmaktadır. Özellikle HBV taşıyıcılarının aile bireylerinde saptanan ve diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı olgularda ortak yaşam koşullarının bulaşmaya neden olduğu düşünülmektedir(49,50). Bu horizontal bulaşma yolu, özellikle 7-14 yaş grubunda görülen seroprevalans artışından sorumlu tutulmaktadır. HBV ile enfekte kişinin deri çizikleri ve diğer lezyonlarından, ya da tükürük ve idrardan bulaşma olduğu düşünülmektedir(51).

2.2.2. Ülkemizde HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Orta endemisite ülkeleri arasında yer alan ülkemizde HBsAg pozitifliği %1-14,3 arasında bildirilmiştir. İstanbul ve İzmir gibi batı illerinde %3-4.5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği bildirilirken; Diyarbakır, Elazığ, Van gibi doğu illerinde %8-14,3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir(52-54).

Sağlık çalışanları, ülkemizde risk grupları içinde HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı gruptur. Sağlık çalışanlarında HBsAg pozitifliği %1,9-15,6, anti HBs

pozitifliği %11,4-56'dır. Çalışmaların bazılarında sağlık çalışanları ile kontrol grubu arasında HBsAg pozitifliği açısından anlamlı fark bulunurken bazılarında anlamlı fark bulunmamıştır. Sağlık çalışanları yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır. WHO 1992' de HBV'yi meslek hastalığı etkeni kabul etmiştir(44,45).

2.3. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik

2.3.1. Akut Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik

HBV ile karşılaştıktan sonra 1-4 aylık inkübasyon periyodu mevcuttur(55). Serumda HBsAg'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra hepatit bulguları ortaya çıkar. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir gösterir. Alkolik karaciğer hastalığı varlığında ve hepatit D (HDV) koinfeksiyonu varlığında klinik daha ağır seyredir. Hastalık çocuklar ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyredir. Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Grip benzeri semptomlar, halsizlik, yorgunluk tipik semptomlar olup bunu iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı takip eder. Semptomatik hepatit B, hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. HBV ile enfekte olmuş erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit belirtileri ortaya çıkmaktadır(43,56). Sarılıkla seyreden olgularda idrar renginde koyulaşma, skleralarda ve ciltte sararma gibi hiperbilirubinemi bulguları vardır. Nadiren fulminan seyreden enfeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir. Fulminan hepatitte mortalite %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar(57).

Sklera, mukoza ve deride ikter, sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, splenomegali fizik muayenede tespit edilebilir. Arka servikal lenfadenopati, geçici jinekomasti olabilir. Erişkinler genellikle 4-6 haftada iyileşir(43).

Akut fazda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) değerleri 1000-2000IU/L aralığına yükselir, tipik olarak ALT değeri AST değerinden daha yüksektir. Anikterik hepatit olgularında serum bilirubin değerleri normal sınırlarda olabilir. Protrombin zamanı (PT) prognozu belilemede en iyi indikatördür. Yüksek PT değerleri fulminan hepatiti işaret eder(58). İyileşen hastalarda, 1-4 ayda ALT ve AST değerleri normal sınırlara geriler. ALT değerinin 6 aydan daha uzun

süre yüksek seyretmesi kronik hepatit gelişimine işaret eder. Akut fazda, kor antijene karşı IgM oluşmaya başlar, daha sonra anti HBcIgG oluşur. Bu dönemde, viral replikasyonun da göstergesi olan HBs antijenemisi ve HBV DNA pozitifliği de tespit edilebilir.

Çoğu erişkin, akut dönem sonrası iyileşirken, erişkinlerin %5'inde, küçük çocukların %10-25'inde ve infantların %80-90'ında kronikleşme görülür(59).

İkterik olgularda total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir. Çoğu hastada 10 mg/dL'ı geçmez. Akut viral hepatit B'nin tanısı serolojik olarak konur. Virüs ile temastan yaklaşık 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur. 3 aydan daha uzun süre serumda tespit edilmesi, kronik hepatit B enfeksiyonu gelişebileceğini gösterir(60-62). Genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra HBsAg kaybolduktan sonra antiHBs ortaya çıkar. İyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Anti HBs ile birlikte antiHBcIgG pozitifliği doğal immunitiyi, sadece anti HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. Anti HBcIgM ve IgG, semptomların başlamasıyla ortaya çıkar ve IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin kaybolup antiHBs gelişinceye kadar gelişen pencere döneminde antiHBcIgM varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli işarettir. Sebati etmesi hastalığın kronikleşeceğini işaretidir(61,62). HBeAg, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir ve viral replikasyonun devam ettiğini ve enfektiviteyi gösterir. 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğini belirtisidir. AntiHBe nispeten düşük enfektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğini güçlü bir göstergesidir.

HBV DNA viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir ve serum transaminaz seviyesi ile koreledir(43,56,60)

2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Tanı

Kronik HBV enfeksiyonunda semptomlar, hastalığın varlığının hissedilemeyeceği kadar hafif olabileceği gibi, düşünlüğe sebep olabilen, hatta hayatı tehdit edebilen geniş bir yelpazeye sahiptir(63,64). İnaktif hepatit B taşıyıcılarında, hafif ve orta seviyede hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda genellikle her hangi bir semptom yoktur. Hafif ve orta seviyede enfeksiyonu olan hastalarda bazen halsizlik ve nadiren de sağ üst kadranda rahatsızlık ve doluluk hissi

olabilir. Daha ciddi ve ilerlemiş vakalarda belirgin halsizlik ve sarılık olabileceken, kompanse sirozu olan hastalarda bile belirgin bir semptom olmayabilir. Dekompense siroza, halsizlik, sarılık, kas erimesi, asit, ödem, koagülopatiye bağlı morarmalar, gastrointestinal kanamalar ve hepatik ensefalopati eşlik edebilir. Kutanöz vaskülit, artrit, glomerülonefrit ve jeneralize vaskülit gibi immün komplekse bağlı komplikasyonlar gelişebilir(65).

6 aydan daha uzun süre, serumda HBsAg pozitifliği mevcuttur ve serumda antiHBs antikoru saptanamaz. Erişkinlerde, akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski yaklaşık %5 civarındadır. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistem arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğum sırasında enfeksiyon gelişen bebeklerde kronikleşme riski %80-90 oranındayken, 6 yaşın altında enfekte olanlarda %53, erişkinlerde %5-10 civarındadır. Hemodiyalize giren hastalarda, organ transplant alıcılarında ve kemoterapi hastalarında kronik enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Karaciğer biyopsisinde normal histolojik yapı ya da portal alanda minimal mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Bu özellikteki kronik enfeksiyonlar, kronik persistan hepatit olarak adlandırılır. Olguların %25'inde ise orta ve ileri derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside "piecemeal" nekrozu, lobüler inflamasyon ve asidofilik "Councilman inklüzyon cisimcikleri" görülür. Böyle olgularda kronik aktif hepatit olarak adlandırılır. Kronik aktif hepatit değişen sürelerde siroza ilerleyebilir. Siroz gelişiminden sonra 5 yıl sağkalım oranı %50 olarak bildirilmektedir(56). HBeAg'ni negatifleştirirken antiHBe'nin pozitif olması viral replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak, mutant suşların sebep olduğu kronik HBV enfeksiyonunda, antiHBe pozitif olmasına rağmen HBV DNA pozitif olmaya devam eder. Sağlıklı taşıyıcı olarak adlandırılan, normal aminotransferazlara ve normal karaciğer histolojisine sahip olan grubun prognozu daha iyidir. Bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. Aktif viral replikasyonu olmayan bu grupta, karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olup, HBsAg %15 gibi oranlarda spontan olarak kaybolabilir(66).

2.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunun Seyri

Kronik HBV enfeksiyonunun seyri dört evreye ayrılabilir. 1.ve 2. evre replikatif faz olarak adlandırılır ve viral replikasyonun gerçekleştiği dönemdir. 3. ve 4. evreler

integratif faz olarak adlandırılır, konak genomu içine viral genomun integrasyonu ile karakterizedir.

Birinci evre: HBV enfeksiyonuna karşı bir immüntolerans söz konusudur. Enfeksiyonu erken çocukluk döneminde horizontal ve vertikal yolla alanlarda belirgin olarak görülmektedir. Erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi 2-4 hafta sürerken, çocuklarda ve yenidoğanlarda immun toleran durum 10 yıllarca sürebilir. Bu hastalarda vireminin yüksek olması nedeniyle hastalığın bulaştırıcılığı da yüksektir. Evre 1'de karaciğer enflamasyonu minimal ve siroza progresyon nadirdir (5,67).

İkinci evre: İmmünolojik yanıt dönemidir. İnflamatuar yanıt ile hücre harabiyeti bu dönemde gelişir. Sağlıklı erişkindeki akut hepatit tablosu bu döneme örnektir. İnfekte hücre ölümü ile birlikte HBV DNA düzeyi düşer, klinik olarak sarılık tablosu görülür. Kronik olgularda bu dönem 10 yıl ve daha fazla süre sürebilir(57).

Kronik enflamasyonu devam eden olgular sirozla sonlanabilir. Yüksek veya dalgalı AST, ALT düzeyleri, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu nedeniyle immüntoleran faza oranla daha hızlı fibrozise progrese olabilir. Spontan HBeAg kaybı oranı da artmıştır(5,67).

Üçüncü evre: Viral replikasyonun baskılandığı, inaktif HBsAg taşıyıcılığının olduğu dönemdir. HBeAg negatif, antiHBe pozitif, ALT normal ve HBV DNA negatif veya düşük düzeyde pozitiftir. Bazı vakalarda HBsAg pozitif kalmasına rağmen virus replikasyonu durmuştur. Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite azalmıştır. Bu hastaların bazılarında HBsAg de negatifleşir, kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg negatifleşme oranı yılda %0,5-2'dir(14,68,69).

Dördüncü evre: Bu evre, serumda saptanabilir HBV DNA, antiHBe pozitifliği ve devam eden nekroinflamasyonla seyreder. AntiHBe pozitif veya mutant HBV olarak da isimlendirilebilen bu dönem, inaktif HBsAg taşıyıcılarının reaktivasyonu veya HBeAg pozitif kronik hepatit B'den HBeAg negatif kronik hepatit B oluşumuyla gerçekleşmektedir. HBeAg serokonversiyonuna rağmen, HBeAg eksprese edemeyen HBV varyantlarının seçilmesiyle %10-30 olguda HBV DNA düzeylerinde yükselme ve karaciğer hastalığında artış görülür. HBeAg negatif kronik hepatitlerde HBsAg kaybı ve antiHBs oluşma olasılığı düşüktür(68-70). HBeAg

pozitif hastalar ile birlikte değerlendirildiklerinde bu evredeki hastaların HBV DNA düzeyleri daha düşük seyrederek ve aminotransferazlarda dalgalanma gözlenir. Dördüncü evredeki hastaların yaklaşık %30'unda başvuru sırasında normal ALT seviyeleri olabilir, bu nedenle İnaktif HBsAg taşıyıcılarından ayırımının yapılması gerekir(14,71).

Beşinci evre: HBsAg'nin negatifleştiği ve antiHBs antikorlarının ortaya çıktığı dönemdir. İmmün dönem olarak da adlandırılır. HBV ile enfekte olan kişilerde bu dönemlerin gelişmesi bazı etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immünoşüpresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler enfeksiyonun seyrini etkiler. Buna bağlı olarak da HBV enfeksiyonunun farklı klinik tabloları görülür(57).

Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz: Aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile sıkı ilişkilidir. Kronik enfekte olguların yarısında aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferazları yüksek düzeydedir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içinde siroz gelişir. Kronik enfekte olguların her yıl %7-20'sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBeAg negatifleşmesi karaciğer hastalığının alevlenmesi ile birliktedir. HBsAg'nin spontan kaybı ise daha nadir görülür. HBsAg'nin negatifleşmesine karşın bu hastalar ömür boyu enfekte kalırlar(72).

Kronik hepatit B'nin doğal seyrini, siroz ve HSK'ya progresyonunu etkileyen faktörler, enfeksiyonun alındığı yaş, enfeksiyonun süresi, erkek olma, alkol tüketimi, HDV ve HCV enfeksiyonu birlikteliği, CD4 sayısının 200hc/ml'den az olması, fibrosizin evresi, HBV genotipleri ve konak faktörleridir.

Hepatosellüler kanser: Tüm dünyada her yıl 500000 kişi HSK nedeniyle ölmektedir. HBV enfeksiyonu, HSK gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HBV ile kronik enfekte kişilerde yaşam boyunca HSK gelişme riski %10-25'tir ve enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 30-50 yıl sonra gelişmektedir(24). Hastaların çoğunda HSK kapsüllü tek bir tümör halinde başlar. HSK periyodik olarak alfa fetoprotein (AFP) ve ultrason (USG) taraması ile erken dönemde saptanabilir. Her ne kadar US'nin duyarlılığı yüksekse de yalancı pozitiflik oranı da yüksektir. AFP'nin duyarlılığı düşük (%50-70) ancak, özgüllüğü yüksektir (>%90). Yaklaşık 2-12 ay sürede tümör iki katına ulaşır. Bu sebeple 6 ayda bir düzenli taramalar önerilmektedir. 45 yaş üzerinde olan erkekler, sirozlular, HSK aile

öyküsü olanlar, enfeksiyonu perinatal veya çocukluk döneminde almış olanlarda HSK gelişme riski daha yüksektir. Kronik hepatit B'li hastalarda yıllık HSK gelişme riski %0,2, HBV ilişkili sirozda ise bu oran %2-3'dür(68,70).

2.4. Kronik HBV Enfeksiyonunun Tedavisi

Kronik hepatit B'de tedavinin amacı, HBV replikasyonunu baskılayarak, hatta mümkünse eradike edilerek, klinik ve histolojik progresyonun azaltılmaya çalışılmasıdır(73). HBeAg pozitif hastalarda antiHBe serokonversiyonu gelişmesi potansiyel olarak tedavinin sonlandırılabilceği noktadır(74-77). HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda antiHBe serokonversiyonu oluşmaz ve tedaviyle uzamış cevap beklentisi düşer, bu yüzden uzun dönem baskılama tedavisi önerilir(78,79).

Serum HBV DNA düzeyi 10^5 ve 10^6 kopya/ml'den büyük ya da eşit olan, genellikle ALT seviyesi yüksek olan ve histolojik olarak karaciğer hasarı bulguları olan hastalar tedavi almaya adaydırlar(80-84). Başarılı tedavi ile kronik HBV enfeksiyonundan inaktif taşıyıcı duruma geçilir. İnaktif taşıyıcıların (HBsAg pozitif, HBeAg negatif, aminotransferaz düzeyleri normal, biyopside minimal ya da nekroinflamatuvar aktivite olmaması) günümüz ilaçları ile tedavi endikasyonları yoktur. Dekompanse kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar interferon tedavisi alamazken, nükleoz(t)id analogları ile tedaviden yarar görebilirler. Biyokimyasal yanıt serum aminotransferazlarının normalleşmesidir. Virolojik cevap HBV DNA'nın ölçülemez seviyeye düşmesidir. Tedavi sonrası birinci yılda HBV DNA negatifliğinin devam etmesi, kalıcı virolojik yanıt olarak adlandırılır(83).

2.4.1. Interferon

İlk olarak 1950'li yılların sonunda antiviral olarak kullanıma girmiş. Interferon (IFN)'un lenfositler tarafından üretilen IFN- α 'da dahil olmak üzere multiple doğal formu bulunmaktadır. Konağın akut veya kronik enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında rol alırlar. IFN'un etkisi daha çok immünmodulatördür ancak HBV üstüne sınırlı direk antiviral etkinliği vardır(85). INF- α viral replikasyonu baskılar, viral komponentlerin niteliğini bozar, T hücre gelişimini ve interlökin yapımını indükler, doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik hücrelerin litik aktivitesini düzenler, majör histokompatibilite antijenlerinin eksprese edilmesini

artırır ve pro-inflamatuar hücrelerin üretilmesini modüle eder. 1980'li yıllardan bu yana IFN- α (standart interferon) HBV enfeksiyonlarında kullanılmakta, 1990'lı yılların başında kullanım lisansı alındıktan sonra HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinin başlıca ilacı olmuştur. HBeAg pozitif hastalarda standart INF tedavisi ile %25-40 hastada HBeAg serokonversiyonu oluşabilmektedir (86-92). Cevap hastaların çoğunda uzun süreli iken %10-20 hastada reaktivasyon olur(86,93,94). HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlarında uzamış cevap daha düşük, tedaviden 12 ay sonra %10-47 hastada uzamış cevap görülür(80,95-98). Hastaların uzun dönem takibi ile yapılan çalışmalarda, standart IFN tedavisine yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere oranla hepatik dekompenzasyon ve HSK insidansında azalma saptanmıştır(99).

PEG molekülünün eklenmesi ile IFN'nun yarı ömrü belirgin olarak uzamış ve bu sayede haftada 1 dozluk tedavi verilebilmesi mümkün olmuş. HBV tedavisinde iki farklı PEG-INF tedavisi kullanılmış, geniş ve dallı 40-kDa PEG-INF α 2a ve küçük lineer 12-kDa PEG-INF α 2b. PEG-INF α 2a'nın yarı ömrü daha uzundur (yaklaşık 80 saat), karaciğerde katabolize olur. Daha küçük bir molekül olan PEG-INF α 2b'nin daha kısa bir yarı ömrü vardır (yaklaşık 40 saat). Her iki ilaç da kronik HCV tedavisi amacıyla bulunmuşlardır, standart IFN'larla karşılaştırıldıklarında benzer yan etkilere ve daha yüksek oranda uzamış cevaba ulaştıkları saptanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonunda optimal PEG-INF tedavi süresi henüz tam ortaya konamamıştır.

PEG-INF'ların, INF'un indüklediği bir hepatite yol açabileceği için ilerlemiş siroz olgularında kullanılmaları kontrendikedir. Diğer kontrendikasyonları, ciddi psikiyatrik komorbidite, ciddi kalp hastalığı ve otoimmün hepatittir(99).

PEG-INF tedavisinde sıklıkla yan etkiler oluşur. Grip benzeri semptomlar, sitopeni ve psikiyatrik yan etkiler sıklıkla görülür ancak nadiren tedavinin sonlandırılması gerekir(100,101). INF ile karşılaştırıldığında nükleoz(t)id analogları çok daha iyi tolere edilir. Hepatit alevlenmelerine sebep olabileceği için ilerlemiş fibrozda ve sirozda kullanılmaz. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda PEG-INF yalnızca kompanse karaciğer hastalığı olanlarda kullanılabilir(99).

2.4.2. Lamivudin

1998 yılında kullanıma giren ilk oral antiviraldir. İnterferon ile karşılaştırıldığında, kalıcı viral yanıt oranı, HBeAg pozitif (%50-80) ve HBeAg

negatif (%20-25) hastalarda interferonlara nazaran daha düşük bulunmuştur(70,102). HBeAg pozitif olan hastalarda tedaviye HBeAg serokonversiyonu oluşana kadar devam edilir. Kalıcı viral yanıtı artırmak için serokonversiyon sonrası 6 ay daha tedaviye devam edilebilir(3,70). Ek olarak, ilerlemiş fibrozisi olan hastaların lamivudin ile tedavisi ile hastalığın progresyonu azalır ve HSK insidansında azalma görülür(103). HBeAg negatif olan hastaların tedavi süreleri belirsizdir, HBV DNA düzeyleri negatif bile olsa tedavi kesildikten hemen sonra relaps gelişebilir.

Oral ajanların çoğunda olduğu gibi, tedavinin uzaması antiviral direnç gelişimine zemin hazırlar. Lamivudin tedavisinde yılda %20 oranında direnç gelişirken, 4-5 yıllık tedavi sonrası bu oran %65-70'lere kadar yükselir. Sonuç olarak lamivudin, kronik hepatit B tedavisinde ilk olarak tercih edilecek bir ajan olarak düşünülmemektedir.

Lamivudin tedavisi ile YMDD mutasyonu gelişen hastalar adefovir veya entekavir tedavisine geçtiler. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalar ile adefovir gibi bir nükleotid ajanın eklenmesiyle adefovir direncinin önüne geçilebileceği gösterilmiştir. Ek olarak, adefovir direnci geliştiğinde tedaviye lamivudin eklenerek hastalar tedavi edilebilmektedir ve günümüzde yaklaşım bu yöndedir(3,70, 104)

2.4.3. Adefovir Dipivoksil

Adefovir dipivoksil, 2002 yılında FDA tarafınca kronik HBV enfeksiyonlarında kullanılmak üzere onay verilmiş ikinci oral antiviral ajandır. HBeAg pozitif hastalarda, bir yıllık tedavi sonunda, %12 hastada HBeAg serokonversiyonu, %21 hastada HBV DNA negatifleşmesi ve %53 hastada histolojik düzelme sağlar(105). Lamivudine benzer şekilde, HBeAg pozitif hastalarda tedavinin sonlandırılması HBeAg serokonversiyonu ile olur. Serokonversiyon oluştuğunda, uzamış yanıt %91 hastada görülür(3,70).

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların 1 yıllık adefovir tedavisi sonrası ölçülemeyen HBV DNA düzeylerine ulaşmaları %51 oranında olmaktadır, bu hastalar daha sonra uzun dönem tedavi almak durumunda kalmışlardır(106). 5 yıla kadar olan adefovir tedavisi ile histolojik düzelme, ALT normalleşmesi ve viral süpresyon gösterilmiş. Ancak, uzayan tedavi süresinde en önemli problem direnç gelişimi, yıllara göre değerlendirildiğinde adefovir kullanan hastalarda gelişen direnç, birinci yılda %0, ikinci yılda %3, dördüncü yılda %18 ve

beşinci yılda %29 olarak tespit edilmiş. Bununla birlikte, adefovir tedavisinin 48'nci haftasında yüksek viral yükü olan hastalarda muhtemel bir direncin ortaya çıkabileceği düşünülmelidir(107).

2.4.4. Entekavir

Entekavir, lamivudinden daha potent bir nükleozid analogudur. HBeAg pozitif hastalarda, 0,5 mg/gün dozunda kullanıldığında, 6,98 log₁₀ kopya/ml'lik bir HBV DNA azalmasına neden olur. Lamivudin ile karşılaştırıldığında, histolojik iyileşmede artış (%72'ye karşı %62), ALT normalleşmesi (%78'e karşı %70) ve HBV DNA düzeyinin 400 kopya/ml altına düşürülmesi (%69'a karşı %38) açısından değerlendirildiğinde daha başarılı bulunmuş(108). Bir yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında, lamivudin ile benzer bulunmuş. Ek olarak, HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında entekavir ve lamivudin karşılaştırıldığında, entekavir tedavisi ile daha iyi histolojik iyileşme oranları (%70'e karşı %61) ve viral süpresyonun daha başarılı olduğu (%91'e karşı %73) gösterilmiş(109).

Naiv hastalarda 5 yıllık entekavir tedavisi sonunda entekavir direnç oranı düşüktür (%1,2). Bununla birlikte, lamivudin kullanmış ve refrakter olan hastalarda kümülatif entekavir direnci gelişme ihtimali 5 yıllık tedavi için sırasıyla, birinci yılda %6, ikinci yılda %15, üçüncü yılda %36, dördüncü yılda %46 ve beşinci yılda %51 olarak öngörülmüştür(110).

2.4.5. Telbivudin

Telbivudin potent bir HBV DNA polimeraz inhibitörü olan nükleozid analogudur. Randomize bir faz 3 çalışması olan GLOBE çalışmasıyla, birinci ve ikinci tedavi yıllarında, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda telbivudinin lamivudine üstün olduğu tespit edilmiştir(111,112). Bir yıllık tedavi sonunda, HBeAg serokonversiyon oranı %22 ve HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA'nın 300 kopya/ml altına süpresyon oranı %60'tır(113).

Bir yıllık ve iki yıllık tedavi sonrası, telbivudin direnci, HBeAg pozitif hastalarda %4,4 ve %21,6, HBeAg negatif hastalarda %2,7 ve %8,6 olarak rapor edilmiş(112). Bununla birlikte, tedavinin 24ncü haftasında HBV DNA süpresyonu

sağlanan hastalarda, HBeAg serokonversiyonunda, ALT normalizasyonunda ve daha önemlisi antiviral direnç oranlarında daha iyi oranlar saptanmış(114).

Yirmidördüncü haftada erken virolojik yanıt açısından telbivudin ve adefovir karşılaştırıldığında, ilk olarak telbivudin kullanılması veya adefovir tedavisi sonrası telbivudine geçilmesinden bağımsız olarak telbivudin daha başarılı bulunmuş. Erken virolojik yanıt oluşan hastalarda daha iyi HBeAg serokonversiyonu, ALT normalizasyonu ve viral supresyon sağlanmış(115).

2.4.6. Tenofovir

Tenofovir yapı olarak adefovire benzeyen ve kronik hepatit B tedavisinde 2008 yılında kullanımı onaylanan bir ilaçtır. HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının tedavisin 48nci haftasında adefovir ile karşılaştırıldığında, 400 kopya/ml altında HBV DNA olarak tanımlanan viral supresyonda (%76'ya karşı %13), histolojik düzelmede (%67'ye karşı %12) ve HBsAg kaybında (%3,2'ye karşı %0) daha potenttir(116).

HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının değerlendirildiği bir faz 3 çalışmasında, adefovir ile karşılaştırıldığında, viral supresyonda (%93'e karşı %63), inflamatuvar skor iyileşmesi ve viral supresyonda (%71'e karşı %49) daha başarılı bulunmuştur(117). Yakın zamanda elde edilen verilerle, 72 hafta tenofovir tedavisi altında olan hastalarda HBV DNA'nın 400 kopya/ml altına düşme oranı %98 olarak tespit edilmiş ve tam HBV DNA baskılanması olmayan hastalar tedaviye 24 hafta daha devam etkilerinde %94 hastanın HBV DNA düzeyleri negatifleşmiştir(117). Adefovir ve tenofovir iyi tolere edilen ilaçlardır ve renal toksisiteye sebep olduklarının gösteren güçlü deliller yoktur, tenofovire direnç henüz saptanmamıştır.

2.4.7. Emtricitabin

Yapı olarak lamivudine benzeyen, insan immün yetmezlik virüs hastalığının tedavisinde kullanım lisansı bulunan bir nükleozid analogudur. HBV enfeksiyonuna karşı aktivite gösterir ve lamivudine direnç sağlayan mutasyon (M204V/I±L180M) emtricitabine'e karşı dirence sebep olur. 48 hafta tedavi verilerek yapılan bir çalışmada emtricitabine, fibrozis ve inflamasyon açısından karşılaştırıldığında plaseboya göre daha başarılı (%62'ye karşı %25) bulunmuş. 1 yıllık tedavi sonunda %9 hastada, 2 yıllık tedavi sonunda %13 hastada direnç gelişmiştir(118,119).

Lamivudin ile çapraz dirence sahip olması, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde monoterapi olarak kullanımını sınırlamıştır. Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde tenofovir ile kombinasyon açısından iyi bir adaydır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 30.06.2009-31.12.2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalında yürütüldü. Klinikte tedavi almış ve almakta olan kronik hepatit B hastalarının çalışmaya alınması, yıllara göre gruplandırılarak dağılım yapılması planlanılarak fakültemiz etik kurulundan 30.06.2009 tarih ve 64 sayılı karar ile onay alındı.

Hasta dosyalarından çalışmaya uygun 108 hasta saptandı. Hastaların dosyalarından ve hastane elektronik ortamından elde edilen telefon numaraları aranarak 86 hastaya ulaşıldı. 17 hastaya, elde edilen telefon numaraları ile ulaşılamadı. 26 hasta çalışmaya katılmak istemedi. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde daha önce tedavi alan, şu anda tedavisine devam etmeyen ve şu anda tedavi alan 60 kronik hepatit B hastası ile görüşülerek çalışmaya alındı.

Hastaların dosyalarından, bilinen hastalık süresi, hastanın demografik bilgileri, AST, ALT, HBV DNA, ayrıntılı hepatit işaretleri ve anti HIV, karın ultrasonografisi (USG), alfa fetoprotein (AFP), başlangıçtaki karaciğer biyopsi bulguları, tam kan sayımı (CBC), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), geniş biyokimya, hepatosellüler kanser ile ilgili aile öyküsü verileri toplandı.

Hastane dosyalarından veya kliniğimizde düzenlenen takip dosyalarından elde edilen telefon numaraları aranarak, son durumlarının belirlenmesi amacıyla hastalar kontrole çağırıldı. Ulaşılan hastalarda, ayrıntılı fizik muayene yapıldı, AST, ALT, HBV DNA, ayrıntılı hepatit işaretleri ve anti HIV, karın USG, AFP, eritrosit sedimentasyon hızı, CBC, PT, aPTT, geniş biyokimya çalışıldı.

HBeAg pozitif olan hastalar, interferon tedavisi alan ancak tedavi sonrası bir yılı doldurmayanlar ve antiviral tedavi alan hasta gruplarında tedavinin henüz ilk yılını doldurmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için çağrılan hastaların son tetkikleri ve dosyasındaki bilgilerden, kronik hepatit B için günümüze dek aldığı interferon, antiviral tedaviler, tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, tedavi süreleri, tek başına verilen tedaviler ve kombine tedaviler bilgisayar ortamındaki formlara kaydedildi. Antiviral tedavi alan hastaların

altıncı ay, birinci yıl, ikinci yıl, üçüncü yıl ve dördüncü yıl HBV DNA ve ALT değerleri değerlendirilerek tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt, farklı tedavilere verilen virolojik ve biyokimyasal yanıt değerlendirildi. Tedaviler başarı oranı açısından birbirleri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldı.

Çalışmamızda değerlendirilen 60 hastanın aldıkları ilaçların toplam maliyetleri ve aylık maliyetleri Mart 2011 tarihindeki ilaç fiyatları kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için sayı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi.

4. BULGULAR

Hastaların 41'i (%68.3) erkek 19'u (%31.7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43.33 ± 9.98 olup 22 ila 68 yıl arasında değişmekteydi.

Hastaların bilinen hastalık süresi ortalaması 9.42 ± 5.39 yıl olup, 2 ila 26 yıl arasında değişmekteydi. Ailesinde HSK öyküsü olan 3 (%5) hasta mevcuttu.

Hastaların tedavileri boyunca kullandıkları ilaçlar içinde ilk üç sırayı adefovir (%50.0), lamivudin (%35.0), Klasik INF (%31.7) aldığı saptandı. Hastaların tedavileri boyunca aldıkları ilaç tedavilerinin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların izlem periyodu boyunca aldıkları ilaçların dağılımı.

İlaçlar	N	%
Klasik INF	19	31.7
Pegile INF alfa 2a	14	23.3
Pegile INF alfa 2b	5	8.3
Lamivudin	21	35.0
Adefovir	30	50.0
Entekavir	16	26.7
Tenofovir	15	25.0

Hastaların ilk tedavi protokolleri içinde ilk üç sırayı Pegile INF alfa 2a (%23.3), Klasik INF + Lamivudin (%18.3) ile Klasik INF (%13.3) ve Adefovir (%13.3) almaktadır. Hastaların ilk tedavi protokollerinin dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların ilk tedavi protokollerinin dağılımı.

Tedavi protokolleri	N	%
Klasik INF	8	13.3
Klasik INF + Lamivudin	11	18.3
Pegile INF alfa 2a	14	23.3
Pegile INF alfa 2b	5	8.3
Lamivudin	5	8.3
Adefovir	8	13.3
Entekavir	3	5.0
Tenofovir	5	8.3
Adefovir + Lamivudin	1	1.7
Toplam	60	100.0

Toplam 8 hastaya birincil tedavi olarak klasik interferon tedavisi başlanmış. 6 hastada (%75) tedavi ile HBV DNA düzeylerinde azalma saptanırken, 4 (%50) hastada virolojik yanıt, 2 (%25) hastada kalıcı virolojik yanıt oluşmuş. Kalıcı virolojik yanıt gelişen 2 hastadan birinde ve toplam 8 hastalık grup olan birincil tedavi olarak klasik interferon tedavisi alan hastaların yalnız 1'inde (%12) HBsAg serokonversiyonu gelişmiş. Virolojik yanıt gelişen 6 hastanın 3'ünde (%50) nüks olduğu için tekrar tedavi verilmek zorunda kalınmış. 8 hastadan oluşan birincil tedavi olarak 6 ay boyunca klasik interferon kullanan grubun 4'ünde (%50) tedaviye yanıt yok, 3'ünde (%37) nüks gelişmesi nedeniyle hastaların 7'sinde (%88) tekrar tedavi verilmek zorunda kalınmış.

Birincil tedavi olarak klasik interferon başlanan ve tedaviye yanıtızsızlık ya da nüks nedeniyle tekrar tedavi verilmek durumunda kalınan 7 (%88) hastanın 3'üne (%43) ikincil tedavi olarak lamivudin, 3'üne (%43) adefovir dipivoksil başlanmış. 1 hastaya (%14) geri ödeme güçlükleri nedeniyle tedavi başlanamamış.

İkincil tedavi olarak lamivudin tedavisi başlanan 3 hastanın 2'sinde (%66) lamivudin tedavisi virolojik yanıt varken kesilmiş, daha sonra tedavi almıyorken nüks gelişmesi nedeniyle üçüncül tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine geçilmiş ve 1 hasta adefovir dipivoksil tedavisine devam ediyor, diğer hastanın adefovir dipivoksil tedavisi 5'inci yılda kesilmiş. İkincil tedavi olarak lamivudin

tedavisi başlanan 1 hastada (%33) lamivudine virolojik yanıt alınmış ancak tedavi altında breakthrough gelişmesi nedeniyle adefovir dipivoksil tedavisine geçilmiş, adefovir dipivoksil altında breakthrough oluşan hastanın tedavisi tenofovir olarak değiştirilmiş, virolojik yanıt alınmış, hasta tedaviye devam ediyor.

Klasik interferon sonrası ikincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine geçilen 3 hastanın 2'sinde (%66) virolojik yanıt gelişmediği için entekavir 1 mg tedavisine geçilmiş, her ikisinde de (%100) virolojik yanıt gelişmiş ve tedaviye devam ediliyor. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine geçilen 1 hastada (%33) virolojik yanıt alınmış, 5 yıl tedavisine devam eden hastanın tedavisi 5'inci yılda tarafımızca kesilmiş.

Toplam 11 hastaya birincil tedavi olarak klasik interferon ile birlikte lamivudin tedavisi başlanmış. 8 hastada (%73) tedaviye yanıt saptanırken, 6 (%55) hastada virolojik yanıt, 2 (%18) hastada kalıcı virolojik yanıt oluşmuş. Kalıcı virolojik yanıt gelişen 2 hastadan 1'inde ve toplam 11 hastalık grup olan birincil tedavi olarak klasik interferon ile birlikte lamivudin tedavisi alan hastaların yalnız 1'inde (%9) HBsAg serokonversiyonu gelişmiş. Virolojik yanıt gelişen 8 hastanın 6'sında (%75) nüks olduğu için tekrar tedavi verilmek zorunda kalınmış. 11 hastalık birincil tedavi olarak 6 ay boyunca klasik interferon ile birlikte lamivudin kullanan hastanın 3'ünde (%27) tedaviye yanıt yok, 6'sında (%55) nüks gelişmesi nedeniyle hastaların 9'una (%81) tekrar tedavi verilmek zorunda kalınmış.

Birincil tedavi olarak klasik interferon ile birlikte lamivudin başlanan ve tedaviye yanıtsızlık ya da nüks nedeniyle tekrar tedavi verilmek durumunda kalınan 9 (%81) hastanın 3'üne (%27) ikincil tedavi olarak lamivudin, 6'sına (%55) adefovir dipivoksil başlanmış. 1 hasta (%9) serokonversiyon, 1 hasta da (%9) kalıcı virolojik yanıt devam ettiği için tedavi almıyor.

İkincil tedavi olarak lamivudin tedavisi başlanan 3 hastada virolojik yanıt gelişmiş ancak hepsinde breakthrough gelişmesi nedeniyle 2 hastada üçüncül tedavi olarak adefovir tedavisine, 1 hastada entekavir 1mg tedavisine geçilmiş. Üçüncül tedavi olarak entekavir 1mg tedavisi alan hastada virolojik yanıt gelişmiş ve hasta halen mevcut tedavisine devam ediyor. Üçüncül tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine geçilen 1 hastada virolojik yanıt alınmış, 5 yıl tedaviye devam eden

hastanın tedavisi 5'inci yılda kesilmiş. Adefovir dipivoksil tedavisine geçilen diğer hastada virolojik yanıt alınmaması nedeniyle 3 aydır tenofovir tedavisine geçilmiş.

Klasik interferon ile birlikte lamivudin tedavisi sonrası 2'incil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine geçilen 6 hastanın 1'inde virolojik yanıt alınmış ve mevcut adefovir dipivoksil tedavisine devam ediyor. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi alan 6 hastadan 1 tanesinde virolojik yanıt gelişmediği ve 4 hastada virolojik yanıt sonrası breakthrough geliştiği için, 6 hastanın 5'inde üçüncül tedavi verilmek zorunda kalınmış. Üçüncül tedavi verilen 5 hastanın 1 tanesinde tenofovir tedavisine geçilmiş, virolojik yanıt alınmış, tedaviye devam ediyor. Üçüncül tedavi alan 5 hastadan geri kalan 4 tanesinde entekavir 1 mg tedavisine geçilmiş. Entekavir tedavisi alan 2 hastada virolojik yanıt gelişmiş, mevcut tedaviye devam ediliyor. Entekavir 1mg tedavisine geçilen 1 hastada kısmi virolojik yanıt ve breakthrough geliştiği için tedaviye dördüncül tedavi olarak tenofovir eklenmiş, virolojik yanıt alınmış, mevcut tedavisine devam ediyor. Üçüncül tedavi olarak entekavir 1mg tedavi alan bir hastada kısmi virolojik yanıt alınmışken hasta tedavisini kendisi sonlandırmış.

Toplam 5 hastaya birincil tedavi olarak lamivudin tedavisi başlanmış. Dört hastada (%80) tedaviye yanıt saptanırken, tedaviye yanıt veren hastaların tamamında, 4 (%80) hastada virolojik yanıt saptanmış, hastaların hiçbirinde tedavi sonlandırıldıktan sonra kalıcı virolojik yanıt oluşmamış. Bir hasta tedaviye yanıt vermemiş. Birincil tedavi olarak lamivudin tedavisi başlanan hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmemiş. Virolojik yanıt gelişen 4 hastanın 2'sinde breakthrough olması, 2'sinde de nüks olması nedeniyle tekrar tedavi verilmek zorunda kalınmış. Tedaviye yanıt vermeyen olgu ile birlikte birincil tedavi olarak lamivudin başlanan hastaların tümüne tekrar tedavi verilmiş.

Birincil tedavi olarak lamivudin başlanan ve tedaviye yanıtızsızlık, nüks ya da breakthrough nedeniyle tekrar tedavi verilmek durumunda kalınan 5 (%100) hastanın 4'üne (%80) ikincil tedavi olarak adefovir başlanmış. Bir hasta (%20) takiplere başvurmadığı için tedavi verilememiş.

İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi başlanan 4 hastanın 2'sinde virolojik yanıt, 2'sinde kısmi virolojik yanıt gelişmiş. Virolojik yanıt ve kısmi virolojik yanıt gelişen 4 hastanın 3'ünde breakthrough gelişmesi nedeniyle 2 hastada

üçüncül tedavi olarak entekavir 1mg tedavisine, 1 hastada da tenofovir tedavisine geçilmiş. Üçüncül tedavi olarak tenofovir tedavisine geçilen hastada virolojik yanıt alındığı için tedaviye devam ediliyor. Entekavir tedavisine geçilen 2 hastanın 1 tanesinde yanıt alındığı için tedaviye devam ediliyor, 1 hasta da kısmi virolojik yanıt varken tedaviyi kendisi sonlandırmış. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi altında kısmi virolojik yanıt gelişen 1 hastanın tedavisine lamivudin eklenmiş ve virolojik yanıt gelişmesi sonucunda tedaviye devam ediliyor.

Toplam 8 hastaya birincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi başlanmış. Sekiz hastada (%100) tedaviye yanıt saptanırken, tedaviye yanıt veren hastaların tamamında, 7 (%88) hastada virolojik yanıt saptanmış, 1 hastada kısmi virolojik yanıt gelişmiş, hastaların hiçbirinde tedavi sonlandırıldıktan sonra kalıcı virolojik yanıt oluşmamış. Birincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi başlanan hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmemiş. Virolojik yanıt gelişen 1 hastada breakthrough gelişmesi nedeniyle tedavisi kesilerek ikincil tedavi olarak entekavir tedavisine geçilmiş. Birincil tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisine yanıt veren 7 hastanın 6 tanesi mevcut tedavilerine devam ediyor, 1 hastanın tedavisi 5'inci yılda tarafımızca kesilmiş.

Toplam 14 hastaya birincil tedavi olarak pegile interferon alfa 2a tedavisi başlanmış. Altı (%43) virolojik yanıt, 1 (%7) hastada kalıcı virolojik yanıt oluşmuş, 8 (%57) hasta pegile interferon alfa 2a tedavisine yanıt vermemiş. Hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmemiş. Tedaviye yanıtızlık veya nüks nedeniyle 6 (%43) hastaya tekrar tedavi verilmiş, 3 (%21) hasta geri ödeme problemleri yüzünden tedavi alamamış, kalıcı virolojik yanıtı olan hasta ve nüks geliştikten sonra tekrar HBV DNA'sı negatifleşen toplam 2 (%14) hasta tedavi almıyor.

Virolojik yanıtızlık veya nüks nedeniyle tekrar tedavi verilen 6 hastanın 2'sine ikincil tedavi olarak adefovir dipivoksil, 2'sine entekavir 0,5mg, 1 hastaya tenofovir ve 1 hastaya ikincil tedavi olarak adefovir dipivoksil ve lamivudin birlikte başlanmış. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil başlanan 2 hastada da kısmi virolojik yanıt sonrası breakthrough gelişmesi nedeniyle üçüncül tedavi olarak tenofovir tedavisine geçilmiş. Üçüncül tedavi olarak tenofovir tedavisi alan hastaların 2'sinde de yanıt alındığı için mevcut tedavilerine devam ediliyor. İkincil

tedavi olarak entekavir 0,5 mg tedavisine geçilen hastalardan 1'inde yanıt alındığı için tedaviye devam ediliyor, diğer hastada da virolojik yanıt alınmış ancak hasta tedavisini kendisi kesmiş. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil ve lamivudin birlikte başlanan hastada tedaviye yanıt alınmış, mevcut tedavisi devam ediyor.

Toplam 5 hastaya birincil tedavi olarak pegile interferon alfa 2b tedavisi başlanmış. 2 (%40) hastada tedavinin 6'ncı ayında HBV DNA'nın saptanamaması olarak değerlendirilen virolojik yanıt oluşmuş, 3 (%60) hasta pegile interferon alfa 2b tedavisine yanıt vermemiş. Hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmemiş. Tedaviye yanıtızlık veya nüks nedeniyle 3 (%60) hastaya tekrar tedavi verilmiş, 2 (%40) hasta geri ödeme problemleri yüzünden tedavi alamamış.

Birincil tedavi olan pegile interferon alfa 2b tedavisine yanıtızlık nedeniyle 3 hastaya ikincil tedavi başlanmış. İki hastaya ikincil tedavi olarak tenofovir, 1 hastaya entekavir 0,5 mg tedavisi başlanmış. Tenofovir tedavisi alan 2 hastada da yanıt alınması nedeniyle tedaviye devam ediliyor. İkincil tedavi olarak entekavir 0,5 mg tedavi başlanan hastada da virolojik yanıt alınmış ve mevcut tedavisine devam ediliyor.

Takip edilen 60 hastanın 3'üne birincil tedavi olarak entekavir 0,5mg tedavisi başlanmış. Hastaların tamamında (%100) tedaviye yanıt saptanırken, yine hastaların tamamında virolojik yanıt saptanmış, hastaların hepsi tedaviye devam ettiği için kalıcı virolojik yanıt değerlendirilemedi. Birincil tedavi olarak entekavir 0,5mg tedavisi başlanan hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmedi. Birincil tedavi olarak entekavir 0,5 mg başlanan hastaların tümü tedaviye yanıt verdiği için mevcut tedavilerine devam ediyor.

Takip edilen 60 hastanın 5'ine birincil tedavi olarak tenofovir tedavisi başlanmış. Hastaların tamamında (%100) tedaviye yanıt saptanırken, yine hastaların tamamında virolojik yanıt saptanmış, hastaların hepsi tedaviye devam ettiği için kalıcı virolojik yanıt değerlendirilemedi. Birincil tedavi olarak tenofovir tedavisi başlanan hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmedi. Birincil tedavi olarak tenofovir başlanan hastaların tümü tedaviye yanıt verdiği için mevcut tedavilerine devam ediyor.

Takip edilen hastalarda sadece 1 tanesine birincil tedavi olarak adefovir dipivoksil ve lamivudin birlikte tedavisi başlandı. Tedaviye kısmi virolojik yanıt

sonrası breakthrough gelişmesi sonrası tedavi kesilerek, ikincil tedavi olarak tenofovir başlandı. Tenofovir tedavisine yanıt alındığı için mevcut tedavisine devam ediyor.

Takip edilen 60 hastanın, 11 tanesi 9 yıl ve üzeri, 12 tanesi 5-9 yıl arası, 14 tanesi 3-5 yıl ve 23 hasta da 1-3 yıl aralığında tedavi almış. 60 hastalık izlenen grupta 38 hasta halen tedavi alıyor. Tedavi alan tüm hastalar oral nüklez(t)id analogu tedavisi altında. Tedavi almayan 22 hastanın 2 tanesi anti HBs oluştuğu için, 3 hastada uzun dönem kalıcı virolojik yanıt geliştiği ve HBV DNA'ları tekrar pozitifleşmediği için, 4 hastanın tedavi süresi 5 yılı doldurduğu ve tarafımızca kesildiği için, 4 hasta tedavisini kendisi sonlandırdığı için ve 9 hasta günümüz geri ödeme sorunları nedeniyle tedavi almıyor.

Tedavi alan 38 hastanın aldığı tedaviler değerlendirildiğinde, 15 hasta tenofovir, 12 hasta entekavir, 8 hasta adefovir dipivoksil, 2 hasta adefovir ve lamivudin kombinasyonu ve 1 hasta da entekavir ve tenofovir kombinasyonu alıyor.

Şu anda tenofovir tedavisi alan 15 hastadan, 5 tanesine birincil tedavi olarak tenofovir başlanmış. Birincil tedavi olarak tenofovir başlanan hastaların hepsinde virolojik yanıt alınmış. Dört hastaya tenofovir tedavisi ikincil tedavi olarak başlanmış, 3 hastaya pegile interferon sonrası, 1 hastaya adefovir ve lamivudin kombinasyonu sonrası yanıtızlık veya breakthrough sonrası başlanmış, 3 hastada tam virolojik yanıt, 1 hastada kısmi virolojik yanıt gelişmiş. Dört hastaya üçüncül tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi sonrasında breakthrough gelişmesi nedeniyle tenofovir başlanmış, 3 hastada tam virolojik yanıt 1 hastada kısmi virolojik yanıt gelişmiş. İki hastaya adefovir dipivoksil tedavisine yanıtızlık veya breakthrough gelişmesi nedeniyle dördüncül tedavi olarak başlanmış, 1 hastada tam virolojik yanıt varken diğer hasta henüz 3 aydır tedavi aldığı için değerlendirilemedi. Tenofovir tedavisi alan 15 hastanın 2 tanesinde kısmi virolojik yanıt, 13 hastada tam virolojik yanıt gelişmiş, hastaların hiç birinde breakthrough oluşmamış veya tedaviye yanıtız olgu yok.

Halen entekavir tedavisi alan 12 hastanın 3 tanesine birincil tedavi olarak entekavir tedavisi başlanmış. Hastaların tamamında virolojik yanıt oluşmuş. İki hastaya pegile interferon tedavisi sonrası yanıtızlık nedeniyle ikincil tedavi olarak başlanmış, her iki hastada da virolojik yanıt alınmış. Yedi hastaya üçüncül tedavi olarak entekavir tedavisi başlanmış, 6 hasta adefovir tedavisi sonrası, 1 hasta da

lamivudin tedavisi sonrası breakthrough veya yanıtsızlık nedeniyle halen entekavir tedavisi altında. Üçüncül tedavi olarak entekavir tedavisi alan 7 hastanın 5 tanesinde tam virolojik yanıt, 1 hastada kısmi virolojik yanıt oluşmuş, 1 hasta henüz 1 aydır tedavi altında olduğu için değerlendirilemedi.

Şu anda adefovir dipivoksil tedavisi alan 8 hastanın 6 tanesine birincil tedavi olarak adefovir dipivoksil başlanmış. Hastaların 5 tanesinde virolojik yanıt 1 tanesinde kısmi virolojik yanıt gelişmiş. Bir hastaya klasik interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi sonrası nüks gelişmesi nedeniyle adefovir dipivoksil ikincil tedavi olarak başlanmış ve virolojik yanıt alınmış. Bir hastaya lamivudin tedavisi sonrası nüks gelişmesi nedeniyle üçüncül tedavi olarak başlanmış, yanıt alınmış, tedaviye devam ediliyor.

Toplam 2 hastaya adefovir dipivoksil ve lamivudin kombinasyonu başlanmış. Bir hastaya lamivudin tedavisine yanıt yokken mevcut tedavisine adefovir dipivoksil tedavisi eklenmiş. Bir hastaya da pegile interferon tedavisi sonrası nüks gelişmesi nedeniyle ikincil tedavi olarak başlanmış, her iki hastada da yanıt alınmış.

Bir hastaya entekavir ve tenofovir kombinasyonu, entekavir tedavisine kısmi yanıt ve sonrasında breakthrough gelişmesi nedeniyle dördüncül tedavi olarak başlanmış. Virolojik yanıt alınmış, tedaviye devam ediliyor.

Lamivudin tedavisi değerlendirildiğinde, toplam 11 hasta tedavilerinin bir döneminde tek başına lamivudin almış. 5 hastaya birincil tedavi olarak başlanmış. Bir hastada (%20) tedaviye yanıt yok, 2 hastada (%40) virolojik yanıt sonrası breakthrough gelişmiş, 2 hastada (%40) virolojik yanıt sonrası tedavi kesilmiş ancak tedavi sonrası nüks gelişmiş. Altı hasta lamivudin tedavisini ikincil tedavi olarak almış, 4 hastada (%67) virolojik yanıt sonrası breakthrough, 2 hastada (%33) virolojik yanıt sonrası tedavi kesilmiş, sonrasında nüks gelişmiş. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu oluşmamış.

Adefovir dipivoksil tedavisi değerlendirildiğinde, toplam 28 hasta tedavilerinin bir döneminde tek başına adefovir dipivoksil tedavisi almış. 8 hastaya birincil tedavi olarak başlanmış. 1 hastada (%13) virolojik yanıt sonrası breakthrough gelişmiş. 7 hastada (%87) yanıt alınmış. Onbeş hastaya ikincil tedavi olarak adefovir dipivoksil başlanmış. Üç hastada (%20) tedaviye yanıt alınamamış. Altı hastada (%40) kısmi virolojik yanıt, 4 hastada (%27) virolojik yanıt sonrası breakthrough

gelişmiş. İkincil tedavi olarak adefovir dipivoksil kullanılan hastalarda kısmi virolojik yanıt ve virolojik yanıt sonrası toplam breakthrough gelişen hasta sayısı 10 (%67). İki hastada (%13) virolojik yanıt oluştuğu için tedaviye devam edilmiş. Beş hastaya üçüncül tedavi olarak adefovir dipivoksil tedavisi başlanmış. Bir hastada (%20) tedaviye yanıt yok. Bir hastada (%20) virolojik yanıt sonrası breakthrough gelişmiş. Üç hastada (%60) tedaviye yanıt alınmış. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu oluşmamış.

Entekavir tedavisi değerlendirildiğinde, 16 hasta tedavisinin bir döneminde entekavir tedavisi almış. Üç hastaya birincil tedavi olarak entekavir başlanmış. Hastaların tamamında (%100) virolojik yanıt gelişmiş. Dört hastaya ikincil tedavi olarak entekavir başlanmış, hastaların tamamında (%100) yanıt alınmış. Dokuz hastaya üçüncül tedavi olarak entekavir tedavisi başlanmış. Dört hastada (%44) kısmi virolojik yanıt oluşmuş, kısmi virolojik yanıt gelişen hastaların 1'inde (%11) breakthrough oluşmuş. Beş hastada (%66) virolojik yanıt oluşmuş. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu oluşmamış.

Tenofovir tedavisi değerlendirildiğinde, 5 hastaya birincil tedavi olarak tenofovir tedavisi başlanmış. Birincil tedavi olarak başlanan hastaların tümünde (%100) virolojik yanıt gelişmiş. İkincil tedavi olarak 4 hastaya başlanmış. Bir hastada (%25) kısmi virolojik yanıt 3 (%75) hastada virolojik yanıt oluşmuş. Üçüncül tedavi olarak 4 hastaya tenofovir başlanmış. 1 hastada (%25) kısmi virolojik yanıt 3 (%75) hastada virolojik yanıt oluşmuş. İki hastaya dördüncü tedavi olarak başlanmış her iki hastada da (%100) virolojik yanıt oluşmuş. Hastaların hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu oluşmamış.

Tablo 4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi.

No	İlk tedavi	Tedavi sonuç	İkinci tedavi	Tedavi sonuç	Üçüncü tedavi	Tedavi sonuç	Tedavi sonuç	Dördüncü tedavi	Tedavi sonuç	Son durum	Takip süresi
1	Klasik INF	VY yok	Lamivudin	VY KVY Nüks	Adefovir	VY Devam				DNA (-) ALT N	12 yıl
2	Klasik INF	VY Nüks	Lamivudin	VY BT	Adefovir	Kısmi VY BT	VY Devam	Tenofovir	VY Devam	DNA (-) ALT N	12 yıl
3	Klasik INF	VY KVY SERO								DNA (-) ALT N	11 yıl
4	Klasik INF + Lamivudin	VY yok	Lamivudin	Kısmi VY BT	Adefovir	VY yok				DNA 2x10 ⁹ kp/ml ALT N	9 yıl 6 ay
5	Klasik INF + Lamivudin	VY Nüks	Adefovir	VY BT	Entekavir	VY Devam				DNA (-) ALT N	9 yıl 6 ay
6	Klasik INF + Lamivudin	VY Nüks	Lamivudin	VY BT	Adefovir	VY 5nci yılda kesildi				DNA (-) ALT N	9 yıl
7	Klasik INF + Lamivudin	VY yok	Adefovir	VY yok	Entekavir	Kısmi VY Kendisi kesmiş				DNA 2x10 ¹¹ kp/ml ALT 93IU	9 yıl
8	Lamivudin	VY BT	Adefovir	VY BT	Entekavir	VY Devam				DNA (-) ALT N	9 yıl
9	Klasik INF + Lamivudin	VY Nüks	Lamivudin	VY BT	Entekavir	VY Devam				DNA (-) ALT N	9 yıl
10	Klasik INF + Lamivudin	VY yok	Adefovir	Kısmi VY BT	Entekavir	Kısmi VY BT	VY Devam	Entekavir + Tenofovir	VY Devam	DNA (-) ALT N	9 yıl
11	Klasik INF + Lamivudin	VY Nüks	Adefovir	VY Devam	Entekavir					DNA (-) ALT N	9 yıl

Tablo 4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi. (Devam)

No	İlk tedavi	Tedavi sonuç	İkinci tedavi	Tedavi sonuç	Üçüncü tedavi	Tedavi sonuç	Dördüncü tedavi	Tedavi sonuç	Son durum	Takip süresi
12	Klasik INF	VY yok	Adefovir	VY yok	Entekavir	VY Devam			DNA (-) ALT N	7 yıl 6 ay
13	Klasik INF+ Lamivudin	VY Nüks	Adefovir	Kısmi VY BT	Entekavir	VY Devam			DNA (-) ALT N	7 yıl
14	Klasik INF	VY Nüks	Lamivudin	VY Nüks	Adefovir	VY 5nci yılda kesildi			DNA (-) ALT N	7 yıl
15	Lamivudin	VY 2yılıda kesildi Nüks	Adefovir	Kısmi VY BT	Entekavir	Kısmi VY Kendisi kesmiş			DNA 2x10 ⁹ kp/ml ALT 287IU	7 yıl
16	Klasik INF+ Lamivudin	VY KVY SERO							DNA (-) ALT N	7 yıl
17	Klasik INF	VY yok	Adefovir	VY yok	Entekavir	Kısmi VY Devam			DNA 273kp/ml ALT N	7 yıl
18	Adefovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	7 yıl
19	Lamivudin	VY BT	Adefovir	VY BT	Tenofovir	VY Devam			DNA (-) ALT N	6 yıl 6 ay
20	Klasik INF	VY yok	Adefovir	VY 5yılıda kesildi					DNA (-) ALT N	6 yıl
21	Klasik INF	VY KVY Nüks							DNA 2687kp/ml ALT N	6 yıl
22	Klasik INF + Lamivudin	VY Nüks	Adefovir	VY BT	Tenofovir	VY Devam			DNA (-) ALT N	6 yıl

Tablo 4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi. (Devam)

No	İlk tedavi	Tedavi sonucu	İkinci tedavi	Tedavi sonucu	Üçüncü tedavi	Tedavi sonucu	Dördüncü tedavi	Tedavi sonucu	Son durum	Takip süresi
23	Adefovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	4 yıl 6ay
24	Peginf2a	VY yok	Adefovir	Kısmi VY BT	Tenofovir	Kısmi VY Devam			DNA 92kp/ml ALT N	4yıl 6ay
25	Peginf2a	VY yok	Adefovir	Kısmi VY, BT	Tenofovir	VY Devam			DNA (-) ALT N	4yıl 6ay
26	Klasik INF+ Lamivudin	VY KVY							DNA (-) ALT N	4yıl 6ay
27	Adefovir	VY, 5. Yılda kesildi							DNA (-) ALT N	4yıl
28	Peg INF 2a	VY Nüks	Entekavir	VY 10ncu ayda kendisi kesmiş					DNA 44808kp/ml ALT N	4yıl
29	Adefovir	VY BT							DNA 148kp/ml ALT N	4yıl
30	Peg INF 2a	VY yok							DNA 328kp/ml ALT N	3yıl 6ay
31	Peg INF 2a	VY Nüks							DNA (-) ALT N	3yıl 6ay
32	Adefovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	3yıl 6ay
33	Peg INF 2a	VY BT KVY							DNA (-) ALT N	3yıl
34	Peg INF 2a	VY Nüks	Adefovir + Lamivudin	VY Devam					DNA (-) ALT N	3yıl

Tablo 4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi. (Devam)

No	İlk tedavi	Tedavi sonuç	İkinci tedavi	Tedavi sonuç	Üçüncü tedavi	Tedavi sonuç	Dördüncü tedavi	Tedavi sonuç	Son durum	Takip süresi
35	Peg INF 2a	VY Nüks							DNA 263kp/ml ALT N	3 yıl
36	Peg INF 2a	Kısmi VY BT							DNA 125681kp/ml ALT 46	3 yıl
37	Lamivudin	VY yok	Adefovir	Kısmi VY Add on	Adefovir + Lamivudin	VY Devam			DNA (-) ALT 122IU	2 yıl 9 ay
38	Adefovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	2 yıl 9 ay
39	Peg INF 2a	Kısmi VY							DNA 17941kp/ml ALT N	2 yıl 6 ay
40	Peg INF 2a	VY yok	Tenofovir	Kısmi VY Devam					DNA 554kp/ml ALT N	2 yıl 6 ay
41	Peg INF 2a	Kısmi VY Nüks							DNA 15880kp/ml ALT N	2 yıl 6 ay
42	Lamivudin	VY Nüks							DNA 4x10 ⁷ kp/ml ALT 359IU	2 yıl 6 ay
43	Adefovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	2 yıl 3 ay
44	Peg INF 2a	VY yok	Entekavir	VY Devam					DNA (-) ALT N	2 yıl
45	Peg INF 2b	VY yok	Entekavir	VY Devam					DNA (-) ALT N	2 yıl
46	Peg INF 2a	VY Nüks							DNA 7757kp/ml ALT N	2 yıl
47	Entekavir	VY Devam							DNA (-) ALT N	2 yıl

Tablo 4.3. Hastaların ilk tedavilerinden günümüze kadar değerlendirilmesi. (Devam)

No	İlk tedavi	Tedavi sonuç	İkinci tedavi	Tedavi sonuç	Üçüncü tedavi	Tedavi sonuç	Dördüncü tedavi	Tedavi sonuç	Son durum	Takip süresi
48	Adefovir	Kısmi VY Devam							DNA 275kp/ml ALT N	1yıl 6ay
49	Peg INF 2b	VY Nüks							DNA 10687kp/ml ALT N	1yıl 6ay
50	Peg INF 2b	VY Nüks							DNA 2275kp/ml ALT N	1yıl 6ay
51	Peg INF 2b	VY yok	Tenofovir	VY Devam					DNA (-) ALT N	1yıl 6ay
52	Adefovir + Lamivudin	Kısmi VY BT	Tenofovir	VY Devam					DNA (-) ALT N	1yıl 6ay
53	Entekavir	VY Devam							DNA (-) ALT N	1yıl
54	Tenofovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	1yıl
55	Peg INF 2b	VY yok	Tenofovir	VY Devam					DNA (-) ALT N	1yıl
56	Tenofovir	VY Devam							DNA (-) ALT 56IU	1yıl
57	Entekavir	VY Devam							DNA (-) ALT N	1yıl
58	Tenofovir	VY Devam							DNA (-) ALT 106IU	1yıl
59	Tenofovir	VY Devam							DNA (-) ALT N	1yıl
60	Tenofovir	VY Devam							DNA (-) ALT 50IU	1yıl

Takip edilen 60 hastanın tedavileri değerlendirildiğinde, 30 hasta (%50) birincil tedaviden sonra ikincil tedavi protokolüne geçmiş, yeni bir tedavi almış ya da tedavisine eklemeler yapılmış. İkincil tedavi protokolüne geçen 30 hastanın 15'inde birincil tedaviye yanıt olmadığı, 12 hastada birincil tedavi sonrası nüks geliştiği ve 3 hasta da tedavi sırasında breakthrough geliştiği için ikincil tedaviye geçilmiş.

Ondokuz hasta (%32) ikincil tedavi sonrası üçüncül tedavi protokolüne geçmiş. Üçüncül tedavi protokolüne geçilen 19 hastanın 13'ünde tedavi sırasında breakthrough geliştiği, 3 hastada yanıt olmadığı, 2 hastada nüks olduğu ve 1 hastada da kısmi virolojik yanıt sonucunda tedaviye ikinci bir tedavi eklendiği için üçüncül tedaviye geçilmiş.

Yalnızca 2 hastada (%3.3) dördüncül tedavi protokolüne geçilmiş.

Hastaların tedavi süreçleri irdelendiğinde, monoterapi olarak adefovir dipivoksil 28 hastada, lamivudin 11 hastada, entekavir 16 hastada ve tenofovir 14 hastada kullanılmış. Bu tedaviler HBeAg negatif, HBV DNA değerleri pozitif hastalarda monoterapi olarak kullanıldığında virolojik yanıt açısından 6 aylık, 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık ve 4 yıllık tedavi aralıkları değerlendirildiğinde elde edilen veriler tablo 4.4.'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Tedavilerin dördüncü yıla kadar virolojik cevap açısından değerlendirilmesi ve ilaçlara göre oranları.

Süre (Ay)	Lamivudin	Adefovir	Entekavir	Tenofovir
6	%88	%40	%50	%71
12	%77	%39	%46	%85
24	%50	%42	%81	
36		%42		
48		%35		

Nükleoz(t)id analoglarının monoterapi olarak kullanıldığında biyokimyasal yanıt olarak değerlendirilen ALT normalleşmesi oranları tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi ile birinci yılda ALT normalleşme oranları.

	Lamivudin	Adefovir	Entecavir	Tenofovir
Tedavi öncesi ALT değeri yüksek hasta sayısı	7	25	12	10
Tedavinin birinci yılında ALT'si normalleşen hasta sayısı	5	22	11	6
Biyokimyasal yanıt oranı	%71	%88	%92	%60

Tedavilerine interferon monoterapisi ve interferon lamivudin kombinasyonu ile başlayan hastaların tedavi sonu HBV DNA negatifleşme oranları, tedaviye kalıcı virolojik yanıt oranları ve HBsAg serokonverisyon oranları tablo 4.6.'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Tedavide interferon kullanılan olguların cevap oranları.

	Klasik INF	Klasik INF + Lamivudin	Peg INF α2a	Peg INF α2b
Tedavi sonu VY	%50	%60	%43	%40
KVY	%25	%20	%0	%0
HBsAg serokonverisyon	%13	%10	%0	%0

Klasik interferon tedavisi ve klasik interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi alan grup ile pegile interferon tedavisi alan grup karşılaştırıldığında, klasik interferon alan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda kalıcı virolojik yanıt oranı saptandı($p<0.05$).

Kliniğimizde takip edilen ve çalışmaya alınan 60 hasta değerlendirildiğinde hastaların şu anki durumları değerlendirildiğinde, 60 hastanın 36'sı halen tedavi almaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen 60 hastanın aldıkları ilaçların toplam maliyetleri ve aylık maliyetleri Mart 2011 tarihindeki fiyatlar kullanılarak değerlendirildi. Sekiz hasta adefovir dipivoksil, 14 hasta tenofovir, 11 hasta entekavir, 2 hasta adefovir dipivoksil ve lamivudin kombinasyonu ve 1 hasta entekavir ve tenfovir kombinasyonu tedavisi alıyor. Ondokuz hasta şu anda HBV DNA'sı pozitif olarak takip ediliyor. HBV DNA'sı pozitif olan hastaların bir kısmı

tedavi altında ancak henüz HBV DNA yanıtı alınmamış, bir kısmı da ülkemiz geri ödeme koşulları nedeniyle tedavi alamıyor.

Kliniğimizde takip edilen 60 hastanın 38'i (%63) tedavilerine klasik INF, pegile INF alfa 2a veya pegile INF alfa 2b ile başlamış. Tedavilerinin herhangi bir döneminde interferonu monoterapi veya kombine olarak kullanan hastaların aylık tedavi maliyeti 1095 TL olarak tespit edildi.

Kliniğimizde takip edilen 60 hastanın 22'sinin (%37) tedavi protokollerinde monoterapi veya kombine olarak interferon kullanılmamış. Tedavilerine nükleoz(t)id analogları ile başlayan, günümüzde tedavisine nükleoz(t)id analogları ile devam eden veya şu anda tedavi almayan hastaların aylık tedavi maliyetleri 745 TL olarak hesaplandı.

Hastaların sırasıyla aldıkları tedaviler, toplam tedavi maliyetleri ve tedavinin devam ettiği süre için aylık tedavi maliyeti izlem süresine göre sıralanarak tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların aldıkları tedaviler, takip süreleri, toplam tedavi maliyetleri ve aylık tedavi maliyetleri.

No	İlk tedavi	2nci tedavi	3ncü tedavi	4ncü tedavi	Takip süresi	Takip süresi ay	Toplam tedavi maliyeti TL	Aylık tedavi maliyeti TL
1	Klasik INF	Lamivudin	Adefovir		12yıl	144	48651	772
2	Klasik INF	Lamivudin	Adefovir	Tenofovir	12yıl	144	67530	592
3	Klasik INF				11yıl	132	7920	1320
4	Klasik INF + Lamivudin	Lamivudin	Adefovir		9yıl 6ay	114	46629	675
5	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir	Entekavir		9yıl 6ay	114	59265	987
6	Klasik INF + Lamivudin	Lamivudin	Adefovir		9 yıl	108	68874	717
7	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir	Entekavir		9 yıl	108	38856	1079
8	Lamivudin	Adefovir	Entekavir		9 yıl	108	64578	566
9	Klasik INF + Lamivudin	Lamivudin	Entekavir		9 yıl	108	42220	649
10	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir	Entekavir	Entekavir + Tenofovir	9 yıl	108	79233	1056
11	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir			9 yıl	108	66522	923
12	Klasik INF	Adefovir	Entekavir		7yıl 6ay	90	65166	987
13	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir	Entekavir		7 yıl	84	72360	1005
14	Klasik INF	Lamivudin	Adefovir		7 yıl	84	63012	700
15	Lamivudin	Adefovir	Entekavir		7 yıl	84	40014	606
16	Klasik INF + Lamivudin				7 yıl	84	17016	1418
17	KlasikINF	Adefovir	Entekavir		7 yıl	84	41444	1036

Tablo 4.7. Hastaların aldıkları tedaviler, takip süreleri, toplam tedavi maliyetleri ve aylık tedavi maliyetleri. (Devam)

No	İlk tedavi	2nci tedavi	3ncü tedavi	4ncü tedavi	Takip süresi	Takip süresi ay	Toplam tedavi maliyeti TL	Aylık tedavi maliyeti TL
18	Adefovir				7 yıl	84	47466	879
19	Lamivudin	Adefovir	Tenofovir		6yıl 6ay	78	56586	628
20	Klasik INF	Adefovir			6 yıl	72	65934	915
21	Klasik INF				6 yıl	72	7920	1320
22	Klasik INF + Lamivudin	Adefovir	Tenofovir		6 yıl	72	62361	854
23	Adefovir				4 yıl 6ay	54	52740	879
24	Peginf2a	Adefovir	Tenofovir		4yıl 6ay	54	53493	938
25	Peginf2a	Adefovir	Tenofovir		4yıl 6ay	54	58767	932
26	Klasik INF + Lamivudin				4yıl 6ay	54	17016	1418
27	Adefovir				4yıl	48	52740	879
28	Peg INF 2a	Entekavir			4yıl	48	26198	1190
29	Adefovir				4yıl	48	52740	879
30	Peg INF 2a				3yıl 6ay	42	17088	1424
31	Peg INF 2a				3yıl 6ay	42	17088	1424
32	Adefovir				3yıl 6ay	42	44829	879
33	Peg INF 2a				3yıl	36	17088	1424
34	Peg INF 2a	Adefovir + Lamivudin			3yıl	36	49329	1096
35	Peg INF 2a				3yıl	36	17088	1424
36	Peg INF 2a				3yıl	36	17088	1424
37	Lamivudin	Adefovir	Adefovir + Lamivudin		2yıl 9ay	33	42210	541
38	Adefovir				2yıl 9ay	33	39555	879
39	Peg INF 2a				2yıl 6ay	30	17088	1424
40	Peg INF 2a	Tenofovir			2yıl 6ay	30	33144	920

Tablo 4.7. Hastaların aldıkları tedaviler, takip süreleri, toplam tedavi maliyetleri ve aylık tedavi maliyetleri. (Devam)

No	İlk tedavi	2nci tedavi	3ncü tedavi	4ncü tedavi	Takip süresi	Takip süresi ay	Toplam tedavi maliyeti TL	Aylık tedavi maliyeti TL
41	Peg INF 2a				2yıl 6ay	30	17088	1424
42	Lamivudin				2yıl 6ay	30	2352	98
43	Adefovir				2yıl 3ay	27	36918	879
44	Peg INF 2a	Entekavir			2yıl	24	35874	996
45	Peg INF 2b	Entekavir			2yıl	24	30762	1025
46	Peg INF 2a				2yıl	24	17088	1424
47	Entekavir				2yıl	24	27330	911
48	Adefovir				1yıl 6ay	18	26370	879
49	Peg INF 2b				1yıl 6ay	18	17796	1483
50	Peg INF 2b				1yıl 6ay	18	17796	1483
51	Peg INF 2b	Tenofovir			1yıl 6ay	18	18933	901
52	Adefovir + Lamivudin	Tenofovir			1yıl 6ay	18	25614	853
53	Entekavir				1yıl	12	24597	911
54	Tenofovir				1yıl	12	10035	669
55	Peg INF 2b	Tenofovir			1yıl	12	12477	831
56	Tenofovir				1yıl	12	12042	669
57	Entekavir				1yıl	12	24597	911
58	Tenofovir				1yıl	12	16056	669
59	Tenofovir				1yıl	12	14049	669
60	Tenofovir				1yıl	12	10035	669

5. TARTIŞMA

Dünya çapında yaklaşık 400 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu olduğu düşünülmekte ve HBV ilişkili kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar nedeniyle yılda 500.000 fazla insan hayatını kaybetmektedir(1).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, düşük vireminin olduğu inaktif taşıyıcılıktan, progresif kronik hepatite kadar çeşitlilik ve değişkenlik gösterir. HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı veya HSK ile ölüme neden olabilmekte ve karaciğer nakil vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır(4).

Beş yıllık sürede kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde siroz gelişmektedir. Kompense sirozu olanların %15'i, dekompanse sirozu olanların %60'ından fazlası 5 yıllık sürede hayatını kaybetmektedir(1).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin primer hedefleri, antiviral ilaç direnci oluşturmadan maksimum viral supresyonun sağlanması, siroz gelişiminin engellenmesi ve HSK gelişme riskinin azaltılmasıdır. Yüksek ALT ve HBV DNA seviyeleri ile karakterize immün klerens ve reaktivasyon fazlarındaki hastaların tedavi edilmeleri önerilmektedir. HBeAg pozitif hastalarda tedavinin amacı HBeAg serokonversiyonunun sağlanması, ALT seviyelerinin normal değerlere çekilmesi ve HBV DNA'nın baskılanarak düşük ya da tespit edilemez seviyelere çekilmesidir. Başarılı tedaviler ile karaciğer histolojisinde iyileşme, hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ve HSK gelişme sıklığının azalması sağlanır(103).

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi, immünomodülasyon sağlayan ajanları (interferon ve pegile interferon) ve oral antiviral ajanları (nükleozid ve nükleotid analogları) kapsar. Nükleozid analogları lamivudin, telbivudin ve entekavir, nükleotid analogları adefovir ve tenofovir'dir. İnterferonlar ciddi yan etkilere ve düşük tolerabiliteye sahipken, oral antiviraller direnç problemleri ve uzun dönem kullanılmaları gerekmesi gibi sorunlara sahiptirler(3,102,120).

Pegile interferon tedavisinin avantajları; tedavi süresinin belli olması, haftada bir kez kullanılması, direnç probleminin olmaması, kalıcı virolojik yanıt oranının yüksek olması, HBsAg kaybının sağlanmasıdır. Pegile interferon tedavisinin dezavantajları ise; subkutanöz injeksiyon gerekmesi, yan etkilerinin fazla olması, ilerlemiş sirozda kontrendike olması ve yüksek maliyettir.

Lamivudin tedavisinin avantajları; oral kullanılıyor olması, tolerabilitesinin iyi olması, fiyatının düşük olması ve çok sayıda klinik deneyimin olmasıdır. Lamivudin tedavisinin dezavantajları ise tedavi süresinin belirsiz olması ve yüksek direnç gelişme riskidir.

Adefovir dipivoksil tedavisinin avantajları; oral kullanılıyor olması, tolerabilitesinin iyi olması ve çok sayıda klinik deneyimin olmasıdır. Adefovir dipivoksil tedavisi dezavantajları ise tedavi süresinin belirsiz olması, ılımlı antiviral etkinlik, orta seviyede direnç gelişme riski ve potansiyel renal toksisite riskidir.

Entekavir tedavisinin avantajları; oral kullanılıyor olması, güçlü antiviral etkinlik, iyi tolerabilite, direnç riskinin düşük olmasıdır. Entekavir tedavisinin dezavantajları ise tedavi süresinin belirsiz olması yüksek maliyet, daha az klinik tecrübe olmasıdır.

Tenofovir tedavisinin avantajları; oral kullanılıyor olması, güçlü antiviral etkinlik, iyi tolerabilite, direnç riskinin düşük olması ve çok sayıda klinik deneyim olmasıdır. Tenofovir tedavisinin dezavantajları ise tedavi süresinin belirsiz olması, yüksek maliyet ve potansiyel renal toksisite riskidir(99).

Suzuki F. ve ark.(121) kronik HBV enfeksiyonunda, 6 ay boyunca, ortalama total doz olarak 363MU klasik interferon tedavisi uygulayarak yaptıkları çalışmada, HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt %62 olarak bulunmuş. Alberti A.(122)'nin yaptığı bir meta analizde HBeAg negatif hastalarda klasik interferon tedavisi sonunda %38-90 oranında tedavi sonu yanıt ve tedavi sonrası 12'nci ayda %10-47 oranında kalıcı virolojik yanıt saptanmış. Brunetto MR. ve ark.(123) yaptığı çalışmada klasik interferon sonrası birinci yılda kalıcı virolojik yanıt gelişen hastaların %50'sinde HBsAg kaybı ve anti HBs oluşumu gözlenmiş. Çalışmamızda, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla haftada 3 kez klasik interferon tedavisi verilen hastalardan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, tedavi sonunda hastaların %50'sinde virolojik yanıt elde edildiği tespit edildi. Tedavi sonrası birinci yılda kalıcı virolojik yanıt oranı, çalışmamızda %25 olarak tespit edildi. Kalıcı virolojik yanıt gelişen 1 hastada (kalıcı virolojik yanıt gelişen hastaların %50'si, tüm klasik interferon tedavisi alan hastaların %12'si) HBsAg kaybı ve antiHBs oluşumu tespit edildi. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olgularında, farklı çalışmalarda ve meta analizlerde yanıt oranlarının ve kalıcı virolojik yanıt oranlarının

geniş bir aralıkta bulunmasına, farklı genotiplere sahip ve precor mutant virüslerin oluşturduğu enfeksiyonların interferon tedavisine farklı cevaplar vermesinin neden olduğu düşünülebilir.

Shi Y. ve ark.(124) ortaya koyduğu bir meta analizde HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda 1 yıllık klasik interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi değerlendirilmiş. Kombinasyon tedavisi ile tedavi sonu virolojik yanıt oranı %78 olarak bulunmuş. Tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilen kalıcı virolojik yanıt oranı %31,1 olarak bildirilmiş. Meta analizde değerlendirilen 4 çalışmada da HBsAg kaybı ve antiHBs oluşumu hiçbir hastada gözlenmemiş. Çalışmamızda klasik interferon ve lamivudin tedavisini birlikte alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt oranı %60 olarak bulundu. Tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilen kalıcı virolojik yanıt oranı %20 olarak bulundu. Bir hastada (%10) HBsAg kaybı sonrasında antiHBs antikoru oluştu. Shi Y. ve ark. yaptıkları meta analiz ile karşılaştırıldığında çalışmamızda hem tedavi sonu virolojik yanıt oranı (%78'e karşı %60), hem de kalıcı virolojik yanıt oranı (%31,1'e karşı %20) daha düşük bulundu. Ancak meta analizde HBsAg serokonversiyonu gözlenmemişken bizim çalışmamızda 1 hastada (%10) HBsAg serokonversiyonu gelişti.

Marcellin P. ve ark. (125) yaptıkları çift kör, faz 3 çalışmasında pegile interferon alfa 2a tedavisi verilen HBeAg negatif hastaların tedavi sonu virolojik yanıt oranı %43 olarak bildirilmiştir. Tedavi kesildikten bir yıl sonra hastalar tekrar HBV DNA değerleri ile incelendiklerinde kalıcı virolojik yanıt oranı %17 olarak tespit edilmiştir. Bir yıllık pegile interferon alfa 2a tedavisinden sonra 72. haftada tekrar değerlendirilen hastaların %3,9'unda HBsAg serokonversiyonu gelişmiştir. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan hastaların 1 yıllık tedavi sonunda %43'ünde virolojik yanıt oluştuğu tespit edildi. Hastaların tedavileri sonlandıktan 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmesiyle elde edilen veriler ile hastaların hiç birinde kalıcı virolojik yanıt oluşmadığı görüldü. Takip edilen pegile interferon alfa 2a alan hastaların hiç birinde HBsAg serokonversiyonu gelişmedi. Çalışmamız literatür ile karşılaştırıldığında virolojik yanıt oranlarının benzer olduğu görülürken bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde kalıcı virolojik yanıt ve HBsAg serokonversiyonu oluşmadı.

Kaymakoğlu S. ve ark.(126) yaptıkları bir çalışmada pegile interferon alfa 2b alan hastaların 1 yıllık tedavi sonunda elde ettikleri virolojik yanıt oranı %63 olarak tespit edilmiş. Tedavi sonlandıktan 6 ay sonra hastaların HBV DNA'larının tekrar değerlendirilmesi ile kalıcı virolojik yanıt oranı %37 olarak bildirilmiş. Tedavi sonlandıktan 6 ay sonraki değerlendirilmelerinde %11 hastada HBsAg serokonversiyonu olduğu görülmüş. Kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmada, 1 yıl boyunca pegile interferon alfa 2b alan hastalar değerlendirildiğinde hastaların tedavi sonunda ölçülemez HBV DNA oranları %40 olarak tespit edildi. Tedavi sonlandıktan 1 yıl sonra tekrar değerlendirilen hastaların hiç birinde kalıcı virolojik yanıt saptanmadı. Takip edilen hastaların hiçbirinde HBsAg kaybı ve serokonversiyonu gelişmedi. Çalışmamız, Kaymakoğlu S. ve ark. çalışması ile karşılaştırıldığında, 1 yıllık pegile interferon alfa 2b tedavisi sonu virolojik yanıt oranlarında, kliniğimizde takip edilen hastalarda virolojik yanıt oranları daha düşük (%63'e karşı %40) bulundu.

Literatürü destekler biçimde çalışmamızda 1 yıllık pegile interferon alfa 2a ve pegile interferon alfa 2b tedavileri arasında tedavi sonu virolojik yanıt (%43'e karşı %40) ve tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilen kalıcı virolojik yanıt açısından (%0'a karşı %0) anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda, literatürden farklı olarak, klasik interferon tedavisi her iki pegile interferon tedavisinden, tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilen kalıcı virolojik yanıt açısından daha başarılı bulundu($p<0.05$).

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların, lamivudin tedavisi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranları değerlendirilmiş, 1 yıllık tedavi sonrası %7,3, 2 yıllık tedavi sonrası %52, 3 yıllık tedavi sonrası %40 ve 4 yıllık tedavi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %34 olarak bildirilmiş(109,127). HBeAg negatif, lamivudin tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan farklı çalışmalarda, 2 yıllık tedavi sonrasında HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %52-65, 3 yıllık tedavi sonrası %40-50, 4 yıllık tedavi sonrası %34-40 ve 5 yıllık tedavi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %32 olarak bildirilmiş(128-130). Tüm bu çalışmalarda lamivudin tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonu olan HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatiflik oranlarının tedavinin ikinci yılından sonra düşmeye başladığı görülmektedir.

Çalışmamızda lamivudin tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonu olan HBeAg negatif hastaların değerlendirilmesinde 1 yıllık lamivudin tedavisi sonunda HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %77 iken, 2 yıllık lamivudin tedavisi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %50 olarak bulundu. Kliniğimizde 3 yıl lamivudin tedavisi alan 1 hasta olduğu için tedavinin üçüncü yılı değerlendirilemedi. Ancak negatiflik oranının lamivudin tedavisinin ikinci yılında düşmeye başladığı görülüyor.

Marcellin P. ve ark (131) yaptıkları çalışmada; HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda adefovir dipivoksil tedavisi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranları değerlendirilmiş. Bir yıllık tedavi sonrası %61, 2 yıllık tedavi sonrası %71, 3 yıllık tedavi sonrası %77 ve 4 yıllık tedavi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %73 olarak bildirilmiş. Hadziyannis SJ. ve ark. (107) yaptıkları çalışmada; adefovir dipivoksil tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonu olan HBeAg negatif hastalarda, 2 yıllık tedavi sonrasında HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %71, 3 yıllık tedavi sonrası %79, 4 yıllık tedavi sonrası %70 ve 5 yıllık tedavi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %67 olarak bildirilmiş. Çalışmamızda adefovir dipivoksil tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonu olan HBeAg negatif hastaların değerlendirilmesinde 1 yıllık tedavi sonunda HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %39 iken, 2 yıllık adefovir dipivoksil tedavisi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı %42 olarak bulundu. Tedavinin 3'ncü yılında negatiflik oranı %42 ve tedavinin 4'ncü yılının sonunda %35 olarak tespit edildi. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki HBV DNA negatiflik oranının tüm yıllarda daha düşük saptanmasının nedeni, literatürdeki değerlendirilen hastaların naiv hastalar olması ve bizim çalışmamızdaki hastaların %79'unun daha önce en az bir kez nüklez(t)id analogu ile tedavi edilmeleri olabilir.

Lai CL. ve ark.(109) yaptıkları bir çalışmada HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara 1 yıl boyunca entekavir tedavisi verilmiş. 1 yıllık tedavi sonunda hastaların %90'ında HBV DNA negatif olarak değerlendirilmiş. Çalışmamızda kronik HBV olan HBeAg negatif hastalarda 1 yıllık entekavir tedavisi sonunda HBV DNA negatiflik oranı %46, 2'nci yılda HBV DNA negatiflik oranı %81'e yükselmektedir.

Marcellin P. ve ark (131) yaptıkları çalışmada; HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların, tenofovir tedavisi sonrası HBV DNA'sı negatifleşen

hasta oranları değerlendirilmiş, HBV DNA'sı negatifleşen hasta oranı 1 yıllık tedavi sonrası %93 ve 2 yıllık tedavi sonrası %99 olarak bildirilmiş. Çalışmamızda HBeAg negatif hastalarda 1 yıllık tenofovir tedavisi sonrasında HBV DNA negatifleşme oranı %85 ile literatür ile uyumlu olarak saptandı.

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaştığı ve yaklaşık 400 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu geliştiği düşünülmektedir(132). Hastaların çoğunda komplikasyonlar gelişmeyecek olsa da, hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi komplikasyonların gelişme riski mevcuttur(3).

Kronik HBV enfeksiyonu, karaciğer yetmezliği, siroz, HSK gibi komplikasyonlarla sonuçlanabileceğinden, sonrasında karaciğer transplantasyonu takip masraflarının yüksekliği, HSK geliştikten sonra verilen kemoterapiler ve hospitalizasyon masrafları da oluşabileceği değerlendirildiğinde, kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi, maliyet etkin bir tedavidir. Yaptığımız çalışmada Mart 2011 fiyatları ile kronik HBV enfeksiyonunun aylık tedavi maliyeti 98-1483 TL arasında hesaplanmıştır. Tedavisinin herhangi bir döneminde klasik interferon, pegile interferon alfa 2a veya pegile interferon alfa 2b kullanılan hastaların aylık tedavi maliyetleri ortalama 1095 TL iken tedavilerinde interferon tedavisine yer verilmeyen sadece nükleoz(t)id analogları ile tedavi edilen hastaların tedavi maliyetleri ortalama 745 TL olarak hesaplanmıştır. Antiviral tedavilerin maliyetinin interferonlu tedavilere oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir, ancak bu antiviraller için en önemli dezavantaj direnç gelişimidir.

Lamivudine karşı direnç gelişme riski her yıl için % 20'dir. Adefovire karşı direnç gelişme hızı lamivudine kıyasla daha yavaş olmakla birlikte HBeAg negatif adefovir kullanan hastalarda 5 yıl sonunda %20-30 oranında direnç geliştiği bildirilmektedir. Bu nedenle tedavide genetik bariyer önemlidir. Entekavir, tenofovir gibi daha yeni ve potent antivirallerin adefovir ve lamivudine kıyasla daha fazla genetik bariyer sağladığı, tedaviye direnç gelişme oranını azalttıkları gösterilmiştir. Antivirallerin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çok maliyet etkinlik çalışması sonucunda ortak görüş, entekavir ve tenofovirin diğerlerine göre daha maliyet etkin olduklarıdır(133).

Kliniğimizde takip edilen ve çalışmaya dahil edilen 60 kronik HBV enfeksiyonu olan hastanın 8'ine ilk tedavi olarak klasik interferon, 11 hastaya ilk

tedavi olarak klasik interferon ve lamivudin kombinasyonu, 14 hastaya ilk tedavi olarak pegile interferon alfa 2a ve 5 hastaya da ilk tedavi olarak pegile interferon alfa 2b tedavisi başlanmıştır. Takip edilen 60 hastanın 38'ine ilk tedavi olarak interferon tedavisi başlanmış. 38 hastanın 2'sinde (%5) HBsAg kaybolarak antiHBs antikoru gelişmiştir. Bir hastada uzun dönem kalıcı virolojik yanıt gelişmiş ve tekrar tedavi almak zorunda kalmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, tedavisine klasik interferon, pegile interferon alfa 2a veya pegile interferon alfa 2b ile başlanan hastaların %5'inde HBsAg serokonversiyonu ve 1 hastada uzun dönem kalıcı virolojik yanıt saptanmıştır. Takip edilen, ilk tedavi olarak interferon tedavisi alan 38 hastada, interferon tedavisi ile beklenen yanıt alınamamıştır. Mart 2011 fiyatlarına göre değerlendirildiğinde ortalama 350 TL daha yüksek maliyeti olan ve hastalarda saç dökülmesinden, kilo kaybına, intiharla sonuçlanabilen depresyon gibi yan etkilere neden olabilen interferon tedavilerinin sadece seçilmiş hasta gruplarına verilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

2. Takip edilen 60 hastanın hiçbirinde fizik muayene ve klinik olarak siroz ve HSK saptanmayan hasta grubumuzun da desteklediği biçimde, yakın takip ve entekavir ve tenofovir gibi genetik bariyeri yüksek, nükleoz(t)id analogları ile uzun dönem tedavi verilmesi ile siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi komplikasyonların önüne geçilebileceği çalışmamız ile desteklenmektedir.

3. Çalışmada ele alınan hiçbir hastada kronik HBV enfeksiyonuna sekonder komplikasyon gelişmediği, karaciğer transplantasyonu, hospitalizasyon ve kemoterapi masrafları oluşmadığı için verilen interferon ve nükleoz(t)id analogu tedavilerinin maliyet etkin oldukları düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Papatheodoridis GV, Manolakopolus S, Dusheiko G, Archimandiritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):167-78.
2. Bulut C, Yetkin MA, Çaydere M, Erdinç FŞ, Kınıklı S, Tülek N, Üstün H, Demiröz AP. Kronik viral hepatit B hastalarında fibrozisi saptamada noninvaziv yöntemlerin değerlendirilmesi. *Flora.* 2007;12(3):128-34.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-539.
4. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
5. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok As. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45(4)1056-75.
6. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:40-7.
7. Birengel S, Tekeli E: Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) . Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Ankara 2007;11-23.
8. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul 2007;96-106.
9. EASL international consensus conference on hepatitis B .J. *Hepatology* 2003;39:3-25.
10. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline; Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39:857-61.
11. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 (suppl 1):3-8.

12. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol.* 2004;39:260-7.
13. Chang TT, Suh DJ. Current approaches for treating chronic hepatitis B: when to start, what to start with, and when to stop. *Hepatol Int.* 2008 May;2(Supplement 1):19-27.
14. Balık İ :Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2003 . Viral Hepatit Savaşım Derneği, Ankara 2003;135-55.*
15. Lurman A. Eine icterus Epidemic. *Berl Klin Wochenschr.* 1885;22:20–23.
16. Kıyan M: Hepatit B virusu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Ankara 2003;86-118.*
17. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology.*1993;104:955-63.
18. Vyas GN, Yen TSB. Hepatits B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: *Specters. Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention.* New Jersey: Humana Prens;1999:35.
19. Holinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology.* Philodelphia: Lippincott –Raven Publishers:1996:2738.
20. Ganem D. Hepadnaviridae and their replications. In; Fields BN. Knipe DM, Hawley PM (eds). *Fields Virology Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers; 1996:2703.*
21. Hruska JF, Clayton DA, Rubenstein JL, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA before and after the Dane particle DNA polymerase reaction. *J Virol.* 1977;21:666–72.
22. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Ed'ler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Ankara 2002;1350-67.*

23. Koziel J.M, Siddiqui A: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. Mandell L.G, Bennett E.R, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2, United States of America 2005;1864-85.
24. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64(1):51-68.
25. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007;13:14-21.
26. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 2006;44:117-21.
27. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 2007;13:22-38.
28. Moreas MT, Gomes SA, Niel C. Sequence analysis of pres/s gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D and F. Isolated in Brazil. *Arch Virol*. 1996;141:1763-7.
29. Seyec JL, Chouteau P, Canine T, Gugues-Gullouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-s1 domain. *J Virol* 1999;73/3/:2052-7.
30. Jeong JK, Yoon GS, Kyu Ws. Evidence that 5' end cap structure is essential for encapsidation of hepatitis B virus pregenomic RNA. *J Virol*. 2000;74(12):5502-8.
31. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepatitis* 2006;13:427-34.
32. Kidd-Ljunggren K. Variability in hepatitis B virus DNA:Phylogenetic, epidemiological and clinical implications. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 111-6.
33. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3): 648-51.

34. Mbayed VA, Lopez JL, Telenta FS, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in two different pediatric populations from Argentina. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11): 3362-5.
35. Şentürker Gültaş N, Abacıoğlu YH. S-gene sequences and genotype-related restriction sites in hepatitis B virus carriers in Turkey. *Infection* 2004; 32; 344-9.
36. Blum HE. Variants of hepatitis B, C and D viruses: molecular biology and clinical significance. *Digestion* 1995;56(2):85-95.
37. Hawkins AE, Gilson RJ, Gilbert N, Wreghitt TG, Gray JJ, Ahlers-de Boer I, Tedder RS, Alexander GJ. Hepatitis B virus surface mutations associated with infection after liver transplantation. *J Hepatol.* 1996;24:8-14.
38. Oketani M, Oketani K, Xiaohong C, Arima T. Low level wild-type and pre-core mutant hepatitis B viruses and HBeAg negative reactivation of chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 1999 Aug;58(4):332-7.
39. Friedt M, Gerner P, Lausch E, Trübel H, Zabel B, Wirth S. Mutations in the basic core promotor and the precore region of hepatitis B virus and their selection in children with fulminant and chronic hepatitis B. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1252-8.
40. Tekeli A: Hepatit B virusunda mutasyon ve önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul 2005*;160-8.
41. Neurath AR, Kent SB, Parker K, Prince AM, Strick N, Brotman B, Sproul P. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine.* 1986;4-35.
42. Mordpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Eng J Med*1995;332:1092-3.
43. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Eds): *Principles and Practise of infectious Diseases*, 4. edition, Newyork, Churcill Livingstone, 1995;1406-39.

44. Taşyaran M: HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Ankara 2003;121-8.
45. Özdemir D, Kurt H: Hepatit B virusu infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul 2007;108-17.
46. Balık İ: Hepatit B epidemiyoloji, Kılıçturgay K (Ed). Viral Hepatit 94, 1. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:91-101.
47. Yenen OŞ. Hepatit B. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Eds). İnfeksiyon Hastalıkları, 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996:664-91.
48. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM(Eds). Virology. 2. Edition, New York, Roven Dres. 1990:2171-238.
49. Lok ASF, Lai C, Wu PC, Wong VC, Yeoh EK, Lin HJ. Hepatitis B virus infection in Chinese families in Hong Kong. Am J Epidemiol 1987; 126: 191-7.
50. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. J Clin Microbiol. 2000 Feb;38(2):938-9.
51. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol Rev. 2006;28:112-25.
52. Altuğlu I, Saymer AA, Erensoy S, Zeytinoğlu A, Bilgiç A. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 and 2 in a Turkish blood donor population. Int J Infect Dis 1998; 2(4): 202-4.
53. Ayhan FY, Öztürk İ. Kan vericilerinde hepatit B taşıyıcı prevalansının araştırılması. V. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. İstanbul; 1995: 84.
54. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde hepatit B prevalansının araştırılması. Viral Hepatit Derg 1995; 1: 29-33.
55. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course. Semin Liver Dis. 1981;1:7-14.
56. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/ Manegement,

- 6.th Edition (Eds: Fieldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH), WB. Saunders Company, 1998:1123-70.
57. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
 58. Lee WM. Medical progress: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
 59. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.
 60. Koof RS. *Viral Hepatitis, diseases of the Liver*, 7.th Edition (Eds: Schiff ER). Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993:492-597.
 61. Scherlock S, Dooley J. *Virus Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System*, 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997:303-35.
 62. Sjögren MH. Serologic Diagnosis of Viral Hepatitis, *Medical Clinics of North America, Management of Chronic Liver Disease.*(Guest Ed: Paul Martin and Lawrence, S Friedman WB, Saunders Company, September 1996;80(5):929-56.
 63. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):s50-s58.
 64. Dienstag J, Isselbacher K. Acute viral hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:1721-37.
 65. Dienstag JL. Hepatitis B as an immune complex disease. *Semin Liver Dis.* 1981;1: 45-57.
 66. Krawitt EL. *Chronic Hepatitis, Principles and Practise of Infectious Diseases*, 4. th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin F), Churchill-Livingstone;1955:1153-9.
 67. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S303-9.
 68. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007.* Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 2007;148-59.

69. Leblebicioğlu H. Adefovir ve kronik hepatit B’de kullanımı. *Flora* 2004; (Ek 1): 3-10.
70. Keeffe E, Dieterich D, Han S, Jacobson İ, Martin P, Schiff E, Tobias H, Wright T. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:87-104.
71. Turgut H, Kaleli İ, Saşar S, Toprak S, Yalçın N. HBeAg negatif kronik hepatit B olgularında seroloji ve klinik önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004;9(1) :24-7.
72. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, Ting LT, Chang FY, Lee SD. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):231-6.
73. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis*. 1999;180:1752–7.
74. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: Maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology*. 1999;30:1082–7.
75. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37:748–55.
76. Ryu S-H, Chung Y-H, Choi M-H, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HB_eAg loss: A prospective study. *J Hepatol*. 2003;39:614–9.
77. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HB_eAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: Relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*. 2003;52:420–4.
78. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617–23.
79. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon α treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2001;121:101–9.

80. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828–53.
81. Conjeevaram HS, Lok AS-F. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38:s90–s103.
82. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2001;34:1225–41.
83. EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B, 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland, consensus statement (long version). *J Hepatol*. 2003;39 (Suppl 1):s3–s25.
84. Liaw Y-F, Leung NWY, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18: 239–45.
85. Haria M & Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis. *Drugs* 1995; 50(5): 873–96.
86. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39(3): 804–10.
87. Korenman J, Baker B, Waggoner J et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alphainterferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114(8): 629–34.
88. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alphainterferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95(5): 1318–25.
89. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323(5): 295–301.
90. Janssen HL, Gerken G, Carreno V et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30(1): 238–43.

91. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119(4): 312–23.
92. Janssen HL, Berk L, Schalm SW et al. Antiviral effect of prolonged intermittent lymphoblastoid alpha interferon treatment in chronic hepatitis B. *Gut* 1992; 33(8): 1094–8.
93. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat* 1998; 5(6): 389–97.
94. Janssen HL, van Zonneveld M & Schalm SW. Hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 350(26): 2719–20.
95. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26(6): 1621–5.
96. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990; 11(suppl 1): S133–S136.
97. Pastore G, Santantonio T, Milella M et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992; 14(2–3): 221–5.
98. Fattovich G, Farci P, Rugge M et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15(4): 584–9.
99. Buster EH, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogues. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1093-108.
100. Janssen HL, Berk L, Vermeulen M & Schalm SW. Seizures associated with low-dose alpha-interferon. *Lancet* 1990; 336(8730): 1580.

101. Buster EH, Hansen BE, Buti M et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007; 46(2): 388–94.
102. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2743–6.
103. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31.
104. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292–7.
105. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
106. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
107. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743–51.
108. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–10.
109. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1011-20.
110. Tenny DJ, Pokornowsky KA, Rose RE, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance [abstract]. *Hepatol Int* 2008; 2: A88–9.

111. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–88.
112. Lai CL, Gane E, Hsu C, et al. Two-year results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine [abstract]. *Hepatology* 2006; 44: 222A.
113. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528–36.
114. Di Bisceglie A, Lai C, Gaines E, More A, Authors M. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients [abstract]. *Hepatology* 2006; 44: 230A–1A.
115. Bzowej N, Chan H, Lai C, et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs. adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results [abstract]. *Hepatology* 2006; 44: 563A.
116. Heathcote EJ, Ed Gane E, DeMan R, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir df (TDF) versus Adefovi dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103 [abstract]. *Hepatology* 2007; 46: 861A.
117. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dpivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-012 [abstract]. *Hepatology* 2007; 46: 80A.
118. Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006; 166: 49–56.
119. Shiffman M, Ng T, Krastev Z. A doubleblind, placebo controlled trial of emtricitabine (FTC, Emtriva) administered once daily for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection [abstract]. *Hepatology* 2004; 40: 172A.
120. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. 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.

121. Suzuki F, Arase Y, Akuta N, Tsubota A, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Kumada H. Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol.* 2004 Oct;39(10):969-74.
122. Hadziyannis SJ. Interferon alpha therapy in HBeAg- negatif chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. *J Hepatol.* 2002 Feb;36(2):280-2.
123. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-70.
124. Shi Y, Wu YH, Shu ZY, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010 Oct;9(5):462-72.
125. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1206-17.
126. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G, Ozenirler S, Kalayci C, Poturoglu S, Cakaloglu Y, Okten A. 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):3020-2. Epub 2007 May 21.
127. Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61–66.
128. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219–26.
129. Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 281–87.

130. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883–91.
131. Marcellin P, Heathcote J, Gane E et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) demonstrated superior antiviral efficacy to adefovir dipivoxil in two pivotal, randomized, double-blind, studies for the treatment of HBeAg-negative and HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB): study 102 and study 103. *Hepatology Int* 2008; 2: A139.
132. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13:S47–S49.
133. Rajendra A, Wong JB: Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C, *J Hepatol* 2007;47(4):608-17.