

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HBEAg NEGATİF VE POZİTİF HEPATİT B
HASTALARINDA PEGİLE İNTERFERON ALFA 2 A (180
Mcg/hafta) TEDAVİSİNİN ADEFOVİR DİPİVOKSİL(10
mg/gün) TEDAVİSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Pınar SÖYLEMEZ KORKMAZ

KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2008

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HBEAg NEGATİF VE POZİTİF HEPATİT B HASTALARINDA
PEGİLE İNTERFERON ALFA 2 A (180 Mcg/hafta) TEDAVİSİNİN ADEFOVİR
DİPİVOKSİL(10 mg/gün) TEDAVİSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Pınar SÖYLEMEZ KORKMAZ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gaye USLUER**

**ESKİŞEHİR
2008**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Pınar Söylemez'e ait "Kronik HBeAg negatif ve pozitif hepatit B hastalarında pegile interferon alfa 2 a (180mcg/gün) tedavisinin adefovir dipivoksil (10 mg/gün) tedavisi ile karşılaştırılması" Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:18.11.2008

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gaye USLUER
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

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

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarih
ve / Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

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, Yrd Doç. Dr. Nurettin Erben'e, Öğr Gör. Dr. Saygın Nayman Alpat'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığım meslektaşlarım, Dr. Alp Alpat'a, , Dr. Hasan Naz'a, Dr. Emine Karkaç'a, Dr. Hatice Meriç'e, çalışma arkadaşlarım Dr. S.Atakan Nemli'ye, Dr. Figen Ünlü' ye, Dr. Osman T. Ertem'e, Dr.Tuğba Erdoğan'a, Dr. Nilgün Can'a, Dr Murat Korkmaz'a, tezimin istatistiklerinin değerlendirmesinde bana yardımcı olan Dr. Ahmet Musmul'a çok teşekkür ederim. Aramızdan ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Hasan Çolak'ı da saygı ve rahmetle anıyorum.

ÖZET

Korkmaz P. Kronik HBeAg negatif ve pozitif hepatit B hastalarında pegile interferon alfa 2 a (180mcg/gün) tedavisinin adefovir dipivoksil (10 mg/gün) tedavisi ile karşılaştırılması". Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2008. Hepatit B virusu akut, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Günümüzde kronik hepatit B (KHB) hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve nükleos(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. Pegile interferon alfa (PEG-INF alfa) büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Bu grupta yer alan Adefovir dipivoksil (ADV) bir revers transkriptaz inhibitörüdür. Bu çalışma 01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde tedavi alan kronik hepatit B'li hastalar üzerinde yapıldı. Söz konusu tarihler arasında, Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen 18-65 yaş arası 30 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hasta gruplarından birine (10 HBeAg negatif, 4 HBeAg pozitif) pegile interferon alfa 2a 180 µg/haftada bir, diğer gruba (11 HBeAg negatif, 5 HBeAg pozitif) ise adefovir dipivoksil 10 mg/gün tedavisi verildi. Tedavi süresi 12 ay olarak belirlendi. Çalışmada her iki ilacın KHB tedavisindeki etki ve güvenilirliğinin karşılaştırılması planlandı. Her iki grupta tedavi sonu virolojik yanıt ile biyokimyasal yanıt karşılaştırıldı. Tedavi sonunda HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 4,8 log₁₀ kopya/ml ve PEG-INF alfa 2a grubunda 4,2 log₁₀ kopya/ml'lik düşme saptandı. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-INF alfa 2a grubunda %60, ADV grubunda %90.9'dur. HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 3,2 log₁₀ kopya/ml ve PEG-INF alfa 2a grubunda 4 log₁₀ kopya/ml'lik düşme saptandı. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-INF alfa 2a grubunda %50, ADV grubunda %40'dır. Pegile interferon alfa 2a grubu hastalar ile adefovir dipivoksil grubu hastalar arasında hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatiflerde tedavi sonu biyokimyasal yanıt ve virolojik yanıt oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Her iki tedavi grubu yan etkiler açısından değerlendirildiğinde pegile interferon alfa 2a tedavisinde hastanın yaşam kalitesini bozan yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü. Kronik viral hepatit tedavisi gibi uzun süreli tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirine yakın olan tedaviler arasında seçim gerektiren hastalıklarda hastanın yaşam kalitesinin göze alınması gerekmektedir. Tedavi sırasında gelişen yan etkiler yakından izlenmeli ve gerekli tedaviler yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, adefovir, pegile interferon alfa 2a..

ABSTRACT

Korkmaz P. Efficacy and safety of Pegylated interferon Alfa-2a(180mcg/gün) and Adefovir Dipivoksil (10 mg/gün) therapy in HBeAg negative and positive chronic Hepatitis B infection. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Infection Disease, Eskişehir 2008. Chronic hepatitis B is associated with complications including liver failure, hepatocellular carcinoma, cirrhosis. Current therapeutic options include treatment with interferon alfa and adefovir dipivoksil. Pegylated interferon alfa -2a was developed through the process of pegylation, in which branched-chain polyethylene glycol (PEG) molecule is attached to the base interferon alfa -2a molecule to produce a drug with a prolonged half-life. Adefovir dipivoksil is an oral prodrug of an adefovir, an analogue of adenosine monophosphate, inhibits HBV DNA polymerase. This study was performed in infection disease clinic of Eskişehir Osmangazi University Hospital, between september 2005 – march 2008. 30 patients 18 to 65 years of age attended to study, in the first group (10 HBeAg negative, 4 HBeAg positive) patients were treated with PEG-IFN alfa 2a (180µg/week), (11 HBeAg negative, 5 HBeAg positive) patients with ADV (10 mg) for 48 weeks. Virological response and biochemical response at 48th week were compared in two groups. In HBeAg negative patients reductions in serum HBV DNA levels were 4.8 and 4.2 log₁₀ copies/ml in ADV and PEG-IFN groups at 48th week. PEG-IFN group and 90.9 % of ADV group had normalized alanine aminotransferase levels at 48th week. In HBeAg positive patients reductions in serum HBV DNA levels were 3.2 and 4 log₁₀ copies/ml in ADV and PEG-IFN groups at 48th week. 50 % of PEG-IFN group and 40 % of ADV group had normalized alanine aminotransferase levels at the end of the therapy. Biochemical and virological response are similar (no statistically meaningful difference) in both ADV and PEG-IFN groups at the end of the therapy. PEG-IFN treatment produce clinically important side effects. In long term therapies tolerability and route of administration should be considered if they have similar cure rates.

Key words: Chronic hepatitis B, adefovir dipivoksil, pegylated interferon alfa -2a

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Hepatit B virusu.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Mikrobiyoloji.....	3
2.1.3. Virusun Yapısı.....	3
2.1.4. Genomun Yapısı.....	4
2.1.5. Virusun Replikasyonu.....	4
2.1.6. HBV Genotipler.....	5
2.1.7. Mutant Virüsler.....	7
2.1.8. Epidemiyoloji	8
2.1.9. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik.....	11
2.1.10. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı.....	13
2.1.11. Kronik Hepatit B' nin Seyri.....	15
2.1.12.. Hangi hastalar Tedavi Edilmeli.....	19
2.1.13. Tedavide Kullanılan İlaçlar	23
3. GEREÇ YÖNTEM.....	44
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	44
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	45
3.3. Hastaların İzlemi.....	45
3.4. Hastaların Tedavisi.....	47
3.5. Tedavilerin Değerlendirilmesi.....	47

3.6. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Çalışma Grubu.....	49
4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	49
4.1.2. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Hastaları.....	52
4.1.3 HbeAg Pozitif Kronik Hepatit B Hastaları	59
5 . TARTIŞMA.....	66
6 SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR	80
EKLER	
EK-1: HASTA BİLGİLENDİRME FORMU	
EK-2: HASTA İZLEM FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Alanin Aspartat Transferaz
ADV	Adefovir Dipivoksil
AFP	Alfafeto Protein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FTC	Emtrictabine
HBV	Hepatit B Virusu
HSK	Hepatosellüler Kanser
HBsAg	Hepatit B Surface Antijen
HBcAg	Hepatit B Kor Antijen
HBsAg	Hepatit B E Antijen
HİV	Human Immundeficiency Virus
HCV	Hepatit C Virus
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
İFN- α	İnterferon Alfa
KHB	Kronik Hepatit B
LAM	Lamivudine
NA	Nükleozid Analogları
ORF	Open Reading Frame
PEG	Polietilen Glikol
PEG-IFN α	Pegile İnterferon Alfa
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik Asit
WHO	World Health Organisation

ŞEKİLLER DİZİNİ

- 2.1. Kronik hepatit B 'de doğal seyir.....18
- 2.2. Peginterferon alfa 2b ve interferon alfa 2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri...32

TABLOLAR DİZİNİ

2.1. HBV genotip ve serotiplerinin coğrafi dağılımı.....	6
2.2. Dünyada HBV endemisite bölgeleri.....	9
2.3. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri.....	14
2.4. Kronik hepatit B tedavisi için öneriler.....	22
2.5. İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları.....	25
2.6. İnterferonların yan etkileri.....	26
2.7. Nükleozid analogları ile tedavide antiviral direnç ile ilgili terimler.....	29
2.8. Peginterferon alfa 2b ve peginterferon alfa 2a' nın biyokimyasal ve biyolojik özellikleri	32
2.9. İnterferonun farmakokinetiği üzerine PEG zincir yapısının ve büyüklüğünün etkisi.	34
2.10. Böbrek yetmezliği olan hastalarda adefovir dipivoksilin dozları.....	39
3.1. İzlem çizelgesi.....	46
3.2. Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında kullanılan doz değişiklikleri.....	47
4.1 Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların cinsiyete göre dağılımı	49
4.2. Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi..... alan hastalarda yaş dağılımı	50
4.3. Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda ALT değerlerinin dağılımı	50
4.4. Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda HBeAg pozitif ve HBeAg negatifliğinin dağılımı	51
4.5. Hastaların başlangıç karakteristikleri.....	52
4.6. Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda HBeAg negatif hastalarda cinsiyet dağılımı	52
4.7. Pegile İnterferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda HBeAg negatif hastalarda yaş dağılımı	53

4.8. Pegile İnterferon alfa 2a ve adevofir dipivoksil tedavisi.....	54
alan hastalarda HBeAg negatif hastalarda ALT değerlerinin dağılımı	
4.9. HBeAg negatif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a	55
tedavisi sırasında görülen yan etkiler	
4.10. HBeAg negatif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a.....	55
tedavisi sırasında laboratuvarında saptanan yan etkiler	
4.11. HBeAg negatif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a	56
tedavisi sırasında doz azaltılması nedenleri	
4.12. HBeAg negatif hastalarda Adefovir dipivoksil tedavisi	56
sırasında gelişen yan etkiler	
4.13. HBeAg negatif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a ve	57
Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları	
4.14. Pegile İnterferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi alan.....	58
HBeAg negatif hastalarda tedavi süresince ortalama ALT değerleri	
4.15. Pegile İnterferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi.....	59
alan HBeAg negatif hastalarda tedavi süresince HBV DNA değerleri	
4.16. Pegile İnterferon alfa 2a ve adevofir dipivoksil tedavisi alan.....	60
hastalarda HBeAg pozitif hastalarda cinsiyet dağılımı	
4.17. HBeAg pozitif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a.....	61
tedavisi sırasında görülen yan etkiler	
4.18. HBeAg pozitif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a	61
tedavisi sırasında laboratuvarında saptanan yan etkiler	
4.19. HBeAg pozitif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a.....	62
tedavisi sırasında doz azaltılması nedenleri	
4.20. HBeAg pozitif hastalarda Adefovir dipivoksil tedavisi	62
sırasında gelişen yan etkiler	
4.21. HBeAg pozitif hastalarda Pegile İnterferon alfa 2a ve	63
Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları	
4.22. Pegile İnterferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi.....	63
alan HBeAg pozitif hastalarda tedavi süresince ortalama ALT değerleri	

4.23. Pegile İnterferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi alan.....	64
HBeAg pozitif hastalarda tedavi süresince HBV DNA değerleri	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirus genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virustur (1).

HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden birisidir(2). Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virusu (HBV) ile karşılaşmış olup, seropozitif (bağışıklık gelişmiş veya enfekte) (1). Tüm dünyada 400 milyonu aşkın kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000 yaklaşan sayıda kişi, HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir(2).

Ülkemiz, %6 (%3.9-12.5) prevalansla (3.5 milyon kişi) orta endemisine gösteren bölgeler (Orta doğu, Orta Asya, Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Latin ve Güney Amerika) arasında yer almaktadır. Bu bölgelerde daha çok horizontal bulaş söz konusudur. Perinatal bulaş ise %10-20 oranında görülmektedir(1). Enfeksiyon yenidoğan ve infant döneminde kazanıldığında %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod ve sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. Erişkin çağda hastaların yalnızca %3-5 kadarında kronikleşme görülür(3).

HBV'nin 8 genotipi (A-H) mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D'dir. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur(1,2,3).

Günümüzde kronik hepatit B (KHB) hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleos(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır(3). Tedavide hedeflenen amaçlar: 1) HBV replikasyonunun supresyonu, 2) karaciğerde histopatolojik düzelmenin sağlanması, 3) HBV'nin eradikasyonu, 4) siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi 5) yaşam süresinin uzatılmasıdır(3,4).

Konvansiyonel interferonlar kronik HBV tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır.(4) Proteinlerin pegilasyonu, etken maddenin atılım süresini uzatmak ve

etkisini arttırmak amacıyla oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonrasında Pegile interferonlar 2000'de Avrupa topluluğunda, 2001'de ABD'de kullanıma sunulmuştur. Pegile interferonların kronik hepatit C tedavisinde konvansiyonel interferonlardan daha etkili olduğunun anlaşılması, KHB tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur(4,5).

Pegile interferon alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün(Peg) interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımının uzamasına bağlı dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır(4,5).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Nükleozid analogları, sellüler Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) polimeraza bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu bloke eden bileşiklerdir.(2). Bu grupta yer alan Adefovir dipivoksil(ADV) bir revers transkriptaz inhibitörüdür. ADV adenosin monofosfatın fosfonat nükleotid analogu olan adefovirin oral etkili ön ilacıdır(1,2,3).

Kronik hepatit B'de hem Pegile interferon alfa 2a (peg-IFN α - 2a) hem de adefovir dipivoksil tedavide önerilen ilaçlar arasındadır(3).

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen kronik hepatit B hastalarında her ikisi de tedavide kullanılan ADV ve peg-IFN α - 2a'nın etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HEPATİT B VİRUSU

2.1.1. Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hipokrat epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür(6). Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virusuna bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünlerinin kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır(7). Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan veya aşılana çeşitli risk gruplarında uzun inkübasyonlu sarılık salgınları bildirilmiştir. 1947'de Mac Callum infeksiyöz hepatit için "Hepatit A" ve serum hepatiti için "Hepatit B" tanımlamasını kullanmıştır(6,7). HBV virusu ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya(Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm viriyonun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır. HBV infeksiyöz partikülü olan 42 nm büyüklüğündeki Dane partikülleri dışında 22 nm'lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğündeki filamentöz partiküller de elektron mikroskobunda tarif edilmiş, bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir(2,8).

2.1.2. Mikrobiyoloji

2.1.3. Virusun yapısı: Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alır. Sadece insanları ve şempanzeleri enfekte etmektedir. HBV, 42 nm çapında, sferik biçimde zarflı bir virustur ve karaciğerde replike olur. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kb uzunluğunda olup sirküler DNA genomu içerir(6,7,8). Konak hücreden alınmış lipid zarf üzerinde büyük(L), orta(M), küçük(S) olmak üzere üç formda bulunabilen viral yüzey antijeni(HBsAg) immunojeniktir. Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni(HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini içerir(6,8).

HBV ile enfekte olan hastaların kanında üç ayrı partikül gösterilmiştir:

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

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

3. 22 nm çapında , nükleik asit içermeyen, tübüler şekilde, non infeksiyöz partiküller (6,7,8).

2.1.4. Genomun Yapısı

HBV DNA, 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan oluşmuştur(7). HBV'nda genetik bilginin tümü uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S,C,X,P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame: ORF) sahiptir. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur, böylece birbiriyle ilişkili birden fazla proteinin sentezi sağlanır(6,7,8).

Uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini(HBeAg, HBcAg), X geni X proteinlerini ve P geni DNA polimeraz, revers transkriptaz ve viral polimerazı kodlar. Başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre S1, pre S2, S olmak üzere üç, C geni üzerinde pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunur ve bu gen bölgelerinden viral komponentlerin sentezi dört ayrı mRNA aracılığıyla olur. Yedi değişik polipeptid üretilir(6,7,8).

2.1.5. Virusun Replikasyonu

HBV'nin insan hepatositlerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey molekülleri henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. LHBsAg'nin amino terminalinde bulunan viral alttıplere göre 109 ya da 120 aminoasit büyüklüğünde izlenen pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli görevi taşıyan epitoplari içerdiği saptanmıştır. Hücreye tutunmada en etkin görevi üstlenen preS1 bölgesindeki 21-47.aminoasitler ve bu epitop içinde yer alan QLDRF dizisidir(2).

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

Endojen DNA polimeraz tarafından tümüyle çift sarmallı, uçları kapalı, sirküler yapıda HBV DNA(ccc DNA) meydana getirilir(7). ccc DNA HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan bir moleküldür ve antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlardan sorumludur. Viral RNA'lardan virusa ait proteinler;HBcAg, HBeAg, viral polimeraz, zarf proteinleri, X proteini sentezlenir(2).Viral genomik DNA viral revers transkriptaz enzimi tarafından sentezlenir, HBs proteinleri, endoplazmik retikulumda öncelikle transmembran proteinleri olarak sentezlenir. Oligomerizasyon, molekül içi ve moleküller arası disülfid köprülerinin oluşmasıyla olgunlaşarak, membran lipidleri ile birlikte kor proteinlerini çevreleyip hücre dışına çıkarlar(2,7).

HBV'nin dört major geni mevcuttur:

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

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

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

4. X geni: Transkripsiyonel transaktivatörler olarak görev yapan iki proteini sentezler.(1,6,7).

2.1.6. HBV Genotipleri

HBV'nin ortak "a" determinantı taşıyan(S proteini determinantları) 9 grupta incelenen serotipleri ve A'dan H'ye kadar gruplandırılmış olan sekiz genotipi vardır(Tablo 1).Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir. Doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir ve bu ülkelerde vertikal geçiş ön plandadır. C genotipinin daha ağır

karaciğer hasarı ile ilişkisi bulunmuştur(2,7). Genotip A ve D'nin dominant olduğu Akdeniz ve Sahra altı Afrika ülkelerinde horizontal geçiş daha önemlidir(7).

Tablo 2.1.HBV genotip ve serotiplerinin coğrafi dağılımı

Genotip	Serotip	Coğrafi dağılım
A	adw2	Kuzeybatı Avrupa, ABD, Sahara-altı Afrika, Doğu Afrika, Japonya, Filipinler
	ayw1 ^b	Orta Afrika, Kenya
	ayw2	Güney Afrika, Malawi
	adw4 ^b	Venezuela
B	adw2	Endonezya, Çin, Japonya
	ayw1	Güneydoğu Asya, Vietnam, Endonezya, Filipinler, Brezilya
	adr ^b	Venezuela
C	adrq+	Kore, Çin, Japonya
	adrq-	Polinezya
	ayr	Vietnam
	adw	Tibet
	adw2	Japonya, Filipinler,Doğu Asya
	ayw2	Tibet
	ayw3	Avusturalya(Aborjinler)
	aywr	Japonya
D	ayw2	Afrika, Akdeniz, Hindistan, Tunus, Doğu Avrupa
	ayw3	Akdeniz, Doğu Avrupa
	ayw4 ^b	Orta ve Batı Afrika, ABD
	adw3 ^b	Orta Amerika

2 nolu kaynaktan alınmıştır.

2.1.7. Mutant Viruslar

HBV enfeksiyonu İnsan İmmün Yetmezlik Virusu(HIV) ve Hepatit C(HCV) gibi yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir(2). HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yaşı büyüdükçe viral populasyonda mutant virusların ortaya çıktığı saptanmıştır(6). Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV virionunun plazma yarı ömrü 1-3 gün olmasına rağmen enfekte hepatositlerin yarı ömrü 10-100 gün olarak karşımıza çıkar(2,6). HBV revers transkriptaz enziminin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek virion üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV Polimerazın hata oranı retroviruslara yakındır(nükleotid başına $1,4-5 \times 10^{-5}$). Oluşan mutantlar;immün sistem, aşılama, ilaç tedavisi ile sınırlandırılmaya çalışılmakta ancak tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak tekrar karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak infekte kişideki virus populasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı varyantların bir kombinasyonu olarak izlenmektedir. Konaktaki virusa herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan viruslar seçilerek baskın populasyon haline gelmektedir.(2,6).

Basal Core Promoter/Precore ve Core bölgesinde izlenen mutasyonlar:

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Pre-core bölgesinde 1896. nükleotidte izlenen G-A dönüşümü TGA stop kodonu oluşturmakta ve HBeAg ekspresyonu durmaktadır. HBV genotipleri B, D, E, G'de ve bazı C genotiplerinde oluşan bir diğer mutasyon ise oluşan bu sekonder fonksiyonel yapıyı stabilize eder(2,6,7). HBeAg sentezleyemeyen mutant suş muhtemelen konağın sitotoksik yanıtından kaçarak hayatiyetini sürdürür(7). Mutant viruslarda daha ağır bir klinik gözlenmektedir, bunun nedeni:

1. Serumda HBeAg olmaması durumunda hepatosit yüzeyine eksprese edilen HBcAg'ne yönelik artmış immün yanıt.
2. Erken sonlanan HBeAg proteinin direkt sitopatik etkisi.
3. Mutant virusun viral paketlenmeyi sağlayan enkapsidasyon sinyalini kodlayan bölgesinde oluşan daha kararlı yapı nedeniyle

“wild tip” virusa göre artmış replikasyon hızı kazanmasıdır(2, 6, 7, 9).

Polimeraz bölgesinde izlenen mutasyonlar: HBV tedavisinde nükleot(z)id analoglarının kullanımı ile, Pol geninde mutasyon taşıyan ilaçlara dirençli virusların seçilmesine bu da ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olur. Uzun süre Lamivudin tedavisi alan hastalarda YMDD motifi incelendiğinde;metioninin valin veya izolösin ile yer değiştirdiği tespit edilmiştir.Tedavi süresi uzadıkça mutant viruslar seçilmekte ve popülasyona hakim hale geçmektedir(2, 6, 7, 8, 9)

Zarf bölgesinde izlenen mutasyonlar: HBV’ye karşı nötralizan antikör yanıtına neden olan “a” determinantında özellikle 145. pozisyonda glisinin arjinine değişmesi sonucu oluşan mutasyon HBsAg’nin üç boyutlu yapısında değişikliklere yol açmakta; Anti-HBs’nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olmaktadır(2,6,7,9).Bu tür mutantlar hepatit B aşısı virüsü ile veya uzun süreli uygulanan Hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) ile karşılaşma sonrası gelişebilir(1,2,6,7).

X geni mutasyonları: X geninde olan mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve X proteininin fonksiyonunu etkiler(2, 6, 7).

2.1.8 Epidemiyoloji

Bulaşma Yolları:

Perkütan bulaşma: Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar, hemodiyaliz çalışanları olmak üzere sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Ayrıca kanla bulaşmışlığa bağlı olarak havlu, jilet, 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. Semen ve tükürük gibi salgılar dışında virus yoğunluğu çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamaz(10,11).

Cinsel temas: Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli bulaşma yoludur. Rektal mukozanın mikrotravmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski arttırmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok

risk altındadır. Cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığı olanlar ve çok eşlilerde risk artmaktadır.

Perinatal bulaşma: Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında ve doğum sırasında olabilir. En sık doğum sırasında enfekte kan ve salgılar aracılığıyla bulaşma olmaktadır(6). 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 gösterilmiştir, teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez(6,10,11).

Horizontal bulaşma: Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılamamıştır. HBV'nin hepatositler yanı sıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneği nedeniyle enfekte kanın, enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastaki bireylerin hasarlı derileriyle temasının horizontal bulaşma yol açabileceği gösterilmiştir(10). Aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında HBV bulaşması olmaktadır(6).

Ülkemizde enfeksiyon çoğunlukla çocukluk ve genç erişkin dönemlerinde tüm bulaşma yolları ile alınmaktadır. Ancak ülkemizin pek çok yerinde hijyenik koşullara yeterince önem verilmediğinden dolayı horizontal bulaşma önemlidir(10,11,12).

Dünyada HBV enfeksiyonu prevalansı: Bu enfeksiyonun Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta, yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır(Tablo 2). Sınıflandırmada HBsAg ve Anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, görülen en sık bulaşma yolu dikkate alınmıştır(6,10,11).

Tablo 2. 2. Dünya’da HBV Endemisite Bölgeleri

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
HBsAg pozitiflik oranı(%)	8	2-7	2
Kronik enfeksiyon oranı(%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal,erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

11 nolu kaynaktan alınmıştır.

Yüksek endemisite ülkeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %8’in üzerindedir, dünya nüfusunun %45’i bu bölgelerde yaşamaktadır. Hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %60’tan fazladır. Esas bulaşma yolu maternal, perinatal ve horizontaldir. Kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri gelişme oranı yüksektir(6,10,11).

Orta endemisite ülkeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Dünya nüfusunun %43’ü bu bölgelerde yaşamaktadır. Hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasındadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik, ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir.

Düşük endemisite ülkeleri: Toplumda HBsAg pozitifliği %2’nin altındadır. Dünya nüfusunun %12’si bu bölgelerde yaşamaktadır. Hayat boyunca HBV ile karşılaşma riski %20’den azdır. Enfeksiyon çoğunlukla erişkinlerde ve risk

gruplarında görülür. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Eşcinsellerde, çok eşli heteroseksüellerde, damar içi uyuşturucu bağımlılarında, Eskimolar, Yeni Zellenda ve Avusturalya yerlilerinde ve Amerikalı zencilerde daha sık görülür(6,10,11).

Ülkemizde HBV Seroprevalansı: Ülkemizde 1972 yılından günümüze kadar çeşitli gruplarda HBsAg araştırılmaktadır. Elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu göstermektedir(11).

Akut hepatit B sporadik olarak her mevsim gözlenebilir. Genel olarak hepatit B'nin akut viral hepatitler içindeki oranı çocuklarda %1.3-35.8, yetişkinlerde %28.5-85 arasında değişmektedir. Ülkemizde 10 merkezde yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonu olanlarda olası bulaş yolu olarak cerrahi girişim, aile içi temas, transfüzyon sırasıyla %40.4, %16.7, %4 oranında bulunmuştur. Bununla birlikte ülkemizin bir çok yerinde hijyen koşullarından dolayı horizontal bulaş en önemli bulaş yoludur(6,10,11).

Kan ve kan ürünü alanlarda her alıcı için post transfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10.000'dir. Ülkemizde kan donörlerinde HBV'nin aranması 1998 yılından beri yapılmaktadır. Asker donörlerdeki HBsAg pozitifliğinin %5.1-14 arasında olduğu ve sivil donörlerden yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak son zamanlarda asker donörlerde de bu oran düşmektedir. Turunç ve arkadaşları kan donörlerinde HBsAg pozitifliğinin %0.88 olarak bulmuşken, asker donörlerde bu oran %2.1'dir(13). Toplum genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği ülkemizde %1.7-21 arasındadır. Toplum genelinde HBsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur(11). Ülkemizde Anti-HBs pozitifliği 19 yaş altı, 20-39 yaş arası, 40-59 yaş arası, 60 yaş üstünde sırasıyla %24.4, 28.3, 36.1, 23.1 bulunmuştur. Bu pozitifliklerin sırasıyla %73, 54, 34, 45'i aşılama ya bağlıdır(10,11).

Ülkemizde risk grupları içinde HBV seroprevalansının en çok araştırıldığı grup sağlık çalışanlarıdır. HBsAg pozitifliği sağlık çalışanlarında %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

anamlı fark bulunmamıştır. Sağlık çalışanları yaptıkları girişimler özellikle de girişimsel işlemler nedeniyle risk altındadır. DSÖ 1992' de HBV'yi meslek hastalığı etkeni kabul etmiştir(10,11).

Risk grupları içinde hemodiyaliz hastalarında ve diyaliz hastaları hariç kronik hastalığı olanlarda da HBsAg pozitiflik oranının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(14). Hemodiyaliz hastalarında ve hematolojik maligniteli hastalarda HBsAg pozitifliğini sırasıyla %3.2-27.9, ise %1.8-73.3 olarak bildiren çalışmalar yayınlanmıştır(10,11).

. 2.1.9. Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Klinik

Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelasan dönem olmak üzere dört kategoride incelenebilir(15). Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olarak belirlenmiştir, fakat çoğu vakada bu aralık 60-180 gündür. HBV enfeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik geçirildiği bildirilmektedir(16). Akut HBV enfeksiyonuna özgül, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur(14). Semptomatik akut hepatit B hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Sklerada ikter, serum bilirubin düzeyi %2.5-3 mg üstünde olunca gerçekleşir. Bulantı, kusma, grip benzeri şikayetler, halsizlik ve yorgunluk, sağ üst kadranda ağrı en belirgin semptomlar arasındadır(17). Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır(15, 16).

Sarılığın başlaması ve koyu idrar çıkması ile ikterik dönem başlar. Hastaların bir kısmında birkaç gün süren hafif kaşıntı oluşur, nadiren kaşıntı uzayabilir, idrar koyu, dışkı açık veya çamur rengindedir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta sürer(15, 16).

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali(%10), splenomegali(%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir. Akut ve kronik hepatit B seyri esnasında glomerulonefrit, mikst kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, Raynoud fenomeni, büllöz formasyon, Guillian Barre sendromu, poliarteritis nodosa gibi genellikle

immun kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir(6,15,16).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virusu ile koenfeksiyon veya kronikleşme hatırda tutulmalıdır(6,15,16).

Akut hepatit B'nin seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Fulminan hepatit, karaciğer yetmezliğinin ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formudur. Bu vakalarda mortalite çok yüksektir. İkter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar gidebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flapping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminazlarında ani azalma, oligüri, azotemi ve asit önemli bulgulardır. Ayrıca ateş, lökositoz ve hemorajiler ortaya çıkabilir(6,15,16).

Kronik hepatit B sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Teşhis genellikle donör olarak kan verme esnasında veya rutin kan taraması sırasında HBsAg pozitif bulunduğu ve serum transaminazlarında orta derecede yükseklik tespit edildiği zaman konabilir. En önemli semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir(15,16). Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştıramama, uykusuzluk ve depresyon görülebilir(18).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda dolaşımda HBsAg ve Anti-HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir. Poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, glomerulonefrit, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir(15,16).

2.1.10. HBV İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı

Serolojik Tanı Yöntemleri: Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskelediği düşünülmektedir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyuluculuğu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle Anti-HBs antikorları saptanamamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür(6,16,19).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe nisbeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolarla karşılaşılabilir. HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır(16,19).

Anti-HBcIgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBcIgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. Anti-HBcIgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir(6,16,19).

Tablo 2.3.Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

Gösterge	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu(akut veya kronik olup olmadığına anlaşılması için ek testlere ihtiyaç vardır).
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon(akut, düzelmiş veya kronik);aşılardan sonra görülmez.
Anti-HBcIgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde enfeksiyon(6 ay içinde), HBsAg olmaksızın Anti-HBcIgM varlığı pencere dönemi.

16 nolu kaynaktan alınmıştır.

Moleküler Tanı Yöntemleri: HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri

ise oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir(<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır(16,19).

2.1.11. Kronik hepatit B'nin seyri

Kronik hepatit B enfeksiyonunun seyri dört faza ayrılabilir:

1-Birinci faz(immüntolerans dönemi):HBV'ye karşı bir immüntolerans söz konusudur. Özellikle HBV enfeksiyonunu perinatal yolla alanlarda ve ayrıca erken çocukluk döneminde (<10 yaş) horizontal yolla alanlarda belirgin olarak görülmektedir. Çocukluk ve erişkin dönemde alınan HBV enfeksiyonlarında immüntolerans fazı kısa sürelidir veya yoktur. HBsAg, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve düşük karaciğer hasarı ile karakterizedir. Bu faz genellikle 10-30 yıl kadar sürer, bu süre boyunca spontan HBeAg kaybı oranı çok düşük olur: ilk 3 yılda %2, 20 yıldan sonra ise sadece %15'dir(20,21,22).

2-İkinci faz(immün klirens/ HBeAg pozitif Kronik Hepatit B): Geç çocukluk (10-18) yaş, adolesan ve genç erişkin döneminde alınan akut HBV enfeksiyonları iyileşmeyip kronikleştiğinde HBeAg pozitif kronik hepatit B tablosunu oluşturmaktadır. Ayrıca perinatal yolla alınan HBV enfeksiyonu, uzun süreli immüntolerans döneminden sonra üçüncü dördüncü dekadlarda HBeAg pozitif kronik hepatit B'ye dönüşebilmektedir(20). Sürekli antijen ekspresyonu nedeniyle oluşan immün yanıtı bağlı fazlaca ve devamlı hepatosit harabiyeti olmaya başlar. Karaciğerde belirgin inflamasyon vardır. Bu dönem ne kadar uzun sürerse kronik aktif hepatite ve siroza gidiş riski ve hızı artar(21). Bu faz HBeAg pozitifliği, yüksek veya dalgalanan serum HBV DNA düzeyleri, persistan veya intermittant alanin aminotransferaz (ALT) yükselmeleri ve de karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyonla karakterizedir(20).

Bu dönemin önemli bir sonucu HBeAg serokonversiyonudur. HBeAg kaybolması genellikle transaminazlarda görülen alevlenmeler ile olur. Yüksek transaminaz düzeylerinin, konak immün yanıtının ciddi ve dolaylı bir göstergesi

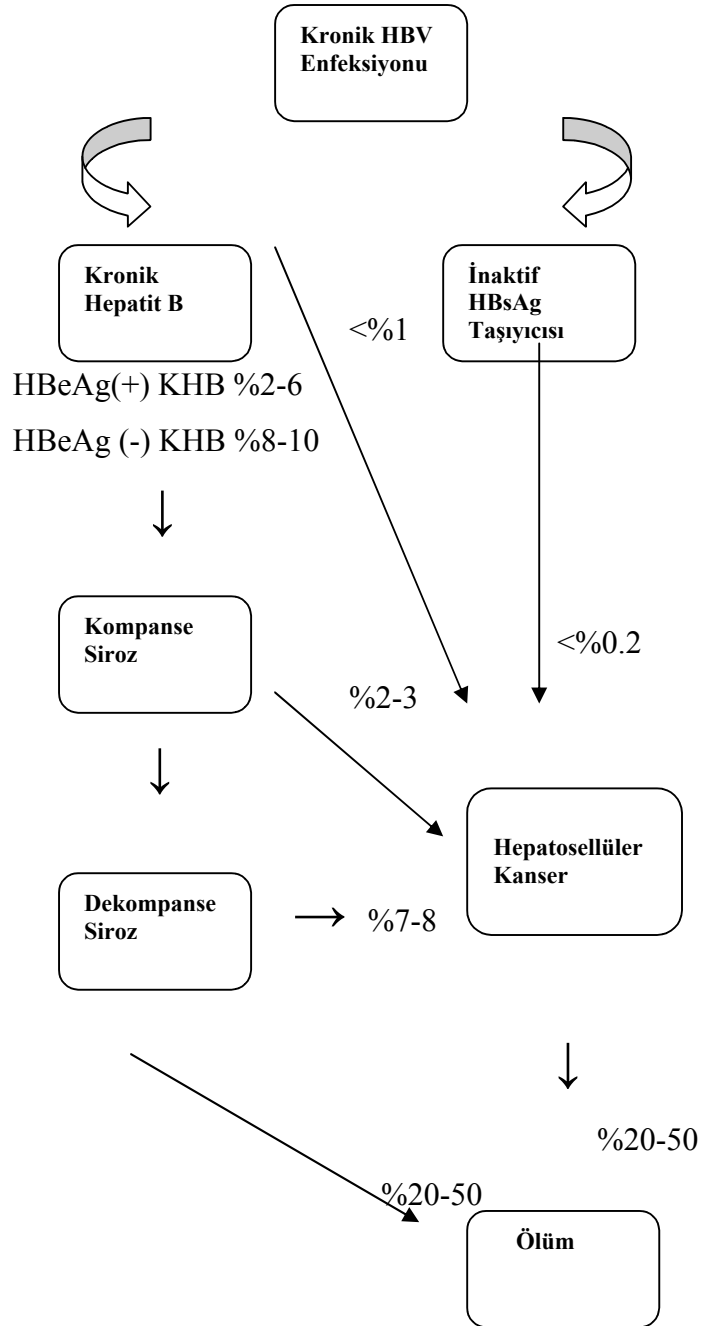
olduğuna inanılmaktadır. Tetikleyen ya viral yükteki bir artış ya da viral antijenlerin sunumundaki değişikliklerdir. HBeAg serokonversiyonu olan olguların çoğunluğunda inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir. Alevlenmeler, erkeklerde kadınlardan daha sık olur. Tüm alevlenmeler HBeAg serokonversiyonu ve serumda HBV DNA kaybı ile sonlanmaz ve tekrarlayan nekroinflamasyon atakları siroz ve hepatosellüler kanser gelişme riskini artırır. Bu dönemde yıllık spontan HBeAg serokonversiyonu oranı %8-15'dir. HBeAg serokonversiyonu olan olguların yaklaşık %5'inde ise HBeAg negatif kronik hepatit B olguları gelişmektedir. Bu olguların ALT düzeyleri sürekli yüksek veya dalgalanmalar halinde seyretmektedir(20,21,22,23).

3-Üçüncü faz(İnaktif HBsAg taşıyıcılığı): HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, ALT normal ve HBV DNA negatif veya düşük düzeyde pozitifdir. 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(20,21,22).

4-Dördüncü faz(HBV replikasyonunun reaktivasyonu/HBeAg negatif kronik hepatit B): Bu faz anti-HBe pozitifliği, saptanabilir HBV DNA düzeyleri ve devam eden nekroinflamasyonla karakterizedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının reaktivasyonu sonucu veya HBeAg pozitif kronik hepatit B'den HBeAg negatif kronik hepatit B oluşumuyla gerçekleşmektedir. Aynı zamanda anti-HBe pozitif veya mutant HBV olarak da isimlendirilmektedir. %10-30 olguda HBeAg serokonversiyonuna rağmen HBV DNA düzeyinde yükselme ve karaciğer hastalılığında yükselme görülür. Bu durum sıklıkla HBeAg eksprese edemeyen HBV varyantlarının seçilmesiyle oluşur. HBeAg negatif kronik hepatitlerde spontan remisyon olasılığı düşüktür(20,22,23). Serum HBV DNA düzeyleri HBeAg pozitif hastalardan daha düşüktür ve ALT seviyelerinde dalgalanmalar gözlenir. Bu hastaların yaklaşık %30'unda başvuru sırasında normal ALT seviyeleri olabilir, bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılarından ayırımının yapılması gerekir(21,24).

HBV enfeksiyonunun seyrini(siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerlemeyi) etkileyen faktörler: 1. enfeksiyonun alındığı yaşı(yenidoğan, çocukluk ve erişkin dönemi), 2. enfeksiyonun süresi, 3. erkek cinsiyet, 4. alkol tüketimi, 5. HCV

koenfeksiyonu, 6. Delta virus enfeksiyonu, 7. CD4<200/ml olması, 8. fibrosis evresi, 9. HBV genotipleri, 10. konak faktörleridir.



Şekil 2.1. Kronik Hepatit B’de Doğal Seyir

20 nolu kaynaktan alınmıştır.

Hepatosellüler Kanser: HBV taşıyıcılarında hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riski artmıştır. Hastaların çoğunda HSK kapsüllü tek bir tümör halinde başlar. HSK

periyodik olarak alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrason taraması ile erken dönemde saptanabilir. US'nin duyarlılığı yüksek olsa da yalancı pozitiflik oranı da yüksektir. AFP'nin duyarlılığı düşük (%50-70) ama, özgüllüğü yüksektir (>%90). Tümörün iki katına ulaşması için gereken süre 2-12 ay arasında değişir. Bu nedenle periyodik taramalar 6 ayda bir önerilmektedir. HSK gelişmesi için yüksek riskli grup:1. 40-45 yaş üzerinde olan erkekler, 2. sirozlular, 3. HSK aile öyküsü olanlar, 4. enfeksiyonu perinatal veya çocukluk döneminde almış olanlardır.

Kronik hepatit B'li hastalarda yıllık HSK gelişme riski %0.2, HBV ilişkili sirozda ise bu oran %2-3'dür (20,23).

2.1.12. Hangi hastalar tedavi edilmeli

2000 ve 2006 yıllarında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından gerçekleştirilen hepatit B'nin tedavi konferanslarından alınan, HBV enfeksiyonu ile ilgili klinik terimlere ait uzlaşmış tanımlar ve tanı kriterleri şunlardır:

Tanımlar:

Kronik Hepatit B: Hepatit B virusu ile sürekli enfeksiyon sonucu karaciğerin kronik nekrozu ve enflamatuvar enfeksiyonu. Kronik hepatit B, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B olarak ikiye ayrılabilir.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Karaciğerde nekroz ve enflamatuvar enfeksiyon olmadan sürekli HBV enfeksiyonu görülmesi.

Gerilemiş hepatit B: Artık virolojik, biyokimyasal ya da histolojik açıdan gösterilebilen hiçbir canlı virus enfeksiyonu yada hastalığın kalmadığı, önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonu.

Hepatit B'nin akut alevlenmesi: Aminotransferaz aktivitesinde ara ara normalin üst sınırının 10 kat üzerine ve bazal değerinin iki katına dek gözlenen artışlar.

Hepatit B'nin reaktivasyonu: Önceden inaktif HBsAg taşıyıcısı olduğu ya da gerilemiş hepatit B'si olduğu bilinen kişide aktif nekrozun ve enflamatuvar karaciğer hastalığının yeniden ortaya çıkışı.

HBeAg'nin temizlenmesi: Önceden HBeAg pozitif olan kişide HBeAg'nin kaybolması.

HBeAg'nin serokonversiyonu: Önceden HBeAg pozitif ve anti HBe negatif olan kişide, HBeAg'nin kaybolması ve anti HBe'nin pozitifleşmesi.

HBeAg'nin geri dönüşü: Önceden HBeAg negatif ve anti HBe pozitif olan kişide HBeAg'nin yeniden ortaya çıkışı(23,25,26).

Kronik HBV hastalarında izlem:

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların başlangıç değerlendirmelerinde kullanılması gereken testler konusunda genel bir fikir birliği olmakla birlikte, tedavi adaylarının saptanmasında bu testlerin nasıl kullanılacağı konusunda bazı tartışmalı noktalar mevcuttur(23,25).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde:

İlk değerlendirme:

- Öykü ve fizik muayene
- Karaciğer hastalığı ve HSK ile ilgili aile öyküsü
- Karaciğer hastalığını değerlendirmek için laboratuvar testleri tam kan sayımı, trombosit sayımı, karaciğer testleri ve protrombin zamanı
- HBV replikasyonunu gösteren testler-HBeAg/anti HBe, HBV DNA
- Viral koenfeksiyonları ekarte etmeyi sağlayan testler anti-HCV, anti- HDV, anti-HIV
- HSK tarama testleri: AFP ve yüksek riskli hastalarda ultrason
- Karaciğer hastalığının derecesini ve evresini saptamak için karaciğer biyopsisi: kronik hepatit tanısı alanlar için.

HBeAg pozitif hastalarda tedavi kriterleri:

HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ve normal ALT düzeyi;

- ALT her 3-6 ayda bir, eğer yükselirse daha sık ölçülmeli
- Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 1-2 kat üzerindeyse, ALT düzeylerini 1-3 ayda bir tekrar ölçerek; hastanın yaşı >40 ise, ALT bir dizi testte sınırdan ya da hafif yüksek bulunuyorsa karaciğer biyopsisi uygulanabilir. Biyopside orta/şiddetli enflamasyon ya da ciddi fibrozis gözlenirse tedavi uygulanabilir.
- Eğer 3-6 ayda süresince ALT değerleri normalin üst sınırının 2 kat üzerinde ve HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ise, karaciğer biyopsisi ve tedavi uygulanabilir.
- İgili popülasyonda HSK taraması yapılabilir.

HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:

- Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- Oniki aydan uzun süren HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
- HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den yüksek oluşu
- Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği
- Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu(27)

Tablo 2.4.Kronik Hepatit B Tedavisi için Öneriler

HBeAg	HBV DNA	ALT	Tedavi önerileri
+	>20.000 IU/ml	≤ 2xNÜS	Mevcut tedavi ile düşük etkinlik. İzleme alın. ALT yükselince tedaviyi düşün. >40 yaş,ALT sürekli ≥ 2xNÜS ya da ailede HSK öyküsü varsa biyopsi düşün. HBV DNA >20.000 IU/ml ve biyopside orta şiddetli inflamasyon veya dikkate değer fibrozis saptanmışsa tedaviyi düşün.
+	>20.000 IU/ml	>2xNÜS	3-6 ay gözleyin. HBeAg kendiliğinden kaybolmuyorsa tedavi edin. Tedavi öncesinde, kompanse edilebilirse, karaciğer biyopsisini düşünün. İkterik tablo veya kinik yetmezlik durumunda hemen tedavi edin. Başlangıç tedavisi olarak IFN- α /Peg IFN- α , LAM, ADV, ETV ya da LdT kullanılabilir. LAM, LdT yüksek direnç oranları nedeniyle tercih edilmez. Tedavinin sonlanım noktası – HbeAg'den anti Hbe'ye serokonversiyon. Tedavi süresi IFN- α için 16 hafta, Peg IFN- α için 48 hafta, LAM, ADV, ETV ,LdT için en az bir yıl,HBeAg serokonversiyonundan sonra en az 6 ay daha sürdürün.
-	>20.000 IU/ml	> 2xNÜS	Başlangıç tedavisi olarak IFN- α /Peg IFN- α , LAM, ADV, ETV ya da LdT kullanılabilir. LAM, LdT yüksek direnç oranları nedeniyle tercih edilmez. Tedavinin sonlanım noktası tanımlı değildir.Tedavi süresi IFN- α /Peg IFN- α için 1 yıl, LAM, ADV, ETV , LdT için > 1 yıl.
-	>2000 IU/ml	1->2xNÜS	Karaciğer biyopsisi düşünün ve biyopside orta/ şiddetli nekroinflamasyon veya dikkate değer fibrozis saptanırsa tedavi edin.
-	≤2000 IU/ml	≤ NÜS	Gözleyin ,eğer ALT veya HBV DNA yükselirse tedavi edin.

Kısaltmalar ALT, alanin aminotransferaz; NÜS, normalin üst sınırı; IFN- α , interferon alfa, Peg IFN- α pegile interferon alfa; LAM, lamivudin; ADV, adefovir; ETV, entekavir; LdT, telbivudin.

25 nolu kaynaktan alınmıştır.

Kronik hepatit B tedavisinin amaçları HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ve karaciğer hastalığının hafifletilmesidir. Tedavide esas hedef ise sirozun, karaciğer yetmezliğinin ve HSK'nin önlenmesidir. Tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, anti HBe var ya da yokken HBeAg'nin kaybolması ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. Bugün tedavide kullanılan altı tedavi seçeneği bulunmaktadır (IFN- α , Peg IFN- α , Lamivudin, Adefovir, Entekavir, Telbivudine)(23,25).

İnterferonlar (IFN) önceden belirlenen bir süre uygulanırken, nükleozid analogları (NA) genelde belirli sonlanım noktalarına ulaşıncaya dek kullanılmalıdır. Yaklaşımındaki farklılık IFN'ın ek immünmodülatör etkisinden kaynaklanmaktadır. HBeAg pozitif hastalarda, eğer tedavi HBeAg serokonversiyonundan sonra kesilirse, bugün için onaylanmış antiviral ajanlarla hastaların %50 ile %90'ında virüsler baskılanabilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise , HBV DNA düzeyleri bir yılı aşkın süre boyunca polimeraz zincir reaksiyonu(PZR) ile saptanmayacak kadar düşük düzeylere inse bile enfeksiyon tekrarlayabilmektedir; bu nedenle de tedavinin kesileceği sonlanım noktası belirsizdir(23,25,28).

2.1.13. Tedavide kullanılan ilaçlar

İnterferon alfa(α):İnterferonlar; viruslar, bakteriler, ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon $-\alpha$, β , γ . İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır(29). İnterferon alfa hepatit B tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır. İmmünmodülatör etkinin yanı sıra antiviral aktiviteye de sahiptir. İmmünmodülatör aktivitesini natürel killer hücre, sitotoksik T hücre, makrofaj indüksiyonu veya aktivasyonu ile sağlar. Antiviral aktivitesini 2,5

oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar(4,29,30).

İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virusla karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İlk basamakta interferon hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, yirmiden fazla hücreyel proteinin yapımını gerçekleştirir. Virus ve hücre tipine bağlı olarak interferonların antiviral etkisi viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, m-RNA'nın sentez ve metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. Bu proteinler arasında en iyi bilinenleri 2',5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteindir(4,29,30).

İnterferonlar viral enfeksiyonlarda direkt antiviral etki ve enfeksiyona immün yanıtı düzenleyerek etkilerini gösterirler. Örneğin interferonun etkisiyle major histokompatibilite kompleks antijenlerinin sunumu, sitotoksik T lenfositlerinin litik etkilerini arttırarak antiviral etkiye neden olur(4,6,29,30).

İnterferon alfanın intramuskuler veya subkutan injeksiyondan sonra %80'den fazlası emilir. Plazma düzeyleri doz ilişkilidir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-36 saat sonra bazal değere döner. İnterferon sistemik olarak verildikten sonra solunum sistemi, beyin omurilik sıvısı, göz ve beyin dokusunda düşük düzeyde bulunur. Lökosit ve rekombinant interferon alfa türleri yaklaşık 2-4 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir. İnterferon çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücreyel uptake ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlar tarafından metabolize edilerek atılır. Hepatik sitokrom P-450 ile etkileşen çeşitli ilaçlarla alındığında metabolizması azalır(4,29,30).

İnterferon alfa 2 b'nin 3,5,10 MU ve interferon alfa 2 a'nın 3, 4.5, 6, 9 MU olmak üzere uygulama formları bulunmaktadır. Olgunun durumuna göre tedavi şeması değişmekle birlikte, tipik olgularda en çok denenilen ve tercih edilen klasik interferon tedavi şeması, 4-6 ay süreyle 4.5-5 MU/gün veya 9-10 MU haftada 3 kez yapılan uygulamadır. Bu tedavi şeması, histopatolojik olarak karaciğerde aktif inflamasyonu fazla olan, kompanse kronik hepatitli ve HBV DNA düzeyleri düşük tipik vakalar için önerilen şemadır(4). Bu tedaviye cevap vermeyenlerle, aktif hepatik inflamasyonu hafif olanlar veya viral replikasyonu fazla olanlarda tedavi süresi bir yıla uzatılır veya daha yüksek dozlar kullanılabilir(4,29,30).

İnterferonlar güçlü ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda da kontrendikedir (4,29,30). Kontrendikasyonlar tablo 2.5 'de verilmiştir.

Tablo2.5.İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon,	Kontrol edilemeyen hipertansiyon,
Nötropeni ve/veya trombositopeni,	Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus,
Gebelik.	Retinopati,
Kontrol edilemeyen nöbetler	Psoriasis,
Dekompanse siroz,	Otoimmün hastalıklar ve otoimmün tiroidit.
Organ nakli (Karaciğer dışı)	
Semptomatik kalp hastalığı,	

29 nolu kaynaktan alınmıştır.

En sık gözlenen yan etki başlangıçta gözlenen grip benzeri hastalıktır; ateş, üşüme, başağrısı, kırıklık, miyalji ile karakterizedir. Diğer sık görülen yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ile saç dökülmesinde hafif artış bulunmaktadır. Hematolojik yan etkiler: anemi, trombositopeni, nötropenidir. Hastaların %30 ile %40'ında ALT alevlenmeleri tedaviye eşlik eder. Hepatik enzim alevlenmeleri tedavide istenilen yanıtın göstergesi olarak görülse de, özellikle alta yatan sirozu olanlarda karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Psikolojik yan etkiler anksiyete,depresyon, libido azalması, intihara eğilim, deliryum ve psikozdur. İnterferon alfa çeşitli otoantikörlerin yapımını arttırır, bu durum klinikte kendini en sık tedavi gerektiren hipotiroidi ve hipertiroidi olarak göstermektedir(4,25,29,30). Yan etkiler tablo 2.6 'da gösterilmiştir.

Tablo2.6.İnterferonların yan etkileri

Sistemik	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi, hipersensivite.
Otoimmün	Otoantikör oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi, diabet, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, artrit, vaskülit.
Hematolojik	Trombositopeni, nötropeni, anemi.
İmmünolojik	İnfeksiyona duyarlılıkta artış
Nörolojik	Konsantrasyon güçlüğü, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, koma, kulak çınlaması, iştihede azalma, baş dönmesi.
Psikolojik	Anksiyete, irritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz.

29 nolu kaynaktan alınmıştır.

Etkinlik: İnterferon alfa ile tedavi edilen daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda %37'sinde HBV DNA kaybı sağlanmaktadır. HBeAg'nin negatifleşmesi olguların %33'ünde gerçekleşirken, HBeAg serokonversiyon oranı %18'dir. ALT normalleşmesi %23 oranında sağlanırken, HBsAg kaybı oranı %7.8 'dir. Histolojik iyileşmeye ait yeterli veri bulunmamaktadır. HBV DNA'sı yüksek, enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda kazanmış, ALT düzeyi düşük olan hastalarda interferona yanıt oranı düşüktür(4,25,28,29,30,31). Ülkemizin de içinde bulunduğu çok merkezli bir çalışmada interferon tedavisine yanıt oranını etkileyen değişkenlerin bizde de benzer şekilde olduğu görülmektedir(32).

İnterferon alfa ile HBeAg klirensinin 4 ile 8 yıllık takip süresi içinde %80-90 oranında kalıcı bir şekilde devam ettiği bildirilmektedir(25). Bununla birlikte, PZR ile yapılan değerlendirmelerde bu hastaların çoğunda HBV DNA'nın serumda saptanabilir düzeylerde kaldığı belirtilmiştir. HBeAg kaybindan sonraki 5 yıl içinde

hastaların %12 ile %65'inde HBsAg 'nin geç klirensinin görüldüğü bildirilmiştir. Tedaviye yanıt verenler ile vermeyenlerdeki değişikliklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, HBeAg'nin kaybolduğu hastalardaki sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu, hastalarda karaciğer yetmezliğinin gelişmediği saptanmış olup bu olumlu etki en çok sirozlu hastalarda kendini göstermektedir(4,25,28,31).

Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif hepatit B'li hastalarda klasik interferon ile 1 yıl tedavi sonunda %60-70 oranında HBV DNA kaybı, %60-70 oranında ALT normalleşmesi sağlanmaktadır. Histolojik iyileşmeye dair veri bulunmamaktadır. HBeAg pozitif hastaların aksine, interferon alfa tedavisi kesildikten sonra hastalığın HBeAg negatif hastalarda sıklıkla tekrarladığı ve kalıcı yanıtların sadece %15 ile %30 oranında saptandığı bildirilmektedir. Uzun dönem tedaviye yanıt verenlerin yaklaşık %20'sinde HBsAg'nin 5 yıllık takip sonrası kaybolduğu ve siroz, HSK ve karaciğere bağlı ölüm olaylarının görülme riskinin azaldığı gösterilmiştir(4,25,28,31)

Lamivudin : Kronik B hepatitinde onaylanmış ilk oral ilaçtır. Lamivudin bir 2,3- deoxy-3-thiacytidine enantiomeridir. Bir sitozin analogu olan lamivudin (LAM) sitozin ile rekabete girer ve hepadnavirus DNA sentezini sonlandırarak virus replikasyonunu bloke eder. LAM'in aktif olabilmesi için hücre içine alınması ve burada LAM-trifosfat haline dönmesi gerekir. HBV DNA polimerazı inhibe eder ve yeni sentezlenmiş HBV DNA zincirini sonlandırır. LAM gelişmekte olan zincire bir kez dahıl olduktan sonra, zincire başka nükleotidler eklenememekte ve zincirin gelişimi durmaktadır(33,34).

Oral alındığında %86 oranında emilir. Serum yarılanma ömrü 2.5 saat, biyolojik olarak aktif formunun hücre içinde yarılanma ömrü ise 11-14 saattir. İlacın yaklaşık %70'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Önerilen doz günde 100 miligramdır(mg). Alternatifsizlik olmadıkça gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır(31,33).

İnterferon alfa'nın aksine iyi tolere edilir. Dekompanse siroz hastalarında bile güvenle kullanılabilir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik ve yorgunluktur. Nadir yan etkileri pankreatit ve laktik asidozdur. LAM tedavi edilen hastalarda hafif (2 ile 3 kat) ALT düzeyi yükselişi gibi istenmeyen yan etkiler

bildirilmiştir. Tedavi kesildiğinde hepatik alevlenmelere karşı hastaların yakın takibi önerilir(29,34).

Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında lamivudin tedavisi ile HBV DNA kaybı oranı 1 yıl sonunda %40-44'dür. 12 ay süreyle LAM tedavisi alan hastaların %16-18'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelir, bu oran plasebo grubunda %4-6'dır. Tedavi süresi 2 yıla uzatılırsa %27, 3 yıl sonunda %40, 5 yıl sonunda ise bu oran %50 olmaktadır. Tedavi ile ALT normalizasyonu %41-75, histolojik iyileşme %49-56'dır. HBsAg kaybı %1'den az olarak tespit edilmiştir(25,28,29).

Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında LAM tedavisi ile HBV DNA kaybı oranı 48-52 hafta sonunda %60-73 'dür. 48-52 hafta sonunda ALT normalleşmesi %60-79, histolojik iyileşme oranı ise %60-66 olarak bulunmuştur(25,28).

Uzun süreli nükleozid analoglarıyla(NA) tedavi sırasında en önemli endişe antiviral ajana dirençli mutasyonların seçimidir. Dirençli mutantların seçilme oranı;tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi, viral baskılanmanın hızı, tedavi süresi ve önceden NA tedavisi uygulanmış olması ile ilişkilidir(25). Antiviral direncin tanımlanmasında sıklıkla kullanılan terimlerin açıklamaları tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo2.7. Nükleozid analogları ile tedavide antiviral direnç ile ilgili terimler

Virolojik direnç	Önceden virolojik cevabın alındığı bir hastanın tedavisi sürerken, serum HBV DNA'sının en alt seviyeden >1 log ₁₀ (10 katlık) artışı.
Viral rebound	Önceden virolojik cevabın alındığı bir hastanın, tedavisi sürerken, serum HBV DNA'sının >20.000 IU/ml'nin ya da tedavi öncesi düzeyin üzerine çıkması.
Biyokimyasal direnç	Tedavi sürerken, normalizasyon sonrasında, ALT düzeylerinin normalin üst limitini aşması.
Genotip direnci	Uygulanan NA'ya direnci oluşturan ve in vitro çalışmalarda da gösterilmiş olan mutasyonların saptanması.
Fenotip direnci	Saptanan mutasyonun uygulanan NA'ya duyarlılığı azalttığıının in vitro doğrulanması(inhibitör konsantrasyonlardaki artış ile gösterilir).

25 nolu kaynaktan alınmıştır.

LAM tedavisinde en önemli sorun tedavi seyrinde direnç gelişimidir. LAM ile tedavi süresi ne kadar uzunsa HBV DNA polimeraz enziminde meydana gelen yapısal değişimlere bağlı tedavi direnci görülmesi riski fazladır. LAM direncine sahip olan mutasyonların hemen hepsi YMMD (tirozin, metionin, aspartat, aspartat) motifine yerleşmiştir. Tedaviye direnç gelişmesi birinci yılda %15-32 olup tedavi süresi uzadıkça artıp 5 yıllık tedavi sonrası %60-70'e yükselmektedir(25,29).

LAM direnç ile ilişkili faktörler arasında tedavinin uzun sürmesi, tedavi öncesi yüksek serum HBV DNA düzeyi ve tedaviye başlandıktan sonraki yüksek rezidüel virüs yükü yer almaktadır. Sürekli LAM tedavisi alan hastaların takibinde, tedavi ile sağlanan virolojik ve biyokimyasal yanıtın ilaca dirençli mutantların seçimi nedeniyle zamanla azaldığı gösterilmiştir. Viral baskılanmanın sağlandığı hastalarda, karaciğerde nekroinflamasyonun azaldığı, fibröz puanının düştüğü ve sirozun gerilediği gözlenmiştir. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu gelişenlerde serokonversiyon sonrası daha uzun süre tedaviye devam edilen olgularda uzun süreli yanıt sağlanmıştır, ancak HBeAg negatif hastalarda tedavinin sonlanım noktası belli değildir. Tedavi sonrası hastalık, HBV DNA düzeyleri sürekli olarak PZR ile saptanamayacak kadar düşük seyreden hastalarda bile tekrarlayabilmektedir. Uzun süreli tedaviye gereksinim olduğundan, LAM HBeAg negatif hastaların tedavisinde ilk tercih için uygun bir ilaç değildir(25,29).

Pegile interferonlar(PEG-IFN):Klasik interferon'lar (interferon α -2a ve interferon α -2b) cilt altı uygulama sonrasında bir-sekiz saatte tepe düzeyine ulaşır ve hızla vücuttan uzaklaştırılır (atılım yarı ömrü üç-sekiz saat). 24 saat sonra vücutta interferon saptanamaz. Fakat viremi 24-48 saat sonra tekrarlar. Bu nedenle klasik interferonların sık aralıklarla (haftada üç defa veya her gün) uygulanması gerekir. Kan düzeylerinde dalgalanma görülebilir. Kan düzeylerinde değişme ise antiviral etkinin azalmasına neden olur. Viral yükün sürekli baskı altına alınması tedavi başarısını arttırmaktadır. Klasik interferon tedavisinin bir başka dezavantajı interferon uygulaması ile ortaya çıkan yan etkilerdir. Özellikle interferon serum tepe düzeyine ulaştığı zaman

yan etkilerde de artma görülür (35). İnterferon uygulamasının bu dezavantajları nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu PEG interferonlar geliştirilmiştir.

Pegilasyon bir protein molekülünün mono–metoksi polietilen glikol molekülüne kovalen olarak bağlanması işlemidir (36). PEG’ler suda çözünebilen, inert, toksik ve immunojenik olmayan güvenli polimerlerdir (37).

Pegilasyon yapılan proteinlerin özellikleri; PEG’in yapısı ve zincir sayısına, molekül ağrlığına, PEG’in proteine bağlanma bölgesine ve kullanılan kimyasal yöntemlere göre değişir (38). Protein pegilasyonu ile ilgili iki önemli nokta vardır: PEG protein konjugatının büyüklüğü ve PEG molekülünün hangi spesifik aminoasite konjuge edileceği. PEG protein konjugatının moleküler boyutu “stokes” yarıçapı ile ölçülür. Pegilasyon, proteinin molekül ağrlığını ve “stokes” yarıçapını artırır. PEG’in moleküler boyutu ile pegile olan molekülün in vivo yarı ömrü arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. PEG polimerinin “stokes” yarıçapı ile pegile olan molekülün glomerüler filtrasyon hızı arasında tersine bir bağıntı olduğu gösterilmiştir. “Stokes” yarıçapı 5 kDa olduğu zaman böbrekten arınma kolay olurken, 20 kDa’a eşdeğer veya daha büyük olanlarda ya hiç olmamakta ya da çok yavaş olmaktadır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan proteinin serum yarı ömrü uzar. Ayrıca pegile olan molekül proteolize dayanıklı hale gelir ve antijenitesi azalır. PEG’in molekül ağrlığı artıka pegilasyonun yarı ömrü artar, biyolojik aktivite azalır (36).

Pegilasyonun önemli bir dezavantajı, konjuge edilen proteinin spesifik biyolojik aktivitesinin azalmasına neden olmasıdır. Aktivitedeki azalma konjuge edilen PEG molekülü sayısı ve büyüklüğüyle orantılıdır (36). Aktivitedeki azalma farmakokinetik eğri altında kalan alanın büyümesiyle telafi edilir. Ayrıca PEG konjugasyonu ile maddelerin çözünürlüğü artar (39).

PEG’in vücutta metabolizması hakkında sınırlı bilgiler vardır. PEG’in vücutta sitokrom P–450 oksidasyon yoluyla; keton, ester, aldehit gruplarına dönüştüğüne dair işaretler vardır. Küçük molekül ağrlığı olanlar safra ile atılır (40).

Pegilasyon bugüne kadar interlökin–2, adenzin deaminaz, L–asparaginaz, granülosit–makrofaj koloni stimule edici faktör (GM–CSF), tümör nekrozis faktör–alfa (TNF– α) ve insan büyüme hormonu gibi çeşitli moleküllere uygulanmış ve tedavide başarıyla kullanılmaları sağlanmıştır (41).

Pegilasyon işlemi, plazma yarı ömrünü uzatmak üzere interferonlara da uygulanmıştır. Klinikte kronik B hepatitinde kullanılmak amacıyla iki pegile interferon, iki farklı firma tarafından geliştirilmiştir. Bunlar; Peginterferon α -2b (Peg-Intron, Schering Plough) ve Peginterferon α -2a (Pegasys, Roche)'dır. Peginterferon α -2b; interferon α -2b'nin 34. pozisyonundaki histidin aminoasitinin, 12 kd ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur. Peginterferon α -2a ise; interferon α -2a'nın 4 major pozisyonel izomer (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) içeren 40kd ağırlığında dallı mono-metoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur. Tablo 2.7'de Peginterferon α -2b ve Peginterferon α -2a'nın biyokimyasal ve biyolojik özellikleri gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi peginterferon α -2b'nin spesifik aktivitesi interferon α -2b'ye göre %28; peginterferon α -2a'nın ise interferon α -2a'ya göre %7 saptanmıştır. İki peginterferon α 'nın farklı spesifik aktivite göstermesi, farklı boyuttaki PEG moleküllerinden ve farklı pegilasyon bölgesinden kaynaklanmaktadır(36).

Tablo 2.8. Peginterferon α -2b ve Peginterferon α -2a'nın biyokimyasal ve biyolojik özellikleri

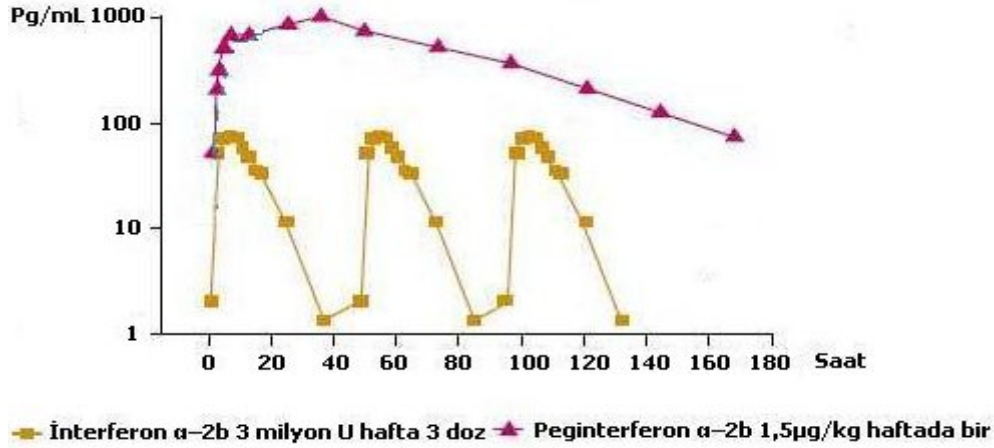
Özellik	Peginterferon α -2b	Peginterferon α -2a
İnterferon	İnterferon α -2b	İnterferon α -2a
PEG molekülü	Tek 12 kDa düz zincirli polimer	40 kDa dallı polimer
Pozisyonel izomerler	His ³⁴ , Cys ¹ , Lys ¹²¹ , Lys ³¹ , Lys ⁴⁹ , Lys ⁸³ , Lys ¹¹² , Lys ¹⁶⁴ , Lys ¹³¹ , Lys ¹³⁴ , His ⁷ , Try ¹²⁹ , Ser ¹⁶³	Lys ³¹ , Lys ¹²¹ , Lys ¹³¹ , Lys ¹³⁴
Antiviral aktivite	%28	%7

5 nolu kaynaktan alınmıştır.

Pegilasyon işlemi sayesinde interferon α -2b'nin serum yarı ömrü 7-9 saatten 40 saate uzarken interferon α -2a'nın 6-9 saat olan serum yarı ömrü 72-96 saate uzamıştır. (36,42,43).

Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda peginterferon α -2b'nin serum klirensi, konvansiyonel interferon α -2b'den 10 kat daha uzun sürede gerçekleşirken enjeksiyon yerinden emilim süresi ve dağılım hacminde

belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Peginterferon α -2b'nin maksimum serum konsantrasyonu 48-72 saat devam ettikten sonra yavaş bir atılım ile 160 saat sonra 100 pg/ml'nin altına düşmektedir. Şekil 1'de peginterferon α -2b ve interferon α -2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri gösterilmiştir (42).



Şekil 2.2. Peginterferon α -2b ve interferon α -2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri .

42 nolu kaynaktan alınmıştır.

Uygulamanın birinci ve dördüncü haftalarındaki farmakokinetik değerler karşılaştırıldığında peginterferon α -2b'nin kayda değer bir birikim göstermediği, hematolojik yan etkiler gözlenen hastalarda tedavinin kesilmesinin ardından bir hafta içinde hücrelerin normal sayılarına ulaştığı tespit edilmiştir. İnterferon vücuttan büyük oranda (%70-80) renal yolla atılırken, peginterferonun ancak %30'u bu yolla atılmaktadır. Kalan kısmın hücreler interferon reseptörlerine bağlanma ve nonspesifik hepatik metabolizma yoluyla atıldığı düşünülmektedir (42).

Dallanmış PEG'lerin geliştirilmesi ile pegilasyon teknolojisi önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Dallanmış PEG-protein konjugatları, düz zincirli PEG konjugatlarına göre termal stabiliteyi artırmaktadır. 10 kDa dallanmış yapıdaki PEG, asparaginazın antijenitesini 5 kDa düz zincirli PEG ile elde edilen pegilasyona göre on kat azaltmıştır. Aynı şekilde ürikinazın immunojenite ve antijenitesini de azaltmıştır. Bu sonuçlar, dallanmış polimerlerin yüksek molekül ağırlığı ve "şemsiyeye benzer" yapısı ile açıklanan, anti-protein antikörelere ve immuno-komponent hücrelere yaklaşımını önlemesinden kaynaklanmaktadır (44). Dallanmış PEG ile konjuge olan proteinler, düz

zincirli PEG ile konjuge olanlara göre enzim proteolizisine karşı daha dayanıklıdır. Bu durum proteinin emilimini artırır (44,45). Ayrıca bu fark maddenin farmakokinetik özelliklerine de etki eder. Standart interferon α -2a, düz zincirli (5 kDa) ve dallanmış (40 kDa) PEG interferon α -2a ile düz zincirli (12 kDa) PEG interferon α -2b 'nin karşılaştırmalı farmakokinetik özellikleri tablo 2.8'de görülmektedir. Burada da görüldüğü gibi dallanmış PEG interferon α -2a'nın yarı ömrü 50 saate ulaşmıştır. Klirens değerlerinde de anlamlı bir azalma görülmüştür(46).

Tablo 2.9. İnterferonun farmakokinetiği üzerine PEG zincir yapısının ve büyüklüğünün etkisi

	Standart interferon α	Düz zincirli PEG (5 kDa) interferon α -2a ^a	Düz zincirli PEG (12 kDa) interferon α -2b ^b	Dallanmış (40 kDa) ^c interferon α -2a
t_{max} (saat) ^d	7,3–12	20 ^e	20 ^e	80 ^e
$t_{1/2abs}$ (saat) ^d	2,3	interferona benzer	4,6	50 ^f
Vd (l) ^g	31–73	interferona benzer	interferona benzer	8–12
CL (l/h) ^g	6,6–29,2	2,5–5,0	0,725 ^b	0,06–0,10
$t_{1/2}$ (h) ^g	3–8	54 ^e	54 ^e	65 ^e

t_{max} , maksimum plazma ilaç konsantrasyonuna ulaşma zamanı; $t_{1/2abs}$, emilim yarı ömrü; Vd, dağılım hacmi; CL, sistemik klirens; $t_{1/2}$, atılım yarı ömrü

^a Tek doz 3, 6, 9, 18 milyon ünite cilt altı uygulandığında

^b 24 hafta için haftada bir defa çok doz 0.035–2 μ g/kg cilt altı uygulandığında

^c Tek doz 45–270 μ g cilt altı uygulandığında

^d Cilt altı dozu takiben

^e Eldeki sınırlı bilgiden dolayı veriler rapor edilememiştir

^f Sadece 1.derece emilim varsayılmıştır

^g Damar içi dozu takiben

46 nolu kaynaktan alınmıştır

Tek doz peginterferon α -2a uygulanmasının ardından interferon α -2a ile karşılaştırıldığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi 7 kat, serum yarılanma ömrü 10 kat uzamıştır (46). Virüsü sürekli olarak baskılayan ilaç konsantrasyonu, viral replikasyon hızını düşürdüğü gibi özellikle HIV ve HCV gibi

plazma yarı ömrü kısa ve viral turnover hızı yüksek virüslerde viral mutasyon riskini azaltarak direnç gelişimini önlemektedir (37).

Peginterferon α -2a'nın başlıca atılım yolu karaciğer üzerindedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda atılım %25-45 azalır. Peginterferon α -2b'nin vücuttan atılımı %30 oranında böbrekler üzerinden olmaktadır. Hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulma (kreatinin klirensi 50ml/dk altında) durumunda peginterferon α -2b klirensi yarıya iner (46).

Pegile interferon alfa 2a 180 μ g, pegile interferon alfa 2b ise 1.5 μ g/kg dozunda haftada bir kez subkutan yoldan uygulanır. Her iki pegile interferonun da gebelik kategorisi C'dir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır(46,47).

Pegile interferon tedavisi sırasında görülen yan etkilerin tipi ve sıklığı klasik interferon tedavisi sırasında görülen yan etkilere benzer. Başlangıçta uygulama sonrası; halsizlik, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, üşüme, titreme ve ateş gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. Genellikle 1-2 gün sürer, nadiren iki haftadan uzun devam edebilir. Asetaminofen (4gr/gün) veya nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı semptomların hafifletilmesinde yararlıdır. Grip benzeri bu tablo ilk dozda daha şiddetlidir, ilerleyen dozlarda şiddeti azalır. Hastalar bu dönemde bol sıvı almalı ve kafein gibi diüretik etkisi olan maddelerden sakınmalıdır(46,47).

Etkinlik: pegile interferonlar klasik interferonlara oranla hepatit B tedavisinde daha güçlü ajanlardır. 24 hafta boyunca pegile interferon ile tedavi edilen hastalarda tedavi bitimi 24. haftada HBeAg kaybı %35, klasik interferon alanlarda ise %25 olarak bulunmuştur. HBeAg serokonversiyonu sırasıyla pegile ve klasik interferon gruplarında %33 ve %25 olarak bulunmuştur(Bu yanıtlar tedavi bitimi 24.haftada alınan yanıtlardır.). Aynı gruplarda HBV DNA kaybı oranı sırasıyla pegile ve klasik interferon alanlarda %43 ve %25, ALT normalizasyonu ise sırasıyla %35 ve %26'dır (48).

HBeAg pozitif hastalarda tedavi bitiminden 24 hafta sonraki HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması primer sonlanım noktalarıdır. Sekonder etkinlik parametreleri, HBeAg kaybı, ALT normalleşmesi, HBsAg kaybı ve serokonversiyonu (HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu) olarak belirlenmiştir. Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda 48 hafta boyunca 180 μ g/hafta pegile interferon alfa 2a kullanımını sonucu HBV DNA kaybı %25 olarak bulunmuştur. HBeAg kaybolması %30-34 iken HBeAg serokonversiyonu %27-32'dir.

(25,48). Pegile interferon alfa 2a alan hasta grubunda HBsAg'nin kaybolması %3, ALT normalizasyonu %39, histolojik iyileşme oranı ise %38 olarak bulunmuştur (Tedavi sonrası biyopsiler 72. haftada alınmıştır)(25,48).

HBeAg negatif kronik hepatit B, ALT alevlenmelerinin sıklıkla siroz gelişim riskinin artması ile ilişkili olduğu, dalgalı bir hastalık süreci ile karakterizedir(49).Güncel tedavi rehberleri, kalıcı ALT normalleşmesinin ve polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanamayan HBV DNA'nın HBeAg negatif kronik hepatit B'de tedavinin istenen sonlanma noktaları olduğunu bildirmektedir(23,25,28). Bununla birlikte bu hastaları değerlendirirken etkinlik göstergeleri henüz kesin olarak belirlenmemiştir.Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda 48 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a kullanımı sonucu HBV DNA kaybı %63, ALT normalizasyonu %38, histolojik iyileşme ise %48 oranında bulunmuştur(Tedavi sonrası biyopsiler 72. haftada alınmıştır). Tedavi bitimi 24.hafta sonunda kalıcı yanıt % 20 olarak bulunmuştur(25).

Tedavide kullanılan bir diğer pegile interferon pegile interferon alfa 2b'dir. Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif hastalarda 52 haftalık pegile interferon alfa 2b tedavisi sonrası HBeAg kaybı oranı %39, HBeAg serkonversiyonu oranı %31, ALT normalizasyonu oranı %42, HBV DNA kaybı ise %10, HBsAg kaybı oranı ise %9 olarak bulunmuştur(51,52). 48 haftalık pegile interferon alfa 2b tedavisi alan HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu %53, HBV DNA kaybı oranı ise %26 olarak bulunmuştur(53).

Peg interferon tedavisine yanıtı arttıran faktörler: düşük viral yük (<2 milyon kopya/ml), 40 yaş altında olma, siroz olmaması, vücut ağırlığının 85 kg altında olması ve yüksek histolojik aktivite indeksi bulunmuştur. Genotip A ve B ile enfekte olanların C ve D genotipleri ile enfekte olanlardan daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. HBeAg negatif hastalarda kalıcı yanıtı gösteren kesin kriter bulunmamaktadır(46).

Pegile interferon tedavisinin haftada bir uygulanımı nedeniyle kullanım kolaylığı mevcuttur. Kronik hepatit B tedavisinde Pegile interferonlar klasik interferona oranla daha yüksek virolojik, biyokimyasal ve kalıcı viral yanıt oranı sağlamaktadır. Nükleoz(t)id analoglarıyla kıyaslandığında direnç gelişiminin olmaması ve tedavi sonlanım süresinin belli olması ve yüksek kalıcı viral yanıt oranı nedeniyle tercih edilebilir bir tedavidir(48).

Adefovir Dipivoksil: Adefovirin ön ilacıdır. Adefovir adenozin monofosfatın bir asiklik nükleotid analogudur. Adefovir hücrel kinazlar tarafından aktif metabolit adefovir difosfata fosforillenir. Adefovir difosfat doğal substrat deoksiadenozin trifosfat ile yarışarak ve viral DNA içine girdikten sonra DNA zincirinin sonlanmasına neden olarak HBV DNA polimerazı inhibe eder (ters transkriptaz) (51). Adefovir difosfatın HBV DNA polimeraz için inhibisyon sabiti $0.1 \mu\text{M}$ bulunmuştur. İnsan DNA polimerazlarının α ve γ 'nın sırasıyla $1.18 \mu\text{M}$ ve $0.87 \mu\text{M}$ değerleriyle zayıf bir inhibitördür (54).

Adefovirin in vitro antiviral aktivitesi HBV ile enfekte insan hepatoma hücre hatlarında belirlenmiştir. Viral DNA sentezinin %50'sini inhibe eden adefovir konsantrasyonu 0.2 ile $2.5 \mu\text{M}$ arasında değişmektedir (54).

Emilim: Adefovir dipivoksil aktif parça adefovirin bir diester ön ilacıdır. Adefovirin yaklaşık oral biyoyararlanımı %59'dur. Kronik hepatit B hastalarında 10 mg 'lık tek doz Adefovir dipivoksil oral uygulaması sonrası, pik adefovir plazma konsantrasyonu (C_{max}) $18.4 \pm 6.26 \text{ ng/mL}$ olur ve buna erişim 0.58 ve 4.00 saat içinde (medyan= 1.75 saat) meydana gelmektedir. Adefovir için plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) $220 \pm 70.0 \text{ ngs/mL}$ olmuştur. Plazma adefovir konsantrasyonları biexponansiyel şekilde azalmış, terminal eliminasyon yarı ömrü 7.48 ± 1.65 saat arasındadır (54).

Adefovir dipivoksilin gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını değiştirmemektedir (55).

Dağılım: Adefovir konsantrasyon aralığı 0.1 ile $25 \mu\text{g/mL}$ olduğunda, insan plazma ya da serum proteinlerine in vitro bağlanması $\leq 4\%$ 'dir. 1.0 ya da 3.0 mg/kg/gün intravenöz uygulamadan sonra sabit durumdaki dağılım hacmi $392 \pm 9 \text{ mL/kg}$ olmuştur (55).

Metabolizma ve Atılım: Oral uygulamanın ardından adefovir dipivoksil hızla adefovire dönüşür. 10 mg 'lık oral adefovir alımından sonra sabit durumda dozun %45'i 24 saatte idrarda saptanmaktadır. Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile atılmaktadır (55).

Özel Hasta Grupları: Adefovirin farmakokinetiği erkek ve kadın hastalarda benzerdir. İrkin adefovir farmakokinetiği üzerindeki etkisini belirlemek için veriler yetersizdir.

Böbrek fonksiyonu orta düzeyde ya da ciddi düzeyde bozulmuş olan ya da hemodiyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı bulunan hastalardaki Cmax, AUC, yarılanma ömrü, normal böbrek fonksiyonu olanlara kıyasla artmıştır. Bu hastalarda doz aralığının değiştirilmesi önerilir. Dört saatlik bir hemodiyaliz periyodu adefovir dozunun yaklaşık %35'ini uzaklaştırmaktadır. Periton diyalizinin adefovirin vücuttan uzaklaştırılmasına etkisi değerlendirilmemiştir(54,56).

10 mg'lık tek doz adefovir dipivoksil alımının ardından adefovirin farmakokinetiği hepatik bozukluğu olan kronikleşmemiş hepatit B hastalarında incelenmiştir. Bozukluk bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, ortadan ağıra değişen derecelerde hepatik bozukluk bulunan hastalarda adefovir farmakokinetiğinde önemli farklılıklar ortaya çıkmamıştır. Hepatik bozukluğu olan hastalarda doz değişikliği gerekmemektedir(54,56).

İlaç Etkileşimleri: Adefovir dipivoksil in vivo olarak hızla adefovire dönüşmektedir. İn vivo olarak gözlemlenenlerden oldukça yüksek (>4000 kat) konsantrasyonlarda, insan CYP450 enzimleri CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4'den herhangi birini inhibe etmemektedir. Adefovir bu enzimler için bir substrat değildir. Bununla birlikte, adefovirin CYP450 enzimlerini uyarma potansiyeli bilinmemektedir(57).

Sağlıklı gönüllülerde kombine olarak LAM (100 mg/gün), trimetoprim/sulfametoksazol (2 x 160/800 mg/gün), asetaminofen (4 x 1000 mg/gün) ve ibuprofen (3 x 800 mg/gün) ile birlikte adefovir uygulamasından sonra adefovirin(10 mg/gün) farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Adefovir, LAM, trimetoprim/sulfametoksazol, ibuprofen, asetaminofenin farmakokinetiğini değiştirmemiştir(57).

Adefovirin gebelik kategorisi C'dir. Gebe kadınlarda yapılmış uygun ve kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insan yanıtını yansıtmadığından gebelik sırasında sadece gerçekten gerekli olduğunda, risk ve yararlar dikkatlice gözden geçirildikten sonra kullanılmalıdır. Adefovirin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle tedavi döneminde emzirme önerilmemektedir(54).

Yan etkiler: Adefovir iyi tolere edilir, faz III klinik çalışmalardaki yan etki profili plasebo ile benzerdir. En sık gözlenen yan etkiler: baş ağrısı, abdominal ağrı, asteni, bulantı, gaz, diyare, dispepsidir. En sık görülen laboratuvar anormallikleri ise hematüri, kreatinin kinaz ve amilaz artışı, glikozüri, ALT ve AST de görülen artışlardır(54).

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda önerilen doz gıdalardan bağımsız olarak günde 10 mg'dır. İdeal tedavi süresi bilinmemektedir(55). 10 mg/gün tedavisinde uzun dönem kullanımda nefrotoksisite gelişebilmektedir, ancak bu risk normal böbrek fonksiyonu olanlarda düşüktür. Renal toksisite, kompanse edilebilen karaciğer hastalığı olan hastaların %3'ünde 4-5 yıllık sürekli adefovir tedavisinden sonra görülürken, karaciğer nakli yapılanların %12'si ile kompanse edilemeyen sirozu olan hastaların %28'inde tedavinin ilk yılında bildirilmiştir. Son iki gruptaki yüksek renal toksisite oranlarının, eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımıyla mı, kompanse edilemeyen sirozun ilerlemesiyle mi ilişkili olduğu açık değildir(54,56,58).

Ancak bu durum, risk altında olan ya da altta yatan böbrek hastalığı bulunan hastalarda ve eş zamanlı olarak siklosporin, takrolimus, aminoglikozidler, vankomisin ve non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar gibi nefrotoksik ajanları alan hastalarda özel bir önem taşımaktadır(56). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara adefovir dipivoksil uygulandığında, doz maruziyetinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu nedenle, başlangıçtaki kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Doz ayarlanması tablo 2.8'de verilmiştir. Tedavi sırasında böbrek yetersizliği gelişen hastalarda ilaç uygun olmayabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Kreatinin klirensi <10 ml/dak olan hemodiyaliz yapılmayan hastalarda ilacın farmakokinetiği belirlenmemiştir, bu nedenle doz önerisi mevcut değildir.(54,56).

Tablo.2.10. Böbrek yetmezliği olan hastalarda adefovir dipivoksilin dozları

Kreatinin Klirensi(ml/dak)	≥50	20-49	10-19	Hemodiyaliz hastaları
Önerilen doz ve doz aralığı	10 mg/24 saat	10 mg/48 saat	10 mg/72 saat	Diyalizden sonra 10 mg/hafta

56 nolu kaynaktan alınmıştır.

Adefovir dipivoksil ile yapılan klinik çalışmalarda, ilacın bırakılmasından sonra hastaların %25'ine kadar ulaşan bir bölümünde hepatit alevlenmesi (normalin üst sınırının 10 kat ya da daha fazlası ALT yükselmeleri) ortaya çıkmaktadır. Bunların çoğu, ilacın bırakılmasını takiben 12. haftada gelişmektedir. Kompanse karaciğer fonksiyonu bulunan HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda, alevlenmelere genellikle hepatik dekompanasyon eşlik etmemiştir. Fatalite ile sonuçlanan ağır hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle, tedavi bırakıldığında hastalar yakından takip edilmelidir(51).

Etkinlik: Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında 48 haftalık tedavi sonucunda serumda HBV DNA kaybı %21, HBeAg kaybı %24 ve HBeAg serokonversiyonu %12'dir. Hastaların %48'sinde ALT normalizasyonu , %53'ünde ise histolojik iyileşme sağlanmaktadır. Hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda HBsAg kaybı gözlenmemiştir(56). HBeAg pozitif kronik hepatit B'li hastalarda, HBeAg serokonversiyonu saptandıktan ve hasta 6 aylık ek konsolidasyon tedavisini tamamladıktan sonra tedavi sonlandırılabilir. HBeAg serokonversiyonu oluşmayan ancak HBV DNA düzeyleri baskılanmış olan hastalarda tedaviye devam edilebilir. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda, cevabın korunması için tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir(60).

HBeAg negatif hastalarda 48 haftalık tedavi sonucunda serumda HBV DNA kaybı %51, ALT normalizasyonu %72, histolojik iyileşme ise %64 oranında saptanmıştır(61).

Kompanse kronik hepatit B hastalığı ve LAM direnci olan hastalarla yapılan bir çalışmada, yalnızca LAM alanlar ile LAM adefovir kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar arasında HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu açısından fark olmadığı bulunurken, LAM kullanmayı bırakan hastalarda, adefovir monoterapisinin ilk 12 haftasında ALT alevlenmesi daha fazla olarak bulunmuştur. LAM dirençli hastalarda tedaviye adefovir eklemektense, LAM tedavisini kesip adefovire geçmenin, adefovir direnci gelişme riskini de artırabileceğini göstermektedir(63,63).

Adefovir direnci:LAM kıyasla adefovir tedavisinde direnç daha yavaş gelişir. Adefovire direnci gösteren mutasyonlar HBV DNA polimerazın 236. aminoasitinde asparaginden treonine substitusyonu(N236T) veya 181. aminoasitinde alaninden valin ya da treonin substitusyonu(A181V/T) sonucu gelişebilmektedir(64,65).

HBeAg negatif hastalarda kümülatif genotip direnci olasılıkları 1, 2, 3, 4 ve 5. yıllarda sırasıyla 0, %3, %11, %18, %29 olarak bulunmuştur(25). Daha duyarlı

yöntemler kullanıldığında 1 yıllık tedaviden sonra adefovire dirençli mutasyonlar saptandığı ve 2 yıllık tedaviden sonra genotip direnci oranlarının %20'yi aştığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, önceden LAM dirençli olup adefovir monoterapisine geçirilen hastalarda adefovir direncinin ağırlıklı olarak görüldüğü bulundu(63,66). LAM'in ardından adefovirin kullanıldığı ardışık tedavinin her 2 ilaca da dirençli HBV mutantlarını seçtiği de bildirilmiştir(67). İn vitro ve klinik çalışmalar adefovire dirençli HBV mutantlarının LAM ve entekavire duyarlı olduğunu göstermiştir(65). Ancak, önceden LAM dirençli olan ve adefovire direnç geliştiren hastalarda, yeniden LAM dirençli mutasyonların çıktığı bildirilmiştir(67)

Tedavi yanıtının sürdürülebilirliği incelendiğinde; adefovir ile tedavi edilen HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında 5 yıllık dönemi içeren uzun dönem sonuçlarında HBV DNA kaybı oranı %62, ALT normalizasyonu %69, histolojik iyileşme oranı ise %75 olarak bulunmuştur. 5. yıl sonu HBV polimerazda mutasyon oranı %29, bu mutasyonların neden olduğu virolojik direnç oranı %20, virolojik ve biyokimyasal direnç geliştirme oranı ise %11 olarak saptanmıştır. 5 yıllık tedavi döneminde serum kreatinin düzeyinde 0.5 mg/dl ve üzerinde artış oranı %4'dür. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı ise %1.6'dır(68).

5 yıllık tedavi sonuçları adefovirin iyi tolere edilebilen, ciddi bir histolojik iyileşme sağlayan, biyokimyasal ve virolojik yanıtın uzun dönem korunabildiği ve gecikmiş direnç nedeniyle de uygun bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir(68).

Entekavir: 2'-deoksiguanozinin bir karboksilik analogudur. HBV polimeraza etkilidir. Hücre içinde hızla aktif trifosfat forma dönüşür. İn vitro olarak bu trifosfat form, doza bağımlı olarak dGTP ile kompetisyona girerek HBV replikasyonunu inhibe eder(69).

Entekavir günde tek doz oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Oral biyoyararlanımı %70'dir. Yiyeceklerle beraber alındığında absorpsiyonu gecikir. Nükleozid naiv hastalarda aç ya da tok karnına alımı fark etmezken ,LAM refrakter hasta grubunda mutlaka aç olarak alınmalıdır. Sağlıklı erişkinlerde çoğul dozlarda alındıktan sonra eliminasyonu esas olarak böbrekler yoluyla sağlanır. Renal yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Ortalama terminal atılım süresi 55 saattir. Sitokrom P450 substratı değildir. Bu nedenle bu sistemi kullanan diğer ilaçlarla etkileşimi

bulunmamaktadır. Diğer nükleozid analoglarıyla etkileşimi yoktur, birlikte kullanılabilir(69).

Önerilen doz daha önce nükleosid analogu kullanmamış hastalarda oral olarak 0.5 mg/gün, LAM cevapsız veya dirençli hastalarda 1 mg/gün'dür(25). Klinik çalışmalarda, entekavirin güvenilirlik profili LAM benzer bulunmuştur. Gebelerde kullanımı önerilmemektedir(70).

Etkinlik: Daha önce tedavi almamış HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında entekavir tedavisi ile HBV DNA kaybı 1 yıl sonunda %67'dir. 12 ay süreyle entekavir tedavisi alan hastaların %21'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelmektedir. Tedavi ile ALT normalizasyonu %68, histolojik iyileşme %72'dir. HBsAg kaybı %2 olarak tespit edilmiştir(25,70).

Daha önce tedavi almamış HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında entekavir tedavisi ile HBV DNA kaybı 48 hafta sonunda %90 'dır. 48 hafta sonunda ALT normalleşmesi %78, histolojik iyileşme ise %67 olarak bulunmuştur(25,71).

Yapılan çalışmalar LAM tedavisine yanıtız veya dirençli olarak kabul edilen hasta grubunda entekavir tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir(72). İn vitro çalışmalar entekavirin adefovir dirençli HBV mutantlarını baskılamakta etkili olduğunu göstermektedir(25,65).

Entekavir direnci: Entekavir direnci, başlangıçtaki M204V/I mutasyonunun seçilmesini izleyen, rtI169, rtT184, rtS202 veya rtM2502deki amino asit substitüsyonlarından oluşan, iki noktalı bir mekanizma aracılığıyla gelişiyor gibi görünmektedir. İn vitro çalışmalar 169, 184, 202 ve 250 pozisyonlarındaki mutasyonların entekavire duyarlılık üzerinde minimal düzeyde etkili olduğunu, ancak LAM dirençli mutasyonlarla birlikte bu mutasyonlardan biri bulunduğu zaman entekavire duyarlılığın 10-250 kat azaldığını göstermektedir(25,73).

Daha önce nükleosid kullanmamış hastalarda virolojik direnç nadirdir. 96. haftada hastaların yalnızca %3'ünde görülmüştür. Ancak LAM cevapsız hastalarla gerçekleştirilen bir faz III çalışmada, hastaların 48 haftadan sonra %7'sinde, 96 haftadan sonra ise %16'sında virolojik direnç saptanmıştır(73).

Diğer tedaviler:

Telbivudin:HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleosid analogudur. Klinik çalışmalar, telbivudinin HBV replikasyonunu baskılamada

LAMden daha güçlü olduğunu göstermektedir. Ancak telbivudin yüksek direnç oranlarıyla ilişkili bulunmuştur ve telbivudine dirençli mutasyonlar LAM çapraz dirençlidir. Bu nedenle telbivudin monoterapisi hapatit B tedavisinde sınırlı bir role sahiptir(25).

Emtricitabine(FTC):HIV ve HBV replikasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Yalnızca FTC ve FTC-tenofovir kombinasyonu olarak HIV tedavisinde onaylanmıştır.Yapısal olarak LAM benzerliği nedeniyle aynı dirençli mutantları seçmektedir(25).

Tenofovir: Tenofovir disokproksil fumarate, HIV enfeksiyonu tedavisi için yalnızca tenofovir ve tenofovir- emtricitabine kombinasyonu olarak onaylanmış olan bir nükleotid analogudur. Tenofovir yapısal olarak adefovire benzer. İn vitro çalışmalar tenofovir ile adefovirin gücünün eşdeğerde olduğunu göstermektedir(25).

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma 01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde tedavi alan kronik hepatit B’li hastalar üzerinde pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavilerinin bir yıl sonu etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma için fakültemiz Etik Kurul’undan 12.06.2006 tarih ve 359 sayılı karar ile onay alındı. Söz konusu tarihler arasında, Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen 18-65 yaş arası hastalar çalışma grubunu oluşturdu. 21 HBeAg negatif, 9 HBeAg pozitif olmak üzere toplam 30 kronik hepatit B hastası çalışmaya alındı. Hastalar gruplara cinsiyet ve yaş açısından randomize edilmeden alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hasta gruplarından birine pegile interferon alfa 2a 180 µg/haftada bir, diğer gruba ise adefovir dipivoksil 10 mg/gün tedavisi verildi. İzlem süresi 12 ay olarak belirlendi. İzlem sıklığı pegile interferon alan grupta ilk takip 2. enjeksiyonu takiben, sonraki takipler 1. ay sonu ve devam eden her 4 haftada bir olmak üzere belirlendi. Adefovir dipivoksil alan grupta ilk takip 1. ay sonu, diğer takipler ise 3. ay ve devam eden her 3 ayda bir şeklinde belirlendi.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18–65 yaş arası erkek ve kadın hasta
- 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml’ nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği (normal değerlerin 1.3 kat yüksekliği değerler ile 10 katından az olan değerler)
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml ‘nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT seviyesi normal (hastanemizde ALT normal değerler aralığı 0-41 IU/L’ dir. Kadın ve erkek için aynı değer aralığı kullanılmaktadır.) hastalar.

- HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği(normal değerlerin 1.3 kat yüksekliği değerler ile 10 katından az olan değerler)
- HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT seviyesi normal hastalar .
- Daha önce tedavi almamış hastalar ya da tedavi sonrası nüks görülen hastalar
- Son 6 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde kronik hepatit B ile uyumlu patolojik bulguların varlığı.
- Doğurgan çağıdaki kadınlar için çalışma ilacının ilk dozundan önceki 24 saat içinde bildirilmiş negatif gebelik testi.

3.2 Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Hemoglobün değeri kadınlarda 12 g/dl'den düşük, erkeklerde 13 g/dl'den düşük
- Kan lökosit miktarı $3000/\text{mm}^3$ 'den düşük
- Kan nötrofil miktarı $1500/\text{mm}^3$ 'den düşük
- Kan trombosit miktarı $90000/\text{mm}^3$ 'den düşük
- Serum total bilirübin miktarı 2,5 mg/dl'den yüksek
- Serum kreatinin normal düzeyin 1.5 misli yüksek olması
- Çalışma ilacının ilk dozundan önceki 6 ay içinde herhangi bir sistemik antineoplastik ya da immünomodülatör tedavi
- Son 6 ay içinde kronik hepatit B' ye yönelik tedavi almış olmak
- Anti-HAV IgM, anti-HIV , anti HCV, anti HDV pozitifliği
- HBV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı (örneğin, hemokromatozis, otoimmün hepatit, metabolik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, toksine maruziyet) ile ilişkili duruma ait öykü ya da diğer kanıtlar
- Son 12 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde siroz ile uyumlu bulgular olması
- Serum AFP düzeyleri >100 ng/ml olan hastalar
- Hepatosellüler kansere ait belirti ve bulgular (karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, sarılık, fizik muayenede asit, ele gelen kitle, radyolojik

incelemelerde; abdominal ultrasonda veya bilgisayarlı tomografide yer kaplayan oluşum)

- Ağır psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar
- Antikonvülsif tedavi öyküsü
- İmmün sistemi etkileyen hastalık, fonksiyonel sınırlamaya yol açan kronik pulmoner hastalık, ağır kalp hastalığı, majör organ nakli, malignensi öyküsü, ilaçlarla iyi kontrol edilemeyen tiroid hastalığı öyküsü, ciddi retinopati
- Hamile ya da emziren kadınlar

3.3 Hastaların İzlemi

İzlem ile ilgili standart formlar oluşturuldu. Hazırlanan formlara; hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinde bilinen hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar, hastanın şikayetleri, fizik inceleme sonuçları, daha önce almış olduğu tedaviler ve eşlik eden tedaviler kaydedildi. İzlem formu Ek-1 de verilmiştir.

Hastalar tablo 3.1’de gösterilen hasta izlem çizelgesine göre izlendi.

Tablo.3.1. İzlem çizelgesi

Çalışma haftası	Tedavi öncesi	Tedavi başlangıcı	2. hafta	4. hafta	8. hafta	12. hafta	24. hafta	36. hafta	48. hafta
Karaciğer biyopsisi	✓								
Fizik muayene	✓								
Fertil hastalar için gebelik testi	✓	Her 4 haftada bir hasta tarafından evde yapılacak idrar testi							
HBV DNA kantitatif	✓			✓		✓	✓	✓	
HBeAg, Anti-HBe, HBsAg, Anti-HBs.	✓						✓		
Anti HAV IgM,G, anti HCV, Anti-HBcIgM,G anti HIV, anti HDV	✓								
Tam kan sayımı	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Biyokimya*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Tam idrar tahlili	✓					✓	✓	✓	
AFP [†] , ESH [‡]	✓						✓		
Otoantikörler [§]	✓								
Tiroid fonksiyon testleri	✓					✓	✓	✓	
Yan etkiler	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

* ALT, AST (aspartat aminotransferaz), total bilirubin, direk bilirubin, ALP (alkalen fosfat), total protein, albumin, BUN (kan üre azotu), kreatinin, kalsiyum, fosfor, kolesterol, trigliserid, glukoz, sodyum, potasyum, klor, ürik asit, LDH(laktat dehidrogenaz), GGT(gama glutamil transpeptidaz)

[†] Alfa fetoprotein

[‡] Eritrosit sedimentasyon hızı

[§] ANA (Anti-nükleer antikor), anti-DNA (Anti deoksiribonükleik asit), ASMA (Anti düz kas antikor), anti-TPO Ab (Anti topoizomeraz Antikor), anti-tiroglobulin Ab

Her hastaya tedavi öncesi (son 6 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisi varlığında yapılmadı.) ve sonrasında karaciğer biyopsisi yapılması planlandı. Laboratuvar testlerinde ve klinikte daha sık izlemi gerektiren durumlarda hastanın yeniden belirlenen aralıklarda takip edilmesi planlandı.

3.4. Hastaların tedavisi

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 14 hastaya pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir kez subkutan enjeksiyon uygulandı. İkinci gruptaki 16 hastaya adefovir dipivoksil 10 mg/gün oral olarak verildi. pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında gelişen nötropeni ve trombositopenide doz değişikliği yapıldı. Doz değişikliği yapılırken baz alınan değerler aşağıda tabloda gösterilmiştir. Tablo 3.2’de pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında kullanılan doz değişiklikleri gösterilmiştir.

Tablo.3.2.Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında kullanılan doz değişiklikleri

Laboratuar değerleri	Peginterferon dozu yarıya indirilir	Peginterferon tedavisini sonlandır
Beyaz kan hücreleri	<1500/mm ³	<1000/mm ³
Nötrofiller	<750/mm ³	<500/mm ³
Trombositler	<50.000/mm ³	<25.000/mm ³

3.5. Tedavilerin değerlendirilmesi

Virolojik yanıt: Serum HBV DNA düzeylerinde PZR ile saptanamayan seviyelere düşüş(Hastanemizde Corbett real time PZR yöntemi kullanılmaktadır.Cihazın viral yükü saptama aralığı 10²-10¹¹’dir.) ve başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg’nin kaybolması.

Biyokimyasal yanıt: Tedavi sonunda(48. hafta) ALT düzeylerinin normal düzeyler dahilinde düşüşü olarak kabul edildi.

Histolojik yanıt: Histolojik aktivite indeksinde en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında fibrosis puanında kötüleşme görülmemesi şeklinde kabul edildi.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtın tamamlanması ve HBsAg’nin kaybolması olarak kabul edildi.

Birincil cevapsızlık ise (24 haftalık tedavi sonrası serum HBV DNA düzeylerinde >2 log₁₀ IU/ml’lik düşme görülmemesi olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 ve Sigmastat paket programı kullanıldı. Normalite testleri, frekans tabloları, ki kare, T testi, Man Whitney U testi, two way repeated measures ANOVA(two factor repetition) yapıldı. İstatistiksel analizde. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU

01.09.2005- 31.03.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde tedavi gören 30 kronik hepatit B hastası çalışma kapsamına alındı.

4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların 2'si (%14.2) kadın, 12'si(%85.8) erkekti; adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların ise 9'u(%56,2) kadın, 7'si(%43,8) erkekti ($p<0.05$). Tablo 4.1'de cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4. 1 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
Kadın	2 (%14.2)	9 (%56,2)	11(%36,6)
Erkek	12 (%85.8)	7 (%43,8)	19 (%63,4)

Her iki tedavi grubuna katılan hastaların %90'ı 18-50 yaş arasında, %10'u ise 51-65 yaş arasında yer almaktaydı. Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların 14'ü(%100) 18-50 yaş arasındaydı, 51-65 yaş arasında yer alan hasta yoktu. Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların ise 13'ü(%81,2) 18-50 yaş arasında, 3'ü (%18,8) 51-65 yaş arasındaydı. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında; 18-50 ile 51-65 yaş grubu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p>0,05$). Tablo 4.2 'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalardaki yaş dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda yaş dağılımı.

Yaşlar	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
18-50	14(%100)	13(%81,2)	27(%90)
51-65	0	3 (%18,8)	3 (%10)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcındaki ALT düzeyleri değerlendirildiğinde 2(%14.2) hastanın ALT değeri normal sınırlar(0-40 IU/L) arasında, 12(%85.8) hastanın ise normal değerlerin üzerindeydi. Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların ise 3'ünün(%18,7) ALT değerleri başlangıçta normal sınırlar arasında olup, 13(%81,3) hastanın ise normal değerlerin üzerinde yer almaktaydı. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında başlangıçta; ALT 0-42 ile ALT 42 ve üzeri değerlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p>0.05$). Tablo 4.3'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalardaki ALT değerlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalardaki ALT değerlerinin dağılımı.

Başlangıç ALT	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
N(0-42)	2 (%14.2)	3 (%18,7)	5 (%16.6)
≥ 42	12(%85.8)	13(%81,3)	25(%83,4)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcındaki ALT değerlerinin ortalaması $163,28 \pm 201,3$ 'dir. Adefovir dipivoksil alan hastaların ALT değerlerinin ortalaması ise $107,81 \pm 112,5$ 'dir. "Two way repeated measures ANOVA"

testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA logaritma 10 tabanına göre değeri(\log_{10} HBV DNA) ortalaması $5,94 \pm 1,27$, adefovir dipivoksil alan hastaların \log_{10} HBV DNA'sının ortalaması ise $6,5 \pm 1,54$ 'dür. "Two way repeated measures ANOVA" testi Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların 4'ü(%28.5) HBeAg pozitif, 10'u (%71.5) HBeAg negatifti. Adefovir dipivoksil alan hastaların ise 5'i(%31,3) HBeAg pozitif, 11'i(%68,8) HBeAg negatifti. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında HBeAg pozitif hastaların dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p=1$). Tablo 4.4 'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalardaki HBeAg pozitif ve HBeAg negatifliğin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda HBeAg pozitif ve HBeAg negatifliğinin dağılımı.

HBeAg	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
Pozitif	4(%28.5)	5(%31,3)	10 (%32,3)
Negatif	10(%71.5)	11(%68,7)	21(%67,7)

Tablo 4.5'de hastaların başlangıç karakteristikleri verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların başlangıç karakteristikleri

	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	p
Yaş (%)			
18-50	14(%100)	13(%81,3)	P>0.05
51-65	0	3 (%18,8)	
Cinsiyet (%)			
Kadın	2 (%14.2)	9 (%56,2)	P<0.05
Erkek	12(%85.8)	7 (%43,8)	
Başlangıç ALT*	163,28±201,3	107,81 ± 112,5	P>0.05
Başlangıç log10 HBV DNA *	5,94±1,27	6,5 ± 1,54	P>0.05

*Ortalama ± Standart deviasyon

4.1.2. HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının 2'si (%20) kadın, 8'i(%80) erkekti; adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastaların ise 5'i(%45,5) kadın, 6'sı(%54,5) erkekti. Tablo 4.6 'da cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4. 6 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
Kadın	2 (%20)	5 (%45,5)	7(%33,3)
Erkek	8 (%80)	6 (%54,5)	14 (%66,7)

Her iki tedavi grubuna katılan HBeAg negatif hastaların %85,7'si 18-50 yaş arasında, %14,3'ü ise 51-65 yaş arasında yer almaktaydı. Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların 10'u(%100) 18-50 yaş arasındaydı, 51-65 yaş arasında yer alan hasta yoktu. Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların ise 8'i(%72,7) 18-50 yaş arasında, 3'ü (%27,3) 51-65 yaş arasındaydı. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında; 18-50 ile 51-65 yaş grubu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p>0.05$). Tablo 4.7 'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalardaki yaş dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda yaş dağılımı.

Yaşlar	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
18-50	10(%100)	8(%72,7)	18(%81,3)
51-65	0	3 (%27,3)	3 (%18,8)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg negatif hastaların tedavi başlangıcındaki ALT düzeyleri değerlendirildiğinde 3(%30) hastanın ALT değeri normal sınırlar(0-42 IU/L) arasında, 7(%70) hastanın ise normal değerlerin üzerindeydi. Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların ise 4'ünün(%36,4) ALT değerleri başlangıçta normal sınırlar arasında olup, 7(%63,6) hastanın ise normal değerlerin üzerinde yer almaktaydı. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında başlangıçta; ALT 0-42 ile ALT 42 ve üzeri değerlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p>0.05$). Tablo 4.8'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalardaki ALT değerlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda ALT değerlerinin dağılımı.

Başlangıç ALT	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
N(0-42)	3 (%30)	4 (%36,4)	7 (%33,3)
≥42	7(%70)	7(%63,6)	14(%66,7)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg negatif hastaların tedavi başlangıcındaki ALT değerlerinin ortalaması $126,70 \pm 177,24$ 'dür. Adefovir dipivoksil alan hastaların ALT değerlerinin ortalaması ise $89,18 \pm 77,73$ 'dür. "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$)

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg negatif hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA logaritma 10 tabanına göre değeri(\log_{10} HBV DNA) ortalaması $5,36 \pm 0,72$, adefovir dipivoksil alan hastaların \log_{10} HBV DNA'sının ortalaması ise $6,39 \pm 1,67$ 'dir. "Two way repeated measures ANOVA" testi Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$)

Tedavi sırasında görülen yan etkiler

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 10 HBeAg negatif kronik hepatit B hastası tedavi sırasında gelişen yan etkiler yönünden incelendi. Hastalarda gelişen ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, miyalji, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, huzursuzluk, burun kanaması, kaşıntı, ciltte kuruluk, enjeksiyon yerinde reaksiyon, saç dökülmesi, kilo kaybı, iştahsızlık, uykusuzluk gibi yan etkiler tablo 4.9 'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. HBeAg negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında görülen klinik yan etkiler.

Yan etki	%	Yan etki	%
Ateş	90	Huzursuzluk	10
Titreme	50	Burun kanaması	60
Baş ağrısı	70	Kaşıntı	80
Baş dönmesi	10	Kuruluk	70
Halsizlik	90	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	20
Miyalji	90	Saç dökülmesi	50
Bulantı	20	Kilo kaybı	90
Karın ağrısı	30	İştahsızlık	30
Ağız kuruluğu	50	Uykusuzluk	10

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg negatif hastalar nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ve tiroid fonksiyonları yönünden incelendi. Nötropeni gelişme oranı 9(%90), trombositopeni gelişme oranı 8(%80), tiroid fonksiyonlarında bozulma oranı ise 2(%20) olarak bulundu. Bir hastada hipotiroidi, bir hastada ise hipertiroidi gelişmiştir. Tablo 4.10’da pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında laboratuarda saptanan yan etkiler gösterilmiştir.

Tablo 4.10. HBeAg negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında laboratuarda saptanan yan etkiler.

Yan etki	(%)
Nötropeni	90
Trombositopeni	80
Tiroid fonksiyon bozukluğu	20

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 10 hastanın 5’inde(%50) doz değişikliği yapılmıştır. Hiçbir hastanın tedavisi yan etkiler nedeniyle sonlandırılmamıştır. Pegile

interferon alfa 2a tedavisi alan 10 hastanın 3'ünde (%30) nötropeni nedeniyle, 1'inde (%10) trombositopeni nedeniyle doz azaltılması yapılmıştır. Tablo 4.11'de doz azaltılması nedenleri verilmiştir.

Tablo 4.11 HBeAg negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında doz azaltılması nedenleri

Doz azaltılması	%
Nötropeni nedeniyle	30
Trombositopeni nedeniyle	10

Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12 HBeAg negatif hastalarda Adefovir dipivoksil tedavisi sırasında gelişen yan etkiler.

Yan etki	%
Baş ağrısı	18.08
Karın ağrısı	9.09
Dispepsi	9.09

Adefovir dipivoksil tedavi grubundaki hastalarda serum kreatininde yükselme ve serum fosfor değerlerinde değişiklik görülmemiştir.

Biyokimyasal yanıt

Pegile interferon tedavisi alan 10 hastanın 6'sında (%60) tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlandı. 4 (%40) hastanın ALT değeri normalin üzerindedi. Adefovir dipivoksil tedavisi alan 11 hastanın 10'unda (%90,9) tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlandı. 1 (%9,1) hastanın ALT değeri normalin üzerindedi. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$) Tablo 4.13'de her iki tedavi grubunda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.13 HBeAg negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları

	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil
Biyokimyasal yanıt var	6(%60)	10(%90,9)
Biyokimyasal yanıt yok	4(%40)	1 (%9,1)

Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların 0, 1, 3, 6, 9 ve 12. aylardaki ortalama ALT değerlerindeki azalma karşılaştırıldığında başlangıca göre pegile grubunda 72 IU/L ve adefovir dipivoksil grubunda 64 IU/L'lik azalma olmuştur. Her iki tedavi grubunda başlangıca göre ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur($p < 0.05$) Ancak her iki tedavi grubu arasında ALT azalması değerlendirildiğinde "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p > 0.05$) Tablo 4.14'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda tedavi süresince ortalama ALT değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.14 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda aylar boyu ortalama ALT değerleri

Zaman(ay)	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	p
Başlangıç ALT*	126,70 ± 177,27	89,18 ± 77,73	>0.05
1. ay	77,50 ± 28,50	32,64 ± 22,60	>0.05
3. ay	82,70 ± 39,45	34,36 ± 9,62	>0.05
6. ay	73,80 ± 55,73	28,64 ± 9,38	>0.05
9. ay	67,30 ± 57,58	29,18 ± 7,60	>0.05
12. ay	54,10 ± 60,19	25,27 ± 7,45	>0.05

*Ortalama± SD değerleri verilmiştir.

Virolojik yanıt

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 1. ay sonunda 3,6log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 4-log kopya/ml'lik azalma olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$).

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 3. ay sonunda 4,2 log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 4,1 log kopya/ml'lik azalma olmuştur. "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$).

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 12. ay sonunda 4,2 log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 4,8 log kopya/ml'lik azalma olmuştur. "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$). Tablo 4.15'de pegile interferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri verilmiştir.

Tablo 4.15 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri.

Zaman(ay)	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	p
Başlangıç HBV DNA*	5,3±0,7	6,3±1,6	>0.05
1. ay	1,7± 1,6	2,3±2,6	>0.05
3. ay	1,1±1,2	2,2±2,4	>0.05
6. ay	1,1±1,1	1,6±2,2	>0.05
9. ay	0,3±0,7	1,9±1,9	>0.05
12. ay	1,1±1,8	1,5±1,8	>0.05

*Ortalama± SD değerleri verilmiştir.

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 10 hastanın 9'unda (%90) tedavi sonunda HBV DNA düzeyi 100 kopya/ml'nin altına inmiştir. Adefovir dipivoksil tedavisi alan 11 hastanın ise 9'unda (%81,8) HBV DNA düzeyi 100 kopya/ml'nin altına inmiştir. Her iki tedavi grubunda tedavi sonu HBV DNA'nın 100 kopya/ml'nin altına inmesi oranı arasındaki fark ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$).

4.1.3.HBeAg pozitif kronik hepatit B hastaları

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının 4' ü (%100) erkek; adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastaların ise 4'ü(%80) kadın, 1'i(%20) erkekti.Tablo 4.16 'da cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4. 16 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	Toplam
Erkek	4 (%100)	4 (%80)	8(%88.9)
Kadın	0 (%0)	1 (%20)	1(%11.1)

Her iki tedavi grubuna katılan HBeAg pozitif hastaların tamamı(%100) 18-50 yaş arasında yer almaktaydı.

Pegile interferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg pozitif hastaların tedavi başlangıcındaki ALT düzeyleri değerlendirildiğinde tamamının(%100) ALT değeri normal değerlerin üzerindeydi.

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg pozitif hastaların tedavi başlangıcındaki ALT değerlerinin ortalaması $254,75 \pm 128,26$ 'dır . Adefovir dipivoksil alan hastaların ALT değerlerinin ortalaması ise $148,8 \pm 171,309$ 'dur.

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg pozitif hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA logaritma 10 tabanına göre değeri(log10 HBV DNA) ortalaması $7,3 \pm 1,2$, adefovir dipivoksil alan hastaların log10 HBV DNA'sının ortalaması ise $6,9 \pm 1,2$ 'dir. "Two way repeated measures ANOVA" testi Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p > 0.05$) .

Tedavide görülen yan etkiler

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 4 HBeAg pozitif kronik hepatit B hastası tedavi sırasında gelişen yan etkiler yönünden incelendi. Hastalarda gelişen ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, miyalji, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, huzursuzluk, burun kanaması, kaşıntı, ciltte kuruluk, enjeksiyon yerinde reaksiyon, saç dökülmesi, kilo kaybı, iştahsızlık, uykusuzluk gibi yan etkiler tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. HBeAg pozitif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında görülen klinik yan etkiler.

Yan etki	%	Yan etki	%
Ateş	100	Huzursuzluk	25
Titreme	50	Burun kanaması	75
Baş ağrısı	75	Kaşıntı	75
Baş dönmesi	25	Kuruluk	75
Halsizlik	75	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	25
Miyalji	75	Saç dökülmesi	100
Bulantı	25	Kilo kaybı	100
Karın ağrısı	25	İştahsızlık	25
Ağız kuruluğu	25	Uykusuzluk	25

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan HBeAg pozitif hastalar nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ve tiroid fonksiyonları yönünden incelendi. Nötropeni gelişme oranı 4(%100), trombositopeni gelişme oranı 2(%50), tiroid fonksiyonlarında bozulma oranı ise 1(%25) olarak bulundu. 1 hastada hipertiroidi gelişmiştir. Tablo 4.18’de pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında laboratuvarında saptanan yan etkiler gösterilmiştir.

Tablo 4.18. HBeAg pozitif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında laboratuvarında saptanan yan etkiler.

Yan etki	(%)
Nötropeni	100
Trombositopeni	50
Tiroid fonksiyon bozukluğu	25

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 4 hastanın 2'sinde(%50) doz değişikliği yapılmıştır. Hiçbir hastanın tedavisi yan etkiler nedeniyle sonlandırılmamıştır.

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 4 hastanın 1'inde (%25) nütropeni nedeniyle, 1'inde (%25) trombositopeni nedeniyle doz azaltılması yapılmıştır. Tablo 4.19'de doz değişikliği nedenleri verilmiştir

Tablo 4.19 HBeAg pozitif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında doz değişikliği nedenleri

Doz azaltılması	%
Nütropeni nedeniyle	25
Trombositopeni nedeniyle	25

Adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda görülen yan etkiler tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20 HBeAg pozitif hastalarda Adefovir dipivoksil tedavisi sırasında gelişen yan etkiler.

Yan etki	%
Baş ağrısı	20
Karın ağrısı	20
Dispepsi	20

Adefovir dipivoksil tedavi grubundaki HBeAg pozitif hastalarda serum kreatininde yükselme ve serum fosfor değerlerinde değişiklik görülmemiştir.

Biyokimyasal yanıt

Pegile interferon tedavisi alan 4 hastanın 2'sinde (%50) tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlandı. 2 (%50)hastanın ALT değeri normalin üzerindedi. Adefovir dipivoksil tedavisi alan 5 hastanın 2'sinde (%40) tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlandı.3 (%60)hastanın ALT değeri normalin üzerindedi. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p>0.05) Tablo

4.21'de her iki tedavi grubunda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.21 HBeAg pozitif hastalarda Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları

	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil
Biyokimyasal yanıt var	2(%50)	2(%40)
Biyokimyasal yanıt yok	2(%50)	3(%60)

Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan hastaların 0, 1, 3, 6, 9 ve 12. aylardaki ortalama ALT değerleri karşılaştırıldığında başlangıca göre pegile grubunda 220 IU/L ve adefovir dipivoksil grubunda 114 IU/L'lik azalma olmuştur. Her iki tedavi grubunda başlangıca göre ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur($p < 0.05$) Ancak iki tedavi grubu arasında ALT azalması değerlendirildiğinde "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p > 0.05$) Tablo 4.22'de pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda aylar boyu ortalama ALT değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.22 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda tedavi süresince ortalama ALT değerleri

Zaman(ay)	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	p
Başlangıç ALT*	254,75 ± 128,26	148,80 ± 171,30	>0.05
1. ay	101,00 ± 22,9	78,20 ± 63,96	>0.05
3. ay	109,25 ± 27,6	46,20 ± 29,70	>0.05
6. ay	70,25 ± 14,72	37,00 ± 21,71	>0.05
9. ay	38,25 ± 23,60	32,60 ± 17,91	>0.05
12. ay	35,75 ± 12,58	34,00 ± 17,17	>0.05

*Ortalama± SD değerleri verilmiştir.

Virolojik yanıt

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 1. ay sonunda 3,2 log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 1,5log kopya/ml'lik azalma olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0.05).

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 3. ay sonunda 4 log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 1,8 log kopya/ml'lik azalma olmuştur. "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0.05).

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan grupta HBV DNA düzeylerinde başlangıca göre 12. ay sonunda 4 log kopya/ml, adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta 3,2 log kopya/ml'lik azalma olmuştur. "Two way repeated measures ANOVA" testi, Holm Sidak metoduna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0.005). Tablo 4.23'de pegile interferon alfa 2a ve Adefovir dipivoksil tedavisi alan hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri verilmiştir.

Tablo 4.23 Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri

Aylar	Pegile interferon alfa 2a	Adefovir dipivoksil	p
Başlangıç HBV DNA*	7,39±1,21	6,9±1,2	>0.05
1. ay	4,1±2,4	5,4±1,8	>0.05
3. ay	3,3±3,0	5,1±2,7	>0.05
6. ay	3,5±2,2	4,2±3,9	>0.05
9. ay	2,2±3,3	4,0±3,7	>0.05
12. ay	3,3±2,7	3,7±3,4	>0.05

*Ortalama± SD değerleri verilmiştir.

Pegile interferon alfa 2a tedavisi alan 4 hastanın 1'inde(%25) tedavi sonunda HBV DNA düzeyi 100 kopya/ml'nin altına inmiştir. Adefovir dipivoksil tedavisi alan 5 hastanın 2'sinde (%40) HBV DNA düzeyi 100 kopya/ml'nin altına inmiştir. Her iki tedavi grubunda tedavi sonu HBV DNA'nın 100 kopya/ml'nin altına inmesi oranı arasındaki fark ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0.05).

HBeAg serokonversiyonu:

Pegile interferon alfa 2a alan grupta bir hastada adefovir dipivoksil alan grupta da bir hastada HBeAg negatifleşmesi sağlanmıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır(3). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır(3,4).

Konvansiyonel interferonlar KHB tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır.(4) Proteinlerin pegilasyonu, etken maddenin atılım süresini uzatmak ve etkisini arttırmak amacıyla oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Pegile interferon alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün (Peg) interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımının uzamasına bağlı dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır(4,5).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Nükleozid analogları, sellüler Deoksiribo Nükleik Asit polimeraza bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu bloke eden bileşiklerdir.(2). Bu grupta yer alan Adefovir dipivoksil bir revers transkriptaz inhibitörüdür. ADV adenosin monofosfatın fosfonat nükleotid analogu olan adefovirin oral etkili ön ilacıdır(1,2,3).

Kronik hepatit B'de hem Pegile interferon alfa 2a(peg-IFN α - 2a) hem de adefovir dipivoksil ulusal ve uluslar arası uzlaşma raporlarıyla tedavide önerilen ilaçlar arasındadır(25).

KHB tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir(25).

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalarda pegile interferon alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar;birinci grup 48 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir, ikinci grup pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavisi, üçüncü grup ise LAM 100 mg/gün tedavisi almıştır. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı sırasıyla %38, %49 ve %73 olarak bulunmuştur.

Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında 48 hafta boyunca birinci gruba 10 mg/gün adefovir dipivoksil tedavisi, ikinci gruba ise plasebo tedavisi vermiştir. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı adefovir dipivoksil alan grupta %72, plasebo grubunda ise %29 olarak bulunmuştur.Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan tedavi grubunda ALT normalizasyonu oranı %60 , adefovir dipivoksil alan grupta ise %90,9 olarak bulunmuştur. Yapılan ki-kare testine göre iki grup arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıt açasından anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında tedavi sonu ortalama ALT seviyelerinde başlangıca göre 55 IU/L'lik azalma tespit etmişlerdir,bizim çalışmamızda bu oran pegile interferon alfa 2a alan grupta 72 IU/L, adefovir dipivoksil alan grupta 64 IU/L'lik azalma bulunmuştur. İstatiksel olarak iki grup arasında tedavi sonu ortalama ALT azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

HBeAg negatif hastalara Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık rastlanır. Sıklıkla HBeAg ekspresyonu yapamayan viral mutantlarla ilişkilidir. HBeAg negatif hastalar için hedeflenen amaç HBeAg serokonversiyonu olamayacağı için PZR yöntemi ile serumda HBV DNA'nın belirlenemez düzeylere indiğinin gösterilmesi hedeflenir(25).

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 400 kopya/ml'nin altında saptanması oranının %63, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda %87, LAM grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır. Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları

çalışmalarında; adefovir dipivoksil alan grupta %51, plasebo grubunda ise HBV DNA düzeyi 400 kopya/ml'nin(400 kopya/ml'nin altındaki tüm değerler için alt saptama limiti 400 kopya/ml olarak kabul edilmiştir.) altında saptanan hasta bulunmamıştır.Bizim çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 100 kopya/ml'nin altında saptanması oranı %90, adefovir dipivoksil alan grupta ise %81,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda cihazın alt saptama limiti 100 kopya/ml olarak değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak her iki tedavi grubu arasında tedavi sonu HBV DNA düzeyinin 100 kopya/ml'nin altına inmesi oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta tedavi sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4,1 log kopya/ml, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda 5 log kopya/ml, LAM grubunda ise 4,2 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir. Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; adefovir dipivoksil alan grupta tedavi sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 3,91log kopya/ml, plasebo alan grupta ise 1,35 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta tedavi sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4,8 log kopya/ml, adefovir dipivoksil alan grupta ise 4,2 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. . İstatiksel olarak iki grup arasında tedavi sonu ortalama log HBV DNA azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Çalışmamızda; adefovir dipivoksil alan grupta 3. ay sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4.1 log kopya/ml, pegile interferon alfa 2a alan grupta ise 4.2 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir. İstatiksel olarak iki grup arasında 3. ay sonu ortalama log HBV DNA azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$). Buna göre pegile interferon alfa 2a alan grupta hızlı viral yanıtın adefovir dipivoksil alan grupla aynı olduğu yorumu yapılabilir.

Klinisyenin tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri de kullanılan ilacın güvenilirliği ve yan etki profilidir. Özellikle interferon tedavisi ile hastanın yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyebilen yan etkiler ile karşılaşmaktayız(25).

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta en sık görülen yan etkiler ateş(%59), kilo kaybı(42), miyalji(%27), baş ağrısı(%24), iştahsızlık(%18), alopesi (%14) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler ateş(%90), miyalji (%90), halsizlik (%90), kilo kaybı (%70), ciltte kaşıntı ve kuruluk (%70), burun kanaması(%60), baş ağrısı(%60), saç dökülmesi(%60), ağız kuruluğu(%50) olarak bulunmuştur.

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta psikiyatrik yan etki olarak depresyonu %3 oranında, irritabiliteyi %7 ve uykusuzluğu %8 oranında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise hiçbir hastada depresyon gelişmemiştir. Uykusuzluk %10 , irritabilite % 10 oranında tespit edilmiştir. Kronik hepatit B hastalarında pegile interferon alfa 2a tedavisi ile depresyon gelişme oranı (%3-4) kronik hepatit C enfeksiyonu olan ve pegile interferon tedavisi alan gruba göre daha düşüktür. Kronik hepatit C hastalarında bu oran %16-20 arasındadır(75). Bu bulgu tedavi sürecinde ve tedavisiz dönemde kronik hepatit B hastalarında depresyonun daha az görüldüğünü düşündürmektedir. Nedeni tam olarak açıklanamamaktadır, ancak HCV virusunun santral sinir sistemine yerleşebilmesi, hasta gruplarında psikiyatrik hastalık için kolaylaştırıcı altta yatan nedenleri olanların hepatit C hastalarında çokluğu nedenler arasında sayılabilir(76).

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme oranı %7, diğer nedenlerden dolayı tedaviyi kesme oranı ise %1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada tedavi kesilmemiştir.

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta doz değişikliği yapma oranı %47 olarak bulunmuştur, doz değişikliğinin en sık nedenleri trombositopeni %19 ve nötropeni % 17, ALT yükselmesi %8 ve yan etkiler %7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta doz değişikliği yapma oranı %50 olarak bulunmuştur, doz değişikliğinin en sık nedenleri nötropeni %30 ve

trombositopeni % 10 olarak bulunmuştur. Diğer yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada doz değişikliği yapılmamıştır.

Marcellin ve ark.(74) HBeAg negatif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta 177 hastada 2'sinde tiroid disfonksiyonu gelişmiştir. Çalışmamızda toplam 10 hastanın 2'sinde tiroid disfonksiyonu gelişmiştir. Hastalardan birinde hipotiroidi, diğerinde ise hipertiroidi gelişmiştir. Her iki hastada da tiroid otoantikör seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda tedavi sırasında otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişme oranı hepatit B hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla %20, %4,5) (77). Oranın yüksekliği kronik hepatit C enfeksiyonunda otoimmün hastalıkların daha kolay tetiklenebilir olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bu oran %20 olarak bulunmuştur, oranın yüksekliği hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

İnterferonların aksine adefovir iyi tolere edilir, yan etkiler oldukça azdır. Dekompanse siroz hastalarında bile güvenle kullanılabilir(29).

Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında yan etkiler açısından adefovir dipivoksil alan grup ile plasebo grubu benzer bulunmuştur. Adefovir dipivoksil alan grupta en sık görülen yan etkiler baş ağrısı(%24) ve karın ağrısıdır (%15). Bu yan etkiler genellikle iyi tolere edilmiştir ve hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmamıştır. Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler karın ağrısı(%18,08), baş ağrısı (%9,09) ve dispepsi (%9,,09) olarak bulunmuştur. Hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmamıştır.

Hadziyannis ve ark(61) HBeAg negatif hastalarda adefovir dipivoksil(10 mg/gün) tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında hiçbir hastada 48 haftalık tedavi sonunda serum fosfor ve kreatinin seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Adefovirle ilgili başlıca sorun nefrotoksisite olmasına rağmen çalışmamızda hiçbir hastada 48 haftalık tedavi sonunda serum fosfor ve kreatinin seviyelerinde artış gözlenmemiştir. Bu da bize nefrotoksisitenin özellikle 30 mg/gün dozunda ve altta yatan bir böbrek patolojisi olan hastalarda daha sık karşımıza

çıkıldığını düşündürmektedir.Uzun dönem kullanımda nefrotoksisite riskinde artış gözlenmektedir. Bu nedenle hastalarımız için uzun dönem verilerine ihtiyaç vardır.

HBeAg pozitif KHB hastalarının tedavisinde yanıtın değerlendirilmesinde biyokimyasal ve virolojik yanıtın yanında bu hastalar için tedavi sonucunda HBeAg serokonversiyonu veya HBeAg kaybı hedeflenir. Kuzey Avrupa ile kuzey Amerika'da HBeAg pozitif hastalar sıktır, bu bölgelerde HBeAg eksprese eden wild tip virusla karakterize infeksiyonlar görülebilir.Bu tedavi ile baskılanamayan yüksek viral replikasyonla ilişkilidir(29).

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda pegile interferon alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar;birinci grup 48 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir, ikinci grup pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavisi, üçüncü grup ise LAM 100 mg/gün tedavisi almıştır. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı sırasıyla %39, %46 ve %62 olarak bulunmuştur. Cooksley ve ark(48) 24 hafta boyunca pegile interferon alfa 2a sırasıyla 90, 180, 270 µg olarak üç gruba uygulamış, dördüncü gruba ise konvansiyonel interferon alfa 2a 4,5 MIU haftada üç kez uygulamış ve tedavi sonu ALT normalizasyonu oranını sırasıyla %43, %35, %31 ve %25 olarak bulmuşlardır. Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında 48 hafta boyunca birinci gruba 10 mg/gün adefovir dipivoksil tedavisi, ikinci gruba 30 mg/gün adefovir dipivoksil, üçüncü gruba ise plasebo tedavisi vermiştir. Tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı 10 mg/gün adefovir dipivoksil alan grupta %48, 30 mg/gün adefovir dipivoksil alan grupta %55 plasebo grubunda ise %16 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan HBeAg pozitif tedavi grubunda ALT normalizasyonu oranı %50 , adefovir dipivoksil alan grupta ise %40 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak iki grup arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(p>0.05). HBeAg pozitif hastalarda her iki tedavinin biyokimyasal yanıtı benzer bulunmuştur.

Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmalarında tedavi sonu ortalama ALT seviyelerinde başlangıca göre 10 mg/gün alan grupta 51 IU/L, 30

mg/gün alan grupta 54 IU/L'lik, plasebo grubunda ise 17 IU/L'lik azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran pegile interferon alfa 2a alan grupta 220 IU /dl, adefovir dipivoksil alan grupta 114 IU/L'lik azalma bulunmuştur. İstatiksel olarak iki grup arasında tedavi sonu ortalama ALT azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$). Çalışmamızda diğer çalışmalar ile ALT değerleri arasındaki ciddi sayısal farklılık olması ve hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Daha güvenilir sonuçlar için daha fazla sayıda hasta katılımına ihtiyaç vardır.

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 400 kopya/ml'nin altında saptanması oranının %25, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda %69, LAM grubunda ise %40 olarak bulmuşlardır. Cooksley ve ark(48) pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 500 kopya/ml'nin altında saptanması oranının sırasıyla 90µg alan grupta %43 , 180µg alan grupta %39, 270 µg alan grupta %27, konvansiyonel interferon alfa 2a 4,5 MIU haftada üç kez alan grupta ise %25 olarak bulmuşlardır. Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; adefovir dipivoksil 10 mg/gün alan grupta %21, adefovir dipivoksil 30 mg/gün alan grupta %39 bulunmuştur, plasebo grubunda ise HBV DNA düzeyi 400 kopya/ml'nin altında saptanan hasta bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinin 100 kopya/ml'nin altında saptanması oranı %25, adefovir dipivoksil alan grupta ise %40 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak her iki tedavi grubu arasında tedavi sonu HBV DNA düzeyinin 100 kopya/ml'nin altına inmesi oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Çalışmamızda; adefovir dipivoksil alan grupta 3. ay sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 1.8 log kopya/ml, pegile interferon alfa 2a alan grupta ise 4 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir. . İstatiksel olarak iki grup arasında 3. ay sonu ortalama log HBV DNA azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$). İki grup arasında hızlı viral yanıt sağlanması yönünden fark bulunmamıştır. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel yöntemin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle daha güvenilir sonuçlar için daha çok hasta sayısına ihtiyaç vardır.

Cooksley ve ark(48) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a 180µg alan grupta tedavi sonu ortalama HBV DNA düzeyinde sırasıyla 3,5 log kopya/ml'lik, konvansiyonel interferon alan grupta ise 2,2 log kopya/ml'lik azalma

tespit etmişlerdir. Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta HBV DNA düzeyinde başlangıca göre 4,5 log kopya/ml, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda 7,2 log kopya/ml, LAM grubunda ise 5,8 log kopya/ml'lik azalma bulmuşlardır. Marcellin ve ark(59) yapmış HBeAg pozitif hastalarda; adefovir dipivoksil 10 mg/gün alan grupta 3,5 log kopya/ml , adefovir dipivoksil 30 mg/gün alan grupta 4,7 log kopya/ml, plasebo grubunda ise 0,5 log kopya/ml'lik azalma bulmuşlardır. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta tedavi sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4 log kopya/ml, adefovir dipivoksil alan grupta ise 3,2 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. İstatiksel olarak iki grup arasında tedavi sonu ortalama log HBV DNA azalması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

HBeAg pozitif hastalar için tedavinin sonlanım noktası HBeAg serokonversiyonudur. Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; HBeAg serokonversiyonu oranını pegile interferon alfa 2a alan grupta %27, pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavi grubunda %24, LAM 100 mg/gün grubunda ise %20 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada HBeAg kaybı oranı pegile interferon alfa 2a alan grupta %30, pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ile LAM 100 mg/gün kombinasyon tedavi grubunda %27, LAM 100 mg/gün grubunda ise %22 olarak bulmuşlardır. Cooksley ve ark(48) yapmış oldukları çalışmalarında; HBeAg serokonversiyonu oranını 90µg alan grupta %37 , 180µg alan grupta %33, 270 µg alan grupta %27, konvansiyonel interferon alfa 2a 4,5 MIU haftada üç kez alan grupta ise %25 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada HBeAg kaybı oranı 90µg alan grupta %37 , 180µg alan grupta %35, 270 µg alan grupta %35, konvansiyonel interferon alfa 2a 4,5 MIU haftada üç kez alan grupta ise %25 olarak bulmuşlardır. Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; adefovir dipivoksil 10 mg/gün alan grupta HBeAg serokonversiyonu oranını %12, adefovir dipivoksil 30 mg/gün alan grupta %14 , plasebo grubunda ise %6 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada HBeAg kaybı oranı adefovir dipivoksil 10 mg/gün alan grupta %24, adefovir dipivoksil 30 mg/gün alan grupta %27 , plasebo grubunda ise %11 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda pegile interferon alan grupta HBeAg serokonversiyonu

bir hastada görülmüştür, adefovir dipivoksil alan grupta ise HBeAg serokonversiyonu görülmemiştir. Çalışmamızda HBeAg kaybı pegile interferon alan grupta bir hastada ,adefovir alan grupta bir hastada görülmüştür.

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a alan grupta en sık görülen yan etkiler ateş(%49), kilo kaybı(40), baş ağrısı(%28), miyalji(%26), alopesi (%20) iştahsızlık(%15) olarak bulunmuştur. Cooksley ve ark(48) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta en sık görülen yan etkiler ateş(%52), baş ağrısı(%46), kilo kaybı(29), miyalji(%26), alopesi (%17) olarak bulunmuştur.

Kartal ve ark.(79) klasik interferon alfa 2a alan kronik hepatit B'li hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında hastaların %88'sinde en az bir yan etki tespit etmişlerdir. Klasik interferon alfa 2a alan grupta en sık görülen yan etkiler flu like sendrom(%88), alopesi (%19) kilo kaybı(17), menstruel siklus düzensizlikleri(%8), döküntü(%4), öksürük(%4) olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler ateş(%100), miyalji (%75), halsizlik (%25), kilo kaybı (%100), ciltte kaşıntı ve kuruluk (%75), burun kanaması(%75), baş ağrısı(%75), saç dökülmesi(%100), ağız kuruluğu(%25) olarak bulunmuştur.

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a alan grupta psikiyatrik yan etki olarak depresyonu %5 oranında, uykusuzluğu %7 oranında tespit etmişlerdir. Kartal ve ark.(79) klasik interferon alfa 2a alan kronik hepatit B'li hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında psikiyatrik problemleri(depresyon, anksiyete, uykusuzluk) %19 oranında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise hiçbir hastada depresyon gelişmemiştir. Uykusuzluk %25 , irritabilite % 25oranında tespit edilmiştir. Oranın yüksekliği hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a alan grupta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme oranı %3, diğer nedenlerden dolayı tedaviyi kesme oranı ise %3 olarak bulunmuştur. Cooksley ve ark(48) HBeAg pozitif hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; pegile interferon alfa 2a alan grupta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme oranı %2, diğer nedenlerden dolayı tedaviyi kesme oranı ise %1 olarak bulunmuştur. Kartal ve ark.(79) klasik interferon alfa 2a alan kronik hepatit B'li hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında doz

azaltılması ve tedaviyi erken sonlandırma oranını %19 olarak bulmuşlardır. Tiroid bozuklukları, impotans, depresyon, ciddi trombositopeni ve kanama doz değişikliği ve tedaviyi sonlandırma nedenleri olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada tedavi kesilmemiştir.

Lau ve ark.(78) HBeAg pozitif hastalarda; pegile interferon alfa 2a alan grupta doz değişikliği yapma oranı %44 olarak bulunmuştur, doz değişikliğinin en sık nedenleri laboratuvar anormallikleri (trombositopeni ve nötropeni, ALT yükselmesi) %37 ve yan etkiler %7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a alan grupta doz değişikliği yapma oranı %50 olarak bulunmuştur, doz değişikliğinin nedenleri nötropeni gelişmesi %25 ve trombositopeni gelişmesi %25 olarak bulunmuştur. Diğer yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada doz değişikliği yapılmamıştır.

Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalarda adefovir dipivoksil 10 mg/gün tedavisi yan etkiler açısından asteni(%25'e %10) ve diare(%13'e %8) haricinde adefovir dipivoksil alan grup ile plasebo grubu benzer bulunmuştur. Adefovir dipivoksil alan grupta en sık görülen yan etkiler baş ağrısı %25, asteni %25, karın ağrısı %18'dir. Adefovir dipivoksil 10 mg/gün tedavi grubunda yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi oranı %2, 30 mg/gün grubunda %3, plasebo grubunda ise bu oran %1'in altında bulunmuştur. Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler karın ağrısı(%20), baş ağrısı (%20) ve dispepsi (%20) olarak bulunmuştur. Hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmamıştır.

Marcellin ve ark(59) HBeAg pozitif hastalarda 48 hafta sonunda adefovir dipivoksil 10 mg/gün ve plasebo grubunda serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Adefovir dipivoksil 30 mg/gün grubunda ise %8 oranında serum kreatinin değerinde 0,5 mg/dl'lik artış tespit edilmiştir. Adefovir dipivoksil 10 mg/gün ve plasebo grubunda 48 hafta sonunda serum fosfor seviyelerinde ortalama 0.1 mg/dl'lik artış , adefovir dipivoksil 30 mg/gün grubunda ise serum fosfor seviyelerinde ortalama 0.1 mg/dl'lik azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada 48 haftalık tedavi sonunda serum fosfor ve kreatinin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tedavi sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt karşılaştırılmıştır. Histolojik yanıt hastaların biyopsi

gibi invaziv bir işlemi kabul etmesindeki zorluk nedeniyle tedavi sonunda değerlendirilememiştir. Bu nedenle histolojik yanıtın değerlendirilmesinde daha az invaziv testlerin öneminin hepatit B tedavisinde her geçen gün daha da arttığını düşünmekteyiz.

İnterferonlar önceden belirlenen bir süre uygulanırken, nükleozid analogları genelde belirli sonlanım noktalarına ulaşıncaya dek kullanılmaktadır. Yaklaşımındaki farklılık interferonun ek immün modülatör etkilerinden kaynaklanmaktadır. HBeAg pozitif hastalarda, eğer tedavi HBeAg serokonversiyonundan sonra kesilirse, bugün için onaylanmış antiviral ajanlarla hastaların %50 ile %90'ında virüsler baskılanabilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise, HBV DNA düzeyleri bir yılı aşkın bir süre boyunca PZR ile saptanamayacak kadar düşük düzeylere inse bile enfeksiyon tekrarlayabilmektedir; bu nedenle de tedavinin kesileceği sonlanım noktası belirsizdir. Uzun süreli nükleozid analogları tedavisi ile ilgili önemli bir endişe antiviral ajana dirençli mutasyonların seçimidir(25).

Çalışmamızda hasta popülasyonunun büyük bir çoğunluğunu HBeAg negatif hastalar oluşturmaktadır. HBeAg pozitif hastalar için sonlanım süresi öngörülebilir iken HBeAg negatif hastalar için özellikle nükleozid analoglarıyla tedavide şu an için süre öngörülememektedir. Uzun dönem tedavi maliyeti ve antivirale direnç gelişimi ve buna bağlı olarak yanıtın sürekliliğinin düşük olması dezavantajlarıdır. Ancak interferonlara kıyasla yan etkileri azdır ve hastanın yaşam kalitesini önemli bir ölçüde etkilememektedirler. Çalışmamızda pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavileri yan etkiler açısından değerlendirildiğinde pegile interferon alfa 2a tedavisinde hastanın yaşam kalitesini bozan yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tedavi bitimi 24. hafta sonu takip değerleri çalışmanın 48 hafta olarak planlanması nedeniyle değerlendirilmemiştir. Kalıcı viral yanıtın değerlendirilmesi tedavi seçimini de belirlemesi yönünden önemlidir. Kalıcı viral yanıt ve histolojik yanıt gibi tedaviyi değerlendirmemizi sağlayan parametrelerin yokluğu her ne kadar biyokimyasal ve virolojik yanıtın her iki tedavi grubu için benzer olmasına rağmen tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavilerinin bir yıl sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt yönünden birbirlerine bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Ancak tedavi sırasında gelişen yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde Pegile interferon alfa 2a tedavisi ile yaşam kalitesini bozan ciddi yan etkilerin daha fazla olduğunu görmekteyiz.

KHB hastalarının tedavisi uygulanması kolay, güvenilir, antiviral etki sürekli olmalıdır. Ne interferonlar ne de antiviraller bu ihtiyacı karşılayamamaktadır.

6. SONUÇLAR

Hepatit B virusu akut, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve nükleos(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır.

Pegile interferonların kronik hepatit C tedavisinde konvansiyonel interferonlardan daha etkili olduğunun anlaşılması, KHB tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur. KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Bu grupta yer alan Adefovir dipivoksil (ADV) bir revers transkriptaz inhibitörüdür. Kronik hepatit B’de hem Pegile interferon alfa 2a (peg-IFN α - 2a) hem de adefovir dipivoksil tedavide önerilen ilaçlar arasındadır.

1. Bizim çalışmamızda pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavilerinde tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

2. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavilerinde tedavi sonu virolojik yanıt oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

3. Pegile interferon alfa 2a ve adefovir dipivoksil tedavileri yan etkiler açısından değerlendirildiğinde pegile interferon alfa 2a tedavisinde hastanın yaşam kalitesini bozan yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde:

1. Kronik viral hepatit tedavisi gibi uzun süreli tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirine yakın olan tedaviler arasında seçim gerektiren hastalıklarda tedavi sırasında gelişen yan etkilerin göze alınması gerekmektedir.

2. Tedavi sırasında gelişen yan etkiler yakından izlenmeli ve gerekli tedaviler yapılmalıdır.

3. Kalıcı viral yanıt tedavi seçimini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlayan önemli bir parametredir. Bu nedenle tedavi etkinliğinin karşılaştırılmasında daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Histolojik yanıt tedavinin değerlendirilmesinde en güvenilir yanıtlardan biri olmasına rağmen biyopsinin invaziv bir işlem olması nedeniyle histolojinin belirlenmesinde alternatif testlere ihtiyaç vardır

KAYNAKLAR

1. 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 , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;11-23.
2. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007;96-106.
3. EASL international consensus conference on hepatitis B .J. Hepatology 2003;39:3-25.
4. Balık İ :Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003 . Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;135-155.
5. Çelebi N: Pegilasyon teknolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;200-211.
6. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(Ed'ler).İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350-1367.
7. Kıyan M: Hepatit B virusu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;86-118.
8. Koziel J.M, Sıddıoquı A: Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. Mandell L.G, Bennett E.R, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases Volume 2, 6.th edition.Elsevier Churchill Livingstone. United States of America 2005;1864-1885.
9. Tekeli A: Hepatit B virusunda mutasyon ve önemi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2005.Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı,İstanbul 2005;160-168.

10. Taşyaran M: HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;121-128.
11. Özdemir D, Kurt H: Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;108-117.
12. Dikici N, Ural O. Hepatit B virusunun aile içi geçişi. Viral Hepatit Dergisi 2003;8:82-87.
13. Turunç T, Sezgin N, Uncu H, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003;8:171-173
14. Şencan İ, Şahin İ, Sertbaş Y, Balbay Ö, Bulut İ. Kronik hastalığa sahip olanlarda HBV ve HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2003;8(2) :111-115.
15. Taşyaran M:Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. . Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul, 2007;118-121.
16. Kurt H: Hepatit B virus enfeksiyonu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;129-134.
17. Birengel S. Akut Viral Hepatit B'li Olguların klinik ve muhtemel bulaş yolları açısından değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 2003;8(3) :148-151.
18. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;76-82.
19. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;124-134.
20. Mert A. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı.Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul, 2007;148-159.
21. Balık İ. Kronik hepatit B' nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;35-155.

22. Leblebicioğlu H: Adefovir ve kronik hepatit B'de kullanımı. Flora 2004; (Ek 1):3-10.
23. 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.
24. 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) :24-27.
25. Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007, Vol.45:507-539.
26. Usluer G. HBeAg pozitif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;59-69.
27. Aydın K. HBeAg negatif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği , Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;71-79.
28. 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 2006;4:936-962.
29. Sümbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;182-198.
30. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;214-232.
31. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members.Chronic Hepatitis B:treatment alert.Liver International 2006;26:47-58.
32. Akkuş M, Sümbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi, Ankara 2004;9(1):5-11.

33. Akarca S, Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003 . Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003;156-178.
34. Min Alberts D. , Dienstag Jules L. Oral antivirals for chronic hepatitis B. *Clinics in Liver Disease* 11,2007;851-868.
35. Rajender RK, Modi MW, Pedder S. Use peginterferon alpha-2a (40 kDa) (Pegasys) for he treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 571-86.
36. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002; 24: 1363-83.
37. Kozlowski A, Haris JM. Improvements in protein pegylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. *J Control Rel* 2001; 72: 217-24.
38. Veronese FM. Peptide and protein pegylation: a review of problems and solutions. *Biomaterials* 2001; 22: 405-17.
39. Greenwald RB. PEG drugs: an overview. *J Conrol Rel* 2001; 74: 159-71
40. Mehvar R. Modulation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugation. *J Pharm Pharmaceut* 2000; 3: 125-36.
41. Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, Rose E, Laughlin MM, Statkevich P. Treating Cancer with PEG Intron. *Cancer* 2002; 95: 389-396.
42. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis RR, Raffanel C, Sabo R, BS, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-567.
43. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Schiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-438.
44. Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Adv Drug Del Rev* 2003; 55: 1261-77.
45. Zein CO, Zein NN. Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microbes and Infection* 2002; 4: 1237-1246.

46. Sünbül M, Leblecioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG-İnterferon kullanımı. *Flora* 2003; 8(Ek 1):3-16.
47. Gillian M.K, Greg L.P. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin. A review of its use in the management of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Drugs* 2005;65(4):521-536.
48. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alfa 2a : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
49. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti- HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients.a long term cohort study. *J Viral Hepat* 2002;36(2):263-270.
50. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, 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. *New England J Med* 1990;323:295-301.
51. Flink J. H, Hansen E. B, Heatcote M.D, et al. Successful treatment with peginterferon alfa-2b of HBeAg positive HBV nonresponders to standart interferon or LAM. *J Gastroenterology* 2006;101:2523-2529.
52. Janssen H, Zonneveld M, Sentürk H, Zeuzem S, et al. Pegylated interferon alfa - 2b alone or in combination with LAM for HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
53. Kaymakoğlu S, Oğuz D, Gür G, Gürel S, et al. Pegylated interferon alfa- 2b monotherapy and pegylated interferon alfa -2b plus LAM combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen negative chronic hepatitis B. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;8:3020-3022.
54. Dando M, Plosker G. Adefovir Dipivoxil .A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63(20):2215-2234.
55. Kearney B, Knight W, Currie G, et al. Adefovir dipivoxil safety and pharmacokinetics in subjects with hepatitis B virus infection and in healthy subjects. *J Viral Hepat* 2002;4(36):1-100.
56. Knight W, Hayashi S, Benhamou Y, et al. Dosing guidelines for adefovir dipivoxil in the treatment of HBV infected patients with renal or hepatic

- impairment. 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver 2002;4:18-21;Madrid.
57. Kearney B, Knight W, Currie G, et al. A drug drug interaction study between adefovir dipivoxil and LAM, trimethoprim/sulfamethoxazol, ibuprofen, acetaminophen. *J Viral Hepat* 2002;4(36):1-100.
 58. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for LAM resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *J Viral Hepat* 2003;38:1419-1427.
 59. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Stevert W, Shiffman MI, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:635-639.
 60. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
 61. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
 62. Snow A, Thibault V, Qi X, Zhu Y, Westland C, Arterburn S, et al. Combination of Adefovir dipivoxil and LAM prevented emergence of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B patients with LAM resistant HBV. *Gastroenterology* 2005;128:945-951.
 63. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2006;44:283-290
 64. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
 65. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Viral Hepat* 2003;39:1085-1089.

66. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with LAM resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
67. Fung SK, Andreone P, Han SH, Reddy KR, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Viral Hepat* 2005;43:937-943.
68. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
69. Usluer G. Entekavir. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora* 2007;12(Ek:1):3-8.
70. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and LAM for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
71. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus LAM for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
72. Aydın K. Kronik hepatit B enfeksiyonunda entekavir. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, Flora* 2007;12(Ek:1):10-16.
73. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of LAM refractory, HBeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:1198-1209.
74. Marcellin P, Lau K, Bonino F, Farci P, et al. Peginterferon alfa- 2a alone, LAM alone, and the two in combination in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
75. Fried MW, Shiffman MI, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
76. Koskinas J, Merkouraki P, Hadziyannis SJ. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002;20:284-288.
77. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:399-403.

78. Lau K, Piratvisuth T, Luo Kang, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a, LAM, and the combination for HBeAg positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
79. Kartal ED, Alpat SN, Ozgüneş I, Usluer G. Adverse effects of high-dose interferon alpha- 2a treatment for chronic hepatitis B. Adv Ther 2007 Sep-Oct;24(5):963-971.

EKLER

EK.1. BİLGİLENDİRME FORMU (2005)

BİLGİLENDİRME FORMU

YASAL DAYANAK: 1. Anayasanın 17. Maddesi, 2. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu, 3. Tababet ve Şua-batı Sanatlarının Tarzı İcrasına dair Kanununun 70. maddesi, 4. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; 14/2. Maddesi, 5. 2238 Sayılı Doku ve Organ Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanununun 7. Maddesi, 6. Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420, 7. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul Yönergesi.

AYDINLATMA ve ONAMIN GEREKÇESİ: Tıbbi müdahaleye hukuk düzenince izin verilebilmesi için, hekimin davranışını haklı gösterecek bir hukuka uygunluk nedeninin varlığı gerekir. Genel olarak hukuka uygunluk nedeni, hastanın müdahaleye aydınlatılmasından sonra rıza göstermesidir. Bu konudaki Anayasa, Kanun ve Yönetmelikler çalışmacılara iletilmektedir. Çalışmanın amacı, çalışmadan beklenen sonuç ve potansiyel tehlike, araştırmaya katılan kimsenin araştırma öncesinde bu uygulamayı isteği ile kabul ettiğine ait imzalı belge, araştırmaya katılmakta özgür olduğu ve istediği zaman çalışmadan çıkabileceği, bu durumda kendisi ile hekim arasındaki ilişkilerde bir değişiklik olmayacağı hususlarını içermelidir. Araştırmaya konu olan şahsın "imzalı Rıza Formu" ve bu formu öncelikle şahıs kendisi, gerektiğinde birinci derecede yakını, sorumlu bir kişi veya veli-vasisi imzalar. Bu formda şahsın açık kimliği, protokol numarası, bilgilendirme formunda belirtilen hususlardan haberdar olduğunu gösteren ifadesi yanında kendisine bu belgeleri veren ve imzalatan şahsın ismi ve imzası bulunur. Araştırmanın bitiminde sonuçlar müspet veya menfi, doğru olarak verilmelidir.

AYDINLATILMA BİÇİMİ*

Kurum Adı: Osmangazi Üniv. Tıp Fak Hastanesi Yer ve Zaman:	Hastanın İzlendiği Yer: klinik bakteriyoloji ve enfeksiyon hastalıkları anabilim dalı
Müdahil olan Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı: Dr pınar söylemez, enfeksiyon hastalıkları Konsültan/Danışman Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı: Prof. Dr. Gaye USLUER, İnfeksiyon hastalıkları	Hastanın Adı, Soyadı: Yaşı ve Cinsiyeti: Hastanın Bilinç Durumu: Açık Hür karar verme Evet
İMZA	

***NOT: AYDINLATMA İŞLEVİNİN GERÇEKLEŞMESİ;** 1. Hastayı kim aydınlatmaktadır (müdahil hekim, konsültan hekim, asistan, uzman, öğretim üyesi, hemşire ve bilgilendirenin Bilim Dalı gibi), 2. Aydınlatma görevi kime yapılmakta, kime karşı yerine getirilmektedir (hastanın kendisi, eşi, anne ve baba gibi), 3. Aydınlatma yapılma yeri ve zamanı, 4. Aydınlatma tarzı (hastanın bilinç durumu, acil, araştırma, işlem türü gibi), 5. Aydınlatma biçimi (yazılı, sözlü, resim ve şekillerle, ses kayıtları olarak vb), 6. İmza alınmış veya imzadan kaçınması, kabul etmemesi gibi durumlar.

NOT: AYDINLATMA İÇİN FORMDA BELİRTİLMESİ GEREKENLER; 1. Teşhis konusunda aydınlatma, 2. Tehlikeler hakkında aydınlatma, 3. Tedavi ve süreci hakkında aydınlatma, 4. Tedavinin sonuçları hakkında aydınlatma

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU 2005 (HASTALIK İLE İLGİLİ)

EŞİT SAĞLIK HAKKI FORMU ** (EXPLANATORY MODEL = AÇIKLAYICI MODEL) (FORMUN REFERANSI Behrman, R.E. Kliegman, R.E. et all. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, sayfa.10)

1. HASTALIK/SORUN/BAŞVURU ile ilgili açıklamalar. (1. Madde kapsamında)

- Bu probleme ne ad vermektedir? Hastalık mıdır, bulgu mudur? Hastalık ise ne tip hastalıktır?
- Hastalığın sebepleri nelerdir?
- Nasıl başlamış ve nasıl gelişim göstermiştir?
- Bedeni nasıl etkilemiştir?
- Hastalığın şiddeti nedir? Nasıl gelişim göstermektedir?


Açıklama: Açıklama: Hepatit B, karaciğer iltihabı anlamına gelen hepatit hastalığının etkeni olan virüslerden bir tanesidir. Meydana getirdiği hastalık, çok ağır tablolara neden olabilmektedir. Bu virüs, esas olarak karaciğerde yerleşir, orada çoğalır ve zamanla karaciğeri tahrip edecek boyutlara ulaşabilir.


Hepatit B bulaşıcı bir hastalıktır ve ülkemizde çok önemli bir sağlık sorunudur.

Türkiye’de bugün her 3 kişiden yaklaşık 1’i Hepatit B virüsü ile karşılaşmıştır. Yine her 10 kişiden 1’i Hepatit B virüsünü taşımakta ve bulaştırmaktadır. Hastaların % 75-80 inde herhangi bir belirti vermeksizin gelişir, taramalarda ve kan bağışlarında yapılan tetkiklerde tesadüfen tespit edilir. Kuluçka süresi 2-6 ay arasında değişmektedir. Bu süreler sonunda gözlenebilen hastalık belirtileri ; Aşırı halsizlik ve yorgunluk hissi


- İştah kaybı
- Bulantı
- Kusma
- Deride ve göz aklarında sararma
- İdrar renginde koyulaşma
- Karın ağrısı
- Karaciğer bölgesinde hassasiyet , olarak özetlenebilir.

Hepatit B virüsü bulaştıktan bulaştıktan sonra üç yol izler:

 Kişinin immün sistemi (bağışıklık sistemi) kuvvetli ise vücudunda virüse karşı antikor denilen koruyucu maddeler oluşur ve belirli bir düzeyde kalır, artık kişi doğal olarak aşılanmıştır, tam şifa ile iyileşmiştir. Ömür boyu Hepatit B’den korunacaktır.

 Oluşan bu koruyucu antikorlar, eğer ki olması gereken düzeye ulaşamaz ise kişi taşıyıcı olarak kalacaktır, henüz kendisi hasta değildir fakat potansiyel virüs saçıcısıdır, çevresi için hastalığın yayılmasında büyük bir tehlike oluşturur. Özellikle ülkemizde bu anlamda gizli taşıyıcılar çoktur, hastalığın kontrolsüz

bulaşmasında en sessiz yolu oluşturur. Taşıyıcılar için risk yıllar sonra başlayabilir. Taşıyıcı kişi karaciğer kanserine aday olabilir veya organ hasarı ile karaciğer yetmezliğine girebilir.

 Kişide koruyucu antikorlar hiç oluşamaz, her zaman virüs güçlü durumdadır, vücut virüse yeniktir, karaciğer fonksiyonları bozuktur, karaciğer enzimleri yüksektir, kişi aktif hastadır, hızla karaciğer yetmezliğine gider veya hastalık yıllara yayılır zamanla karaciğer yetmezliğine ya da karaciğer kanserine dönüşür.

Hepatit B Nasıl Bulaşır ?

Hepatit B, kan yoluyla ve çok sıklıkla da yakın temasla (kan dışındaki vücut sıvıları: tükürük, ter, cinsel organ sıvıları) bulaşır. Derideki bir çatlak yada açık yara ile temas eden bir damla kan yada tükürük bile hastalığın bulaşması için yeterli olabilmektedir. Taşıyıcı anneden bebeğine de doğum esnasında bulaşabilir.

En önemli ve yaygın bulaşma yolu korumalı da olsa cinsel ilişkidir, çünkü ter ve tükürük gibi vücut sıvılarıyla dahi geçişleri olabilmektedir. Kan ve kan ürünlerinin nakli, kirli enjektörlerin kullanımı (ör: uyuşturucu bağımlılarında olduğu gibi hijyenik olmayan şartlarda ortak kullanılan enjektörlerle), yeterli sterilizasyon yapılmadığı cerrahi girişimler, kuaför ve berberlerdeki iyi sterilize edilmemiş manikür ve pedikür setleri, tıraş bıçakları, makaslar, steril olmayan aletlerle yapılan sünnnet, kulak delme işlemleri ve ortak kullanılan diş fırçaları Hepatit B virüsünün bulaşmasına sıklıkla aracılık etmektedir.

2. ÇEKİNİLEN ve KORKULANLAR hakkında açıklama (2. Madde kapsamında)

- Hastalıkta en çok çekindiğiniz ve korktuğunuz gelişme nedir?
- Hastalığın oluşturduğu temel sorunlar nelerdir? b) Hastalığın oluşturduğu temel sorunlar nelerdir?

Bu virüs ile temas eden her 10 bebekten 9'u ve her 10 erişkinden 1'i belirli bir süre sonunda (>>6 ay) mikrobu vücudundan atmayı başaramazsa yaşam boyu taşıyabilecek ve insanlara yayacaktır. Ancak taşıyıcılarda hastalık durumu farklılık gösterebilmektedir. Karaciğerlerinde oldukça ağır hasarın ortaya çıktığı bireylerde, yıllar sonra Karaciğer Yetmezliği, Siroz ve Karaciğer Kanseri görülebilmektedir. Kronik hepatitlilerin %25'i Primer Karaciğer Kanseri ve Siroz nedeniyle ölmektedir. Hepatit B Primer Karaciğer Kansellerinin %60-80'inden sorumludur. Ve karaciğer kanserleri kanser ölümleri içinde ilk 3 sırada yer almaktadır. Hepatit b virüsü sigaradan sonra bilinen en yaygın kanserojendir (kansere nedenidir)

3. TEDAVİ konusunda aydınlatma (3. Madde kapsamında)

En uygun ve en etkin tedavi yaklaşımları nelerdir, gerekçeleriniz?

Açıklama: Tedavide kullanılan en etkin ilaçlar interferonlar ve nüklezid - nükleozid analoglarıdır. Size uygulanacak ilaç seçiminde hastalığın seyrine ait özellikler dikkate alınarak bu iki tedavi modelinden biri seçilecektir. Tedavi ile hedeflenen ağır karaciğer hasarının yol açabileceği siroz ve karaciğer kanserinin gelişmesinin önlenmesidir.

4. KOMPLİKASYONLAR ve YAŞAMSAL SAĞKALIM konusunda aydınlatma

Tedavi yaparken çekindiğiniz veya dikkat edilmesi gerekenler nelerdir? (4. Madde kapsamında)

Açıklama: Seçilen ilaç tedavisinde İnterferon ile gelişebilecek olan bazı kan hücrelerinizde azalma (akyuvarlar ve pıhtılaşmayı sağlayan hücreler), ilaç uygulaması sonrası gelişebilecek olan halsizlik, kas ağrısı, ateş gibi belirtilerin ortaya çıkması ve uzun dönemde gelişebilecek olan iştahsızlık, kilo kaybı, saç dökülmesi, kemik iliğinin baskılanması, tiroid bezine ilişkin fazla veya az çalışmasıdır. Bu nedenle belirtilen aralıklarda (her ay ve gerekirse doktorunuzun yeniden belirleyeceği aralıklarda) kontrole gelmenizdir.

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU 2005 (İLAÇ KULLANIM İLE İLGİLİ)

- Bu klinik çalışmanın amacı Adefovir Dipivoksil (Hepsera)..... isimli ilacın etkinliğini değerlendirmektir.
-
- Bu ilacın hastalığınız ile ilgili sorunlara (ağır karaciğer yetmezliğine ve bunun yol açabileceği siroz ve karaciğer kanserinin önlenmesi) iyi gelme olasılığı söz konusudur.
-
- Tedavi edici özelliklerinin olmasına karşın, bu ilaçla ilgili yan etkiler de söz konusudur. Bunlar (Bulantı, ishal, hazımsızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde

yükselme,böbrek fonksiyon testlerinde ılımlı ve doz bağımlı olarak BUN/kreatinin değerleinde artış,) şeklinde ortaya çıkma ihtimali vardır. Yan etkiler doktorunuz tarafından sürekli takip edilecek ve gerektiğinde tedavi kesilecektir.

- Fakülte Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu ve diğer etiksel kurallarla (İyi Klinik Uygulamalar gibi) uyum içinde olduğunu ve çalışmacıların tahhahütünü alarak beyan etmektedir.
- Çalışma öncesinde bu ilaçlarla ilgili tedaviyi istediğimize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.
- Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. BaOlangiçta kabul edip daha sonra fikir deği0tirip, hiç bir gerekçe göstermeden çalış0madan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir deği0iklik olmayacaktır.

HASTA RIZA/ONAM FORMU 2005 (HASTALIK İLE İLGİLİ)

RIZA / OLUR FORMU

<p>“Aşağıda Adı ve Soyadı olan Ben (veya hasta sahibi veya yakını/ailesi olarak)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yukarıda belirtilen konular Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420) *** uygun olarak verilmiştir. ▪ Yukarıda belirtilenleri okudum, hekiminden gerekli açıklamaları aldım, anlamadığım veya aklıma takılan konuları da tam olarak ilettiğimi, ▪ Yapılacak veya hastalığı ile ilgili konuları/işlevi anladığımı; <p><input type="checkbox"/> A) Bilgi edindiğimi, <input type="checkbox"/> B) Yapılacak işlemi kabul ettiğimi <input type="checkbox"/> C) Kabul etmediğimi ve her türlü sorumluluğu yükleneyeğimi/sonuçlara katlanacağımı</p> <p style="text-align: center;">belirtirim.”</p>	
ADI ve SOYADI El yazısı ile adını soyadını yazıp imzalayacaktır.	İMZA
<p><input type="checkbox"/> Kabul etmeme gerekçesi (Hasta veya ailenin ifadesi)</p> <p>NOT Bazı istisnalarda rıza beklenmeden işlev yapılması gerekebilir.</p>	
<p>GEREKTİĞİNDE BAĞIMSIZ ÜÇÜNCÜ KİŞİLER (Hasta ve hekim ile doğrudan bağlantısı olmayan, hemşire, sekreter, avukat, noter gibi) TARAFINDAN DA İMZALANABİLİR.</p> <p>ADI ve SOYADI ve Bilim Dalı/mesleği</p>	

***NOT: Bilgilendirme **Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420) çerçevesinde verilmiştir.** Gerektiğinde tercüman kullanarak /geniş açıklamalarda bulunarak, hastanın anlayabileceği şekilde, tıbbi terimler mümkün olduğunca kullanılmadan veya parantez içinde anlaşılır ifadesi sunularak, tereddüt ve şüpheye yer verilmeden ve hastanın ruhi durumuna uygun ve nazik bir ifade ile bilgilendirme yapılmıştır.

HASTA RIZA/ONAM FORMU 2005 (İLAÇ KULLANIM İLE İLGİLİ)

- Aşağıda imzası bulunan ben,Adefovir dipivoksil (Hepsera)..... adlı ilaçla yapılması planlanan, klinik-farmakolojik çalışmada,
- DrPınar Söylemez..... 'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.
- Bu ilacın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO'nun) kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan dozda insanlara verilmesinin sakıncalı olmayacağı ve
- Yukarıda bilgilendirmede belirtilen yan etki/tesiri olduğu bana anlatıldı.
- Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.
- Bunun, açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.
- Beni muayene eden doktora, daha önceki ve ş anki tüm hastalıklarımı ve şu anda ku llandığım tüm ilaçlarımı bildirdiğimi teyit ederim.
- Son dört haftada, ilaçlarla ilgili bir çalışmada yer almadım.
- Yalnızca kadınlar için: Yukarıda adı belirtilen doktor, tıbbi olarak geçerli bir doğum kontrol yöntemiyle korunmam gerektiğini ve hamile kalmam halinde çalışmayı bırakmak zorunda olduğumu açıkladı.
- Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın yapısı, özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkilerde dahil) anlıyorum.
- Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi
- teyid ediyorum.
- Hasta No. :
- Hastanın Adı, Soyadı :
- Hastanın Doğum Tarihi (Gün / Ay / Yıl)
- : /.../
- Tarih :/...../
- Doktorun İmzası :

BİLGİLENDİRME FORMU (2005)**BİLGİLENDİRME FORMU**

YASAL DAYANAK: 1. Anayasanın 17. Maddesi, 2. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu, 3. Tababet ve Şua-batı Sanatlarının Tarzı İcrasına dair Kanununun 70. maddesi, 4. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; 14/2. Maddesi, 5. 2238 Sayılı Doku ve Organ Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanununun 7. Maddesi, 6. Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420, 7. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul Yönergesi.

AYDINLATMA ve ONAMIN GEREKÇESİ: Tıbbi müdahaleye hukuk düzenince izin verilebilmesi için, hekimin davranışını haklı gösterecek bir hukuka uygunluk nedeninin varlığı gerekir. Genel olarak hukuka uygunluk nedeni, hastanın müdahaleye aydınlatılmasından sonra rıza göstermesidir. Bu konudaki Anayasa, Kanun ve Yönetmelikler çalışmacılara iletilmektedir. Çalışmanın amacı, çalışmadan beklenen sonuç ve potansiyel tehlike, araştırmaya katılan kimsenin araştırma öncesinde bu uygulamayı isteği ile kabul ettiğine ait imzalı belge, araştırmaya katılmakta özgür olduğu ve istediği zaman çalışmadan çıkabileceği, bu durumda kendisi ile hekim arasındaki ilişkilerde bir değişiklik olmayacağı hususlarını içermelidir. Araştırmaya konu olan şahsın "imzalı Rıza Formu" ve bu formu öncelikle şahıs kendisi, gerektiğinde birinci derecede yakını, sorumlu bir kişi veya veli-vasisi imzalar. Bu formda şahsın açık kimliği, protokol numarası, bilgilendirme formunda belirtilen hususlardan haberdar olduğunu gösteren ifadesi yanında kendisine bu belgeleri veren ve imzalatan şahsın ismi ve imzası bulunur. Araştırmanın bitiminde sonuçlar müspet veya menfi, doğru olarak verilmelidir.

AYDINLATILMA BİÇİMİ*

Kurum Adı: Osmangazi Üniv. Tıp Fak Hastanesi Yer ve Zaman:	Hastanın İzlendiği Yer: klinik bakteriyoloji ve enfeksiyon hastalıkları anabilim dalı
Müdahil olan Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı: Dr pınar söylemez, enfeksiyon hastalıkları Konsültan/Danışman Dr Adı, Soyadı ve Bilim Dalı: Prof . Dr. Gaye USLUER, İnfeksiyon hastalıkları	Hastanın Adı, Soyadı: Yaşı ve Cinsiyeti: Hastanın Bilinç Durumu: Açık Hür karar verme Evet
İMZA	

***NOT:** AYDINLATMA İŞLEVINİN GERÇEKLEŞMESİ; 1. Hastayı kim aydınlatmaktadır (müdahil hekim, konsültan hekim, asistan, uzman, öğretim üyesi, hemşire ve bilgilendirenin Bilim Dalı gibi), 2. Aydınlatma görevi kime yapılmakta, kime karşı yerine getirilmektedir (hastanın kendisi, eşi, anne ve baba gibi), 3. Aydınlatma yapılma yeri ve zamanı, 4. Aydınlatma tarzı (hastanın bilinç durumu, acil,

araştırma, işlem türü gibi), 5. Aydınlatma biçimi (yazılı, sözlü, resim ve şekillerle, ses kayıtları olarak vb), 6. İmza alınmış veya imzadan kaçınması, kabul etmemesi gibi durumlar.

NOT: AYDINLATMA İÇİN FORMDA BELİRTİLMESİ GEREKENLER; 1. Teşhis konusunda aydınlatma, 2. Tehlikeler hakkında aydınlatma, 3. Tedavi ve süreci hakkında aydınlatma, 4. Tedavinin sonuçları hakkında aydınlatma

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU 2005 (HASTALIK İLE İLGİLİ)

EŞİT SAĞLIK HAKKI FORMU ** (EXPLANATORY MODEL = AÇIKLAYICI MODEL) (FORMUN REFERANSI Behrman, R.E. Kliegman, R.E. et all. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, sayfa.10)

1. HASTALIK/SORUN/BAŞVURU ile ilgili açıklamalar. (1. Madde kapsamında)

- Bu probleme ne ad vermektensiniz? Hastalık mıdır, bulgu mudur? Hastalık ise ne tip hastalıktır?
- Hastalığın sebepleri nelerdir?
- Nasıl başlamış ve nasıl gelişim göstermiştir?
- Bedeni nasıl etkilemiştir?
- Hastalığın şiddeti nedir? Nasıl gelişim göstermektedir?


Açıklama: Hepatit B, karaciğer iltihabı anlamına gelen hepatit hastalığının etkeni olan virüslerden bir tanesidir. Meydana getirdiği hastalık, çok ağır tablolara neden olabilmektedir. Bu virüs, esas olarak karaciğerde yerleşir, orada çoğalır ve zamanla karaciğeri tahrip edecek boyutlara ulaşabilir.


Hepatit B bulaşıcı bir hastalıktır ve ülkemizde çok önemli bir sağlık sorunudur.


Türkiye’de bugün her 3 kişiden yaklaşık 1’i Hepatit B virüsü ile karşılaşmıştır. Yine her 10 kişiden 1’i Hepatit B virüsünü taşımakta ve bulaştırmaktadır. Hastaların % 75-80 inde herhangi bir belirti vermeksizin gelişir, taramalarda ve kan bağışlarında yapılan tetkiklerde tesadüfen tespit edilir. Kuluçka süresi 2-6 ay arasında değişmektedir. Bu süreler sonunda gözlenebilen hastalık belirtileri ; Aşırı halsizlik ve yorgunluk hissi

- İştah kaybı
- Bulantı
- Kusma
- Deride ve göz aklarında sararma
- İdrar renginde koyulaşma
- Karın ağrısı
- Karaciğer bölgesinde hassasiyet , olarak özetlenebilir.

Hepatit B virüsü bulaştıktan bulaştıktan sonra üç yol izler:

 Kişinin immün sistemi (bağışıklık sistemi) kuvvetli ise vücudunda virüse karşı antikor denilen koruyucu maddeler oluşur ve belirli bir düzeyde kalır, artık kişi doğal olarak aşılanmıştır, tam şifa ile iyileşmiştir. Ömür boyu Hepatit B’den korunacaktır.

 Oluşan bu koruyucu antikorlar, eğer ki olması gereken düzeye ulaşamaz ise kişi taşıyıcı olarak kalacaktır, henüz kendisi hasta değildir fakat potansiyel virüs saçıcısıdır, çevresi için hastalığın yayılmasında büyük bir tehlike oluşturur. Özellikle ülkemizde bu anlamda gizli taşıyıcılar çoktur, hastalığın kontrolsüz bulaşmasında en sessiz yolu oluşturur. Taşıyıcılar için risk yıllar sonra başlayabilir. Taşıyıcı kişi karaciğer kanserine aday olabilir veya organ hasarı ile karaciğer yetmezliğine girebilir.

 Kişide koruyucu antikorlar hiç oluşamaz, her zaman virüs güçlü durumdadır, vücut virüse yeniktir, karaciğer fonksiyonları bozuktur, karaciğer enzimleri yüksektir, kişi aktif hastadır, hızla karaciğer yetmezliğine gider veya hastalık yıllara yayılır zamanla karaciğer yetmezliğine ya da karaciğer kanserine dönüşür.

Hepatit B Nasıl Bulaşır ?

Hepatit B, kan yoluyla ve çok sıklıkla da yakın temasla (kan dışındaki vücut sıvıları:tükürük,ter,cinsel organ sıvıları) bulaşır. Derideki bir çatlak yada açık yara ile temas eden bir damla kan yada tükürük bile hastalığın bulaşması için yeterli olabilmektedir. Taşıyıcı anneden bebeğine de doğum esnasında bulaşabilir.

En önemli ve yaygın bulaşma yolu korumalı da olsa cinsel ilişkidir,çünkü ter ve tükürük gibi vücut sıvılarıyla dahi geçişleri olabilmektedir.Kan ve kan ürünlerinin nakli,kirli enjektörlerin kullanımı(ör:uyuşturucu bağımlılarında olduğu gibi hijyenik olmayan şartlarda ortak kullanılan enjektörlerle),yeterli sterilizasyonun yapılmadığı cerrahi girişimler, kuaför ve berberlerdeki iyi sterilize edilmemiş manikür ve pedikür setleri, tıraş bıçakları, makaslar, steril olmayan aletlerle yapılan sünnnet,kulak delme işlemleri ve ortak kullanılan diş fırçaları Hepatit B virüsünün bulaşmasına sıklıkla aracılık etmektedir.

2.ÇEKİNİLEN ve KORKULANLAR hakkında açıklama (2. Madde kapsamında)

- Hastalıkta en çok çekindiğiniz ve korktuğunuz gelişme nedir?
- Hastalığın oluşturduğu temel sorunlar nelerdir?

Bu virüs ile temas eden her 10 bebekten 9'u ve her 10 erişkinden 1'i belirli bir süre sonunda (>>6 ay) mikrobu vücudundan atmayı başaramazsa yaşam boyu taşıyabilecek ve insanlara yayacaktır. Ancak taşıyıcılarda hastalık durumu farklılık gösterebilmektedir. Karaciğerlerinde oldukça ağır hasarın ortaya çıktığı bireylerde, yıllar sonra Karaciğer Yetmezliği, Siroz ve Karaciğer Kanseri görülebilmektedir. Kronik hepatitlilerin %25'i Primer Karaciğer Kanseri ve Siroz nedeniyle ölmektedir. Hepatit B Primer Karaciğer Kanserlerinin %60-80'inden sorumludur. Ve karaciğer kanserleri kanser ölümleri içinde ilk 3 sırada yer almaktadır. Hepatit b virüsü sigaradan sonra bilinen en yaygın kanserojendir(kanser nedenidir).

3. TEDAVİ konusunda aydınlatma (3. Madde kapsamında)

En uygun ve en etkin tedavi yaklaşımları nelerdir, gerekçeleriniz?

Açıklama:Tedavide kullanılan en etkin ilaçlar interferonlar ve nükleozid - nükleozid analoglarıdır.Size uygulanacak ilaç seçiminde hastalığının seyrine ait özellikler dikkate alınarak bu iki tedavi modelinden biri seçilecektir.Tedavi ile hedeflenen ağır karaciğer hasarının yol açabileceği siroz ve karaciğer kanserinin gelişmesinin önlenmesidir.

4. KOMPLİKASYONLAR ve YAŞAMSAL SAĞKALIM konusunda aydınlatma

Tedavi yaparken çekindiğiniz veya dikkat edilmesi gerekenler nelerdir? (4. Madde kapsamında)
Açıklama:Seçilen ilaç tedavisinde İnterferon ile gelişebilecek olan bazı kan hücrelerinizde azalma(akyuvarlar ve pıhtılaşmayı sağlayan hücreler),ilaç uygulaması sonrası gelişebilecek olan halsizlik ,kas ağrısı ,ateş gibi belirtilerin ortaya çıkması ve uzun dönemde gelişebilecek olan iştahsızlık,kilo kaybı,saç dökülmesi,kemik iliğinin baskılanması,tiroid bezine ilişkin fazla veya az çalışmasıdır.Bu nedenle belirtilen aralıklarda(her ay ve gerekirse doktorunuzun yeniden belirleyeceği aralıklarda)kontrole gelmenizdir.

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU 2005 (İLAÇ KULLANIM İLE İLGİLİ)

- Bu klinik çalışmanın amacı Pegile interferon alfa 2a(Pegasys)..... isimli ilacın etkinliğini değerlendirmektir.
- Bu ilacın hastalığınız ile ilgilisorunlara (ağır karaciğer yetmezliğine ve bunun yol açabileceği siroz ve karaciğer kanserinin önlenmesi) iyi gelme olasılığı söz konusudur.
- Tedavi edici özelliklerinin olmasına karşın, bu ilaçla ilgili yan etkiler de söz konusudur. Bunlar:(örneğin; ateş, titreme, kas ağrısı, döküntü, nezle hali, baş ağrısı, iştahsızlık,saç dökülmesi,kemik iliğinin baskılanması,kilo kaybı,tiroid bezine ilişkin az veya fazla çalışması) şeklinde ortaya çıkma ihtimali vardır. Yan etkiler doktorunuz tarafından sürekli takip edilecek ve gerektiğinde tedavi kesilecektir.
- Fakülte Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu ve diğer etiksel kurullarla (İyi Klinik Uygulamalar gibi) uyum içinde olduğunu ve çalışmacıların tahhahütünü alarak beyan etmektedir.
- Çalışma öncesinde bu ilaçlarla ilgili tedaviyi istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.
- Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Ba0langıçta kabul edip daha sonra fikir deği0tirip, hiç bir gerekçe göstermeden çalış0madan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir deği0iklik olmayacaktır.

HASTA RIZA/ONAM FORMU 2005 (HASTALIK İLE İLGİLİ)

RIZA / OLUR FORMU

<p>“Aşağıda Adı ve Soyadı olan Ben (veya hasta sahibi veya yakını/ailesi olarak)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yukarıda belirtilen konular Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420) *** uygun olarak verilmiştir. ▪ Yukarıda belirtilenleri okudum, hekiminden gerekli açıklamaları aldım, anlamadığım veya aklıma takılan konuları da tam olarak iletmişim, ▪ Yapılacak veya hastalığı ile ilgili konuları/işlevi anladığımı; <p><input type="checkbox"/> A) Bilgi edindiğimi, <input type="checkbox"/> B) Yapılacak işlemi kabul ettiğimi <input type="checkbox"/> C) Kabul etmediğimi ve her türlü sorumluluğu yükleneyeceğimi/sonuçlara katlanacağımı</p> <p style="text-align: center;">belirtirim.”</p>	
ADI ve SOYADI El yazısı ile adını soyadını yazıp imzalayacaktır.	İMZA
<p><input type="checkbox"/> Kabul etmeme gerekçesi (Hasta veya ailenin ifadesi)</p> <p>NOT Bazı istisnalarda rıza beklenmeden işlev yapılması gerekebilir.</p>	
<p>GEREKTİĞİNDE BAĞIMSIZ ÜÇÜNCÜ KİŞİLER (Hasta ve hekim ile doğrudan bağlantısı olmayan, hemşire, sekreter, avukat, noter gibi) TARAFINDAN DA İMZALANABİLİR.</p> <p>ADI ve SOYADI ve Bilim Dalı/mesleği</p>	

***NOT: Bilgilendirme **Hasta Hakları Yönetmeliğine (Resmi Gazete, 01.08.1998, Sayı: 23420) çerçevesinde verilmiştir.** Gerektiğinde tercüman kullanarak /geniş açıklamalarda bulunarak, hastanın anlayabileceği şekilde, tıbbi terimler mümkün olduğunca kullanılmadan veya parantez içinde anlaşılır ifade sunularak, tereddüt ve şüpheye yer verilmeden ve hastanın ruhi durumuna uygun ve nazik bir ifade ile bilgilendirme yapılmıştır.

HASTA RIZA/ONAM FORMU 2005 (İLAÇ KULLANIM İLE İLGİLİ)

- Aşağıda imzası bulunan ben, .. Pegile interferon alfa 2a (Pegasys)..... adlı ilaçla yapılması planlanan, klinik-farmakolojik çalışma hakkında,
- DrPınar Söylemez..... 'den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.
- Bu ilacın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO'nun) kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan dozda insanlara verilmesinin sakıncalı olmayacağı ve
- Yukarıda bilgilendirmede belirtilen yan etki/tesiri olduğu bana anlatıldı.
- Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

- Bunun, açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.
- Beni muayene eden doktora, daha önceki ve ş anki tüm hastalıklarımı ve şu anda ku llandığım tüm ilaçlarımı bildirdiğimi teyit ederim.
- Son dört haftada, ilaçlarla ilgili bir çalışmada yer almadım.
- Yalnızca kadınlar için: Yukarıda adı belirtilen doktor, tıbbi olarak geçerli bir doğum kontrol yöntemiyle korunmam gerektiğini ve hamile kalmam halinde çalışmayı bırakmak zorunda olduğumu açıkladı.
- Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın yapısı, özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkilerde dahil) anlıyorum.
- Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.
- Hasta No. :
- Hastanın Adı, Soyadı :
- Hastanın Doğum Tarihi (Gün / Ay / Yı l)
..... : /.../
- Tarih :/...../
- Doktorun İmzası :

EK.2. HASTA İZLEM FORMU

Kronik Hbe Ag- negatif ve pozitif hepatit B hastalarında (180 Mg) tedavisinin Adefovir dipivoksil	Peg-interferon alfa –2a tedavisi ile karşılaştırılması
---	---

Hastanın Adı Soyadı:	Dosya No:
Yaşı:	Sosyal Güvenlik:
Cinsiyeti:	Tel:
Adresi:	

Tablo VIII. Hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri**Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 18–65 yaş arası erkek ve kadın hasta
- 6 aydan uzun süren Anti-HBsAg pozitifliği
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml' nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği
- HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında 10^4 kopya/ml' nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT seviyesi normal hastalar.
- HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml' nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği
- HBeAg-pozitif kronik hepatit B hastalarında 10^5 kopya/ml' nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT seviyesi normal hastalar .
- Daha önce tedavi almamış hastalar ya da tedavi sonrası nüks eden hastalar

-
- Son 6 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde kronik hepatit B ile uyumlu patolojik bulguların varlığı.
 - Doğurgan çağıdaki kadınlar için çalışma ilacının ilk dozundan önceki 24 saat içinde bildirilmiş negatif gebelik testi.
-

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Hemoglobin değeri kadınlarda 12 g/dl'den düşük, erkeklerde 13 g/dl'den düşük
 - Kan lökosit miktarı 3000/mm³'den düşük
 - Kan nötrofil miktarı 1500/mm³'den düşük
 - Kan trombosit miktarı 90000/mm³'den düşük
 - Serum total bilirübin miktarı 2,5 mg/dl'den yüksek
 - Serum kreatinin normal düzeyin 1.5 misli yüksek olması
 - Çalışma ilacının ilk dozundan önceki 6 ay içinde herhangi bir sistemik antineoplastik ya da immünomodülatör tedavi
 - Son 6 ay içinde kronik hepatit B' ye yönelik tedavi almış olmak
 - Tarama sırasında anti-HAV IgM, anti-HIV ,anti HCV,anti HDV antikorunun pozitif olması
 - HBV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı (örneğin, hemokromatozis, otoimmün hepatit, metabolik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, toksine maruziyet) ile ilişkili duruma ait öykü ya da diğer kanıtlar
 - Son 12 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde siroz ile uyumlu bulgular olması
 - Serum AFP düzeyleri >100 ng/ml olan hastalar
 - HSK'ye ait belirti ve bulgular
 - Ağır psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar
 - Antikonvülsif tedavi öyküsü
 - İmmün sistemi etkileyen hastalık, fonksiyonel sınırlamaya yol açan kronik pulmoner hastalık, ağır kalp hastalığı, majör organ nakli, malignensi öyküsü, ilaçlarla iyi kontrol edilemeyen tiroid hastalığı öyküsü, ciddi retinopati
 - Hamile ya da emziren kadınlar
 - Çalışmanın başlamasından önceki 1 yıl içinde uyuşturucu ve aşırı alkol kullanımı
-

Çalışmaya alınan hastaların 1 yıl süreyle tedavi alması gerekmektedir.

Her hastaya tedavi öncesi (son 6 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisi varlığında yapılmayacaktır.) ve sonrasında karaciğer biyopsisi yapılacaktır.

Tedavi sırasında her ay HBV DNA ,karaciğer fonksiyon testleri ,BUN ve kreatinin değerleri ,tam kan sayımı ve idrar incelemesi yapılacaktır.Laboratuvar testlerinde ve klinikte daha sık izlemi gerektiren durumlarda hasta yeniden belirlenen aralıklarda takip edilecektir. Hastalar çalışma öncesinde bilgilendirilip onay formu imzalatılacaktır.

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Hastanın Adı Soyadı:
Hasta No:
Tarih:

Bilinen hastalık süresi:

Bulaşma yolu:

Eşlik eden hastalıklar:

Şikayetler:

Fizik Muayene:

Hep:

Boy:

Diğer:

Spl:

Kilo:

Vital bulgular

Kan Basıncı:

Nabız hızı:

Daha önce aldığı tedaviler

Aldığı tedavi	Aldığı süre
---------------	-------------

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME (DEVAM)

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Biyokimya				
ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Alfa fetoprotein	CEA
------------------	-----

Hematoloji			
Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL	Trombosit
Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.	Sedim.	
Gebelik Testi (Son 24 saat içinde yapılmış olacak)			

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

Seroloji

HBsAg	aHbs	Anti-Hbc IgM	Anti-HBc IgG
HBeAg	Anti-HBe	Anti-HAV IgM	Anti-HAV IgG
Anti-HDV	Anti-HIV	Anti-HCV	HBV-DNA kantitatif

Otoantikolarlar				
ANA	Anti-DNA	ASMA	Antitiroglobulin Ab	Anti-TPO Ab

Tiroid Fonksiyon Testleri		
TSH	FrT3	FrT4

Karaciğer USG	

Karaciğer biyopsisi (Tarih:)	
Knodell skoru:	Tanı:

TEDAVİNİN BAŞLANGICI

Hastanın Adı Soyadı:
Hasta No:
Tarih:

Vital bulgular
Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):
Nabız hızı:

Gebelik Testi:

Biyokimya				
ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji		
Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

Başlanan tedavi ve tedaviye başlama tarihi:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 4. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet

Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

--

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Alınmayan dozlar ve tarihleri:	
İlacın alınmama nedeni	
Yan etki <input type="checkbox"/>	İhmal <input type="checkbox"/>
İlacı temin edememe <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
.....	
Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Nedeni/Doz:	

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 8. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 12. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ
HBV DNA(kopya/ml)									

SEROLOJİ

HBV DNA Kantitatif	HBe Ag	Anti HBe
HBs Ag	Anti-HBs	

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 16. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ
HBV DNA(kopya/ml)									

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet

Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet

Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki

İhmal

İlacı temin edememe

Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet

Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 20. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 24. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 28. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 32. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet

Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet

Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki

İhmal

İlacı temin edememe

Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet

Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 36. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 40. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 44. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PRO T	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 48. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALP
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit	Amilaz	CK

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

İdrar	RENK	REAK	YOĞ	PROT	ŞEKER	ASE	BİL	ÜROB	MİKROSKOBİ

SEROLOJİ

HBV DNA Kantitatif	HBe Ag	Anti HBe
HBs Ag	Anti-HBs	

HBV DNA(kopya/ml)

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz ve yan etki formunu doldurunuz

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

<i>Karaciğer biyopsisi (Tarih:)</i>	
Knodell skoru	<i>Tanı</i>

YAN ETKİ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

<i>Tarih</i>	<i>Evre</i>	<i>Semptom ve bulgular</i>	<i>Doz değişikliği</i>

ÇALIŞMA SONLANDIRMA FORMU

Çalışmanın sonlandırılma nedeni

Çalışmanın normal süresi bitti

İlaçlara bağlı yan etki görüldü

Hasta vizitlere gelmedi

Hasta protokole uymadı

Diğer:

Tarih:

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmzası:

