

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HBE ANTİJEN (+) KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
SEROKONVERSİYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HAYRİYE SEDA AYDIN**

SAMSUN 2014

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HBE ANTİJEN (+) KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
SEROKONVERSİYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAYRİYE SEDA AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. HAKAN LEBLEBİCİOĞLU

SAMSUN 2014

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tezi çalıőmamda ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOğLU, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki deneyim, öneri ve katkılarını benimle paylaşmış olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL, Prof. Dr. őaban ESEN, Doç. Dr. Esra TANYEL ve Doç. Dr. Nuriye TAŐDELEN FİŐGIN, Yrd. Doç. Dr. Hava YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Aydın DEVECİ'ye, birlikte çalıőmaktan kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarıma, baőta servis sorumlu hemőiremiz Cemile TİRYAKİ olmak üzere Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği hemőire ve personeline teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Hayriye Seda AYDIN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	v
SUMMARY	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Hepatit B Virüsü	1
2.1.1. Hepatit B Virüs Genotipleri	2
2.1.2. Hepatit B Virüs Mutantları	5
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Hepatit B Virüsünün Doğal Seyri	7
2.4. Klinik	11
2.4.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarında Kullanılan Klinik Tanımlamalar	11
2.4.2. Akut Hepatit B	12
2.4.3. Kronik Hepatit B	13
2.5. Kronik Hepatit B Tedavisi	14
2.5.1. Kronik Hepatit B’de Tedavi Adaylarının Seçimi	14
2.5.2. Kronik Hepatit B’de Antiviral Tedavilerin Seçimi	16
2.5.3. Antiviral Tedavi Süresi ve İlaçlar	20
2.6. Spontan HBe Antijen Serokonversiyonu	23
2.7. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların HBe Antijen Serokonversiyon ve Reversiyonuna Etkileri	28
2.8. HBe Antijen Serokonversiyonunun Sürekliliği	32
2.9. HBe Antijen Serokonversiyonu: Tedavinin Son Noktası İçin Kritik Dönem	34
2.10. Kronik Hepatit B’de Rutin İzlem	36
3. MATERYAL VE METOD	39
4. BULGULAR	41

5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER	77

ÖZET

Hayriye Seda AYDIN, HBeAg(+) Kronik Hepatit B Hastalarında Serokonversiyona Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi.

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, SAMSUN, 2014**

Genel Bilgi ve Amaç: Kronik hepatit B'nin (KHB) doğal seyrinde, serumda HBeAg'nin kaybı ile birlikte anti-HBe antikörlerinin ortaya çıkması olarak tanımlanan HBeAg serokonversiyonu önemli bir aşamadır ve hastalığın immun-aktif fazından inaktif taşıyıcılık fazına geçişin de göstergesidir. Spontan veya tedavi ile HBeAg serokonversiyonu oluşan hastalarda, hastalığın siroz ve hepatoselüler kansere ilerlemesi daha az görülür, hepatit B yüzey antijen serokonversiyonu daha sık görülür ve yaşam süreleri de daha uzundur. Bu çalışmada, HBeAg(+) KHB hasta grubumuzda serokonversiyon oranlarını ve serokonversiyonu etkileyen faktörleri saptamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, Ocak 2003-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde HBeAg(+) KHB tanısı ile izlenen hastalar serokonversiyon gelişimi açısından değerlendirilmiştir. 69 yetişkin HBeAg(+) KHB hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, karaciğer histopatolojisi, biyokimyasal (AST, ALT) ve virolojik veriler (HBV serolojisi, HBV DNA) kayıt edildi. Serokonversiyon oluşan hastaların verileri oluşmayanlarınkine ile HBeAg serokonversiyonunu öngörmemizi sağlayacak faktörler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 34'ü (%49,3) erkek ve 35'i (%50,7) kadındır, yaş ortalaması 35,9 yıldır (19-77 yıl). Ortalama izlem süresi 3,6±2 yıldır. Hastalar 4 grupta değerlendirilmiştir. İmmuntolerant grup (n=11, %15,9) tedavisiz izlenen hastalardır. Tedavi ile izlenen hastalar da 3 alt gruba ayrılmıştır; interferon tedavisi sonrası nükleozid analog (NA) tedavisi alanlar (grup 1, n=7, %10,1), NA alırken başka bir NA tedavisine geçilenler (grup 2, n=11, %15,9) ve lamivudin, adefovir, entekavir veya tenofovir NA'larından biri ile tedavi edilenler (grup 3, n=40, %58).

HBeAg(+) KHB'li 69 hastanın 22'sinde (%32) seroklirens gelişmiş, bunların 18'inde (%26,1) anti-HBe serokonversiyonu ve 4'ünde (%5,8) HBeAg kaybı olmuştur. Serokonversiyon gelişen hastaların 2'sinde serokonversiyon spontan olarak gerçekleşmiştir. Hastaların 2'sinde (%2,9) de HBeAg reversiyonu oluşmuştur. Gruplar arasında (İmmuntoleran grup, grup 1, grup 2 ve grup 3) serokonversiyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tedavisiz izlenen ve serokonversiyon olan 2 hastanın biri 1.yılda diğeri de 2.yılda serokonversiyon olmuşlardır. Tedavi alan 16 hastanın %50'sinde tedavinin ilk yılı içerisinde serokonversiyon gelişmiştir. Serokonversiyon olanlarda, tedavinin 6. ayında HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$). İzlemlerin 6. ayında HBV DNA düzeyinde $>2\log_{10}$ düşme, HBeAg serokonversiyonunu öngörmemizi sağlayan bir faktör olarak saptanmış ($p=0,037$) ve Odds oranı 8,84 olarak bulunmuştur. Serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında, virolojik ve biyokimyasal yanıtlar tedavinin izlemi süresince farklı bulunmamıştır.

Sonuç: Serokonversiyonun gerçekleşmesi açısından, tedavinin 6. ayında hastaların HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olmasının ve HBV DNA'da $>2\log_{10}$ düşmesinin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: HBeAg pozitif Kronik hepatit B, HBe antijen serokonversiyonu, interferon, Nükleozid/nükleotid analog tedavisi, Virolojik yanıt, Biyokimyasal yanıt.

SUMMARY

Hayriye Seda AYDIN, The evaluation of the factors affecting seroconversions in patients with HBeAg positive Chronic Hepatitis B.

**Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine
Department of Infectious Diseases
Thesis in Residency, SAMSUN, 2014**

Background: Hepatitis Be antigen (HBeAg) seroconversion is an important hallmark in the natural course of chronic hepatitis B. The loss of serum HBeAg and the development of anti-HBe antibodies (HBeAg seroconversion) mark a transition from the immune-active phase of disease to the inactive carrier state. Spontaneous or treatment-induced HBeAg seroconversion is associated with lower rates of disease progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, a potential of hepatitis B surface antigen seroconversion, and improved survival rates. This study was designed to assess the HBeAg seroconversion rates and the factors affecting seroconversion in our patients with HBeAg(+) Chronic Hepatitis B (CHB).

Methods: In this study, the patients who were followed up diagnosis with HBeAg-positive CHB in our clinic between January 2003- December 2013 were evaluated in terms of HBeAg seroconversion. Charts of 69 adult patients with HBeAg-positive CHB were reviewed retrospectively. Patients' demographic data, liver histopathology, biochemical, virological data were recorded. The patients who accomplished HBeAg seroconversion were compared with those who did not, for sorting out factors predictive of HBeAg seroconversion.

Results: Of all the patients in the study, 34 (49,3%) were men and 35 (50,7%) women. The mean age for the patients was 35,9 years while the ages ranged between 19-77 years. Mean follow-up duration was 3,6±2 years. Patients were evaluated in 4 groups. Patients in group immunotolerant (n=11, %15,9) were followed by without treatment. Patients in group treatment were divided into 3 subgroups; the patients treated with interferon and subsequent nucleoside/nucleotide analogues (NAs) (group 1, n=7, %10,1), the patients treated with different NAs (group 2, n=11, %15,9) and the patients treated with same NA, either lamivudine, adefovir, entecavir, or tenofovir (group 3, n=40, %58).

Of 69 HBeAg(+) CHB patients, a total of 22 achieved HBeAg seroclearance (32%); anti-HBe seroconversion and HBeAg loss occurred in 18 (26.1%) and in 4 (5.8%), respectively. HBeAg reversion only occurred in 2 patients (2.9%). The comparison of the seroconversion rates means, there was no significant differences among the groups (group immunotolerant and treatment groups) ($p > 0.05$). Also different NA treatments in group 3 did not have any statistically significant difference regarding HBeAg seroconversion ($p > 0,05$).

Two patients spontaneously seroconverted; one of them seroconverted at the end of first year and the other one seroconverted at the second year of follow up. The 50% of 16 treatment-induced seroconvert patients seroconverted during the first year of treatment. In seroconvert patients at the 6 months of treatment, the rate of the levels below the 2000 IU/ml in HBV DNA was found statistical significantly high comparing to nonseroconvert patients ($P = 0.024$). In the multivariate analysis of seroconvert and nonseroconvert patients, the decrease of more than 2 \log_{10} in HBV DNA at the 6 months of treatment was determined as a predictive factor for HBeAg seroconversion [$p = 0.037$; odds ratio 8.84 (95% confidence interval 1.14-68.4)]. There were no statistical differences between seroconvert and nonseroconvert patients regarding virological and biochemical responses during the follow-up and treatment.

Conclusion: The levels of under 2000 IU/ml in HBV DNA and decrease in HBV DNA of more than 2 \log_{10} IU/ml at 6 months of treatment are useful for predicting HBeAg seroconversion.

Keywords: HBeAg-positive Chronic Hepatitis B, HBeAg seroconversion, Virological response, Biochemical response, Nucleoside analogue, Interferon alfa.

KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study Liver Diseases

AHB: Akut hepatit B

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-HBc: HBcAg'ye karşıantikor

Anti-HBe: HBeAg'ye karşıantikor

Anti-HBs: HBsAg'ye karşıantikor

AST: Aspartat aminotransferaz

CccDNA: Kovalent bağlı çembersel DNA

DNA: Deoksiribonükleik asit

EASL: The European Association for Study of the Liver

HAI: Histolojik Aktivite İndeksi

HBcAg: Hepatit B çekirdek antijeni

HBeAg: Hepatit B e antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüs

HDV: Hepatit D Virüs

HIV: Human Immundeficiency Virüs

HSK: Hepatoselüler Karsinom

İFN: İnterferon

IgG: İmmunoglobulin G

IgM: İmmunoglobulin M

IU: International Unite

KHB: Kronik Hepatit B

mcg: Mikrogram

mg: Miligram

ml: Mililitre

ORF: Open Reading Frame

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Peg-İFN: Pegile-interferon

PE IU: Paul Ehrlich Institute Unit

YMDD: Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hepatit B Virüs Genotiplerinin Dünya Dağılımları

Şekil 2: Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyrinin İlk 4 Fazı

Şekil 3: Çalışma Grubu Hastaların Dağılımları

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hepatit B Virus Genotiplerinin Karşılaştırılması

Tablo 2: Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun İlk 4 Fazı

Tablo 3: HBeAg(+) Kronik Hepatit B Hastalarının Tedavi ve İzleminde Genel Öneriler

Tablo 4: Kronik Hepatit B Tedavi Seçenekleri

Tablo 5: HBeAg(+) Kronik Hepatit B Tedavisinde Yanıt Olarak Kullanılabilecek Başlangıç Göstergeleri

Tablo 6: Spontan HBeAg Serokonversiyon Oranını Arttıran Faktörler

Tablo 7: Kronik Hepatit B Hastalarının Değerlendirilmesi

Tablo 8: Metodda Kullanılan Değişken Tanımlamaları

Tablo 9: İzlemdaki Hasta Grupları

Tablo 10: Serokonversiyon Gelişen Hastaların İzlem Süresince HBe ve HBs Antijen-Antikor Sonuçları

Tablo 11: Tedavinin 6. ayında HBV DNA Sınıflandırmaları

Tablo 12: Tedavilerin 6. ayında Virolojik Yanıt Oranları

Tablo 13: Tedavi Gruplarında Viral Yanıt Oranları

Tablo 14: Tedavi Gruplarında 3.yıl Virolojik Yanıtlar

1. GİRİŞ

Dünyada yaklaşık iki milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile enfektir, 400 milyon kadarında kronik hepatit B virüs bulunur ve her yıl 1 milyon insan hepatit B'ye bağlı karaciğer hastalığından ölmektedir (1). Hepatit B virüsü ile akut enfeksiyon yetişkinlerde genellikle kendi kendini sınırlayan bir seyir ve sonlanım izlemekle birlikte erken çocukluk çağında bireylerin çoğunda persistan enfeksiyon ve kronik hepatit B (KHB) gelişir (2). Hepatit B yüzey antijeninin 6 ayı aşan bir süre pozitif kalması olarak tanımlanan kronik hepatit B'nin prevalansı çoğu ülkede %2'yi aşmaz iken Afrika ve Asya ülkelerinde ise %8'in üzerindedir (3). Türkiye orta endemisiteli bölgeler arasında sayılmaktadır, bölgesel belirgin farklılıklar görülmekle beraber prevalans ortalama %4-8'dir (4,5). Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV'dir, HBsAg prevalansı bir metaanaliz sonucu %4,57 olarak saptanmıştır ve yaklaşık 3,3 milyon kronik HBV'li kişi olduğu tahmin edilmektedir (6). Ülkemizde Kronik hepatitli hastaların %45'inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35'inde etiyoloji tek başına HBV'dir (7,8). Bu oranlar, ülkemiz için Kronik Hepatit B enfeksiyonunun bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, HBeAg(+) KHB tanısı alan ve Ocak 2003-Aralık 2013 tarihleri arasında izlenen hastalarda HBeAg serokonversiyon [HBeAg(+) KHB hastasında, HBeAg'nin kaybı ile birlikte anti-HBe'nin ortaya çıkışı] oranları ve serokonversiyona etki eden faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüs enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olan ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Akut ve kronik hepatit enfeksiyonu dışında siroz ve hepatosellüler karsinomun (HSK) en önemli nedenlerinden birisidir

2. 1. HEPATİT B VİRÜSÜ

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik çift sarmallı zarflı bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda

enfeksiyon oluşturan tek türdür ve vücut dışında çevresel yüzeylerde 1 haftadan daha uzun süre enfeksiyöz olarak kalabilir (9,10). Viral genom 3200 nükleotidden oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Sarmallardan biri %10-50 kadar inkomplettir. Her iki sarmalın aralarında bağlantılar vardır ve çember biçimindedir. Uzun sarmal HBV DNA'sı virus proteinlerini kodlayabilecek 4 adet nükleik asit dizisinin (open reading frame, ORF) kodlanmasından sorumludur; yüzey proteinleri için S, core proteini (HBsAg) ve e antijeni (HBeAg) C, X proteini için X ve polimeraz proteinleri için P geni. S ve C genleri içinde pre-S ve pre-C promoter bölgeleri vardır. Bu bölgeler; S, pre-S1 ve pre-S2 viral kapsidin yüzey proteinlerinin (HBsAg) kodlanmasından sorumludur. Virus DNA genomunu revers transkripsiyon ile kopyalar, bu nedenle diğer DNA viruslarına göre mutasyon ortaya çıkma oranı 10 kat daha fazladır (11).

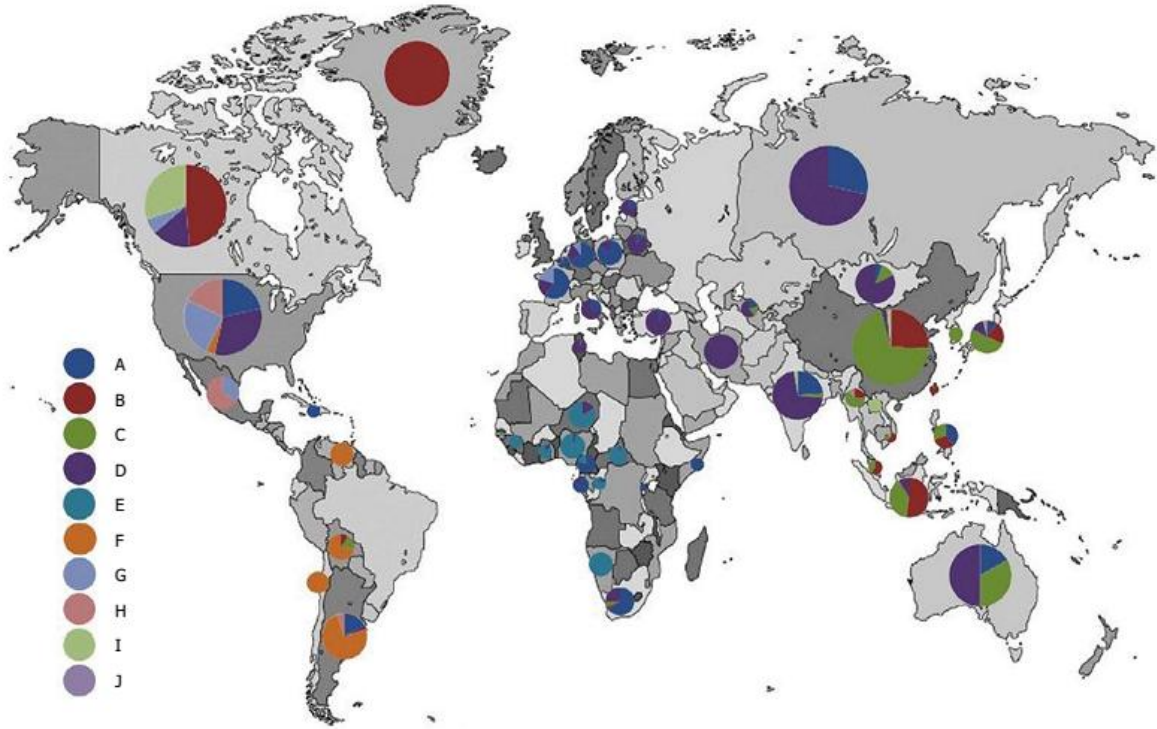
HBV virionları genel olarak tam negatif sarmal ve kısmen tamamlanmış pozitif sarmallı çembersel DNA genomu taşır. Enfekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte, replikasyon döngüsünün başlangıcı ile kovalent bağlı çembersel DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. cccDNA, HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. Kısmi çift sarmallı DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına fırsat sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu artırma işlevi de yaparlar. Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (10,12,13).

Hepatit B virüsünün hepatositlere doğrudan sitopatik etkisi yoktur. Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonlarında karaciğer hasarından veya viral klirensten virusa veya viral antijenlere karşı oluşan immun yanıtlar sorumludur. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun tedavisinde antiviral tedavi çok önemlidir.

2.1.1. Hepatit B Virüs Genotipleri:

Virus genomunun tamamının sekanslanması halinde %8'den fazla farklılık barındıran ve genotip olarak adlandırılan (A'dan J'ye kadar) HBV tipi 10 adettir, dünyada en yaygın olarak bulunan genotipler B ve C'dir (Şekil 1). Farklılığın %4'den daha az olduğu subgenotip sayısı ise çok daha fazladır (14). Hastalığın sonucu genotip ile yakından ilişkilidir, İFN tedavisi dışında tedaviye yanıt ile genotip arasında bağlantı yoktur.

Afrikada bulunan genotip A1, A3 ve E'de, özellikle genç erkeklerde, HSK oranı yüksek iken siroz ile böyle bir bağlantı yoktur. Genotip A2 kuzey Avrupa'da, B1 Japonya'da, genotip B'nin viral genomunun core bölgesinde genotip C2'nin bir parçasını bulunduran rekombinan genotip B (Ba) ise Asya'da bulunur. Ba genotipi ile HSK ve siroz riski yüksektir; B1, B6 ve A2 genotipleri ile siroz riski düşüktür ve geç ortaya çıkar (15-17).



Şekil 1: Hepatit B Virüs Genotiplerinin Dünya Dağılımları (18; Sunbul M, 2014. Yayıncı kuruluşun (Baishideng Publishing Group Inc) izin alınmıştır-Ek 1)

Hepatit B virus genotipleri (Tablo 1) içinde en ağır seyirli olanı genotip C'dir, kırklı yaşlarda başlayan siroz ve HSK oranları yüksektir ve diğer genotiplere göre HSK riskinin

5 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. HBeAg seropozitivite süresi daha uzun, spontan HBeAg serokonversiyon oranı daha düşük, daha uzun süre yüksek HBV replikasyon düzeyleri vardır, hepatit aktivitesi daha ağırdır ve perinatal geçiş riski diğer genotiplerden daha yüksektir (15-17). HBV viral yükü genotip-C’de -B’den daha yüksektir (19). Asyalı hastalarda yapılan çalışmalarda genotip B ile enfeksiyonda C’ye göre daha erken yaşlarda spontan HBeAg serokonversiyonu geliştiği, daha az sıklıkta aktif karaciğer hastalığı görüldüğü ve siroza daha yavaş gidiş olduğu, daha az sıklıkta da HSK görüldüğü bildirilmiştir (20-24).

Tablo 1: Hepatit B Virüs Genotiplerinin Karşılaştırılması*

Genotip	B	C	A	D	E-J
Klinik Özellikler					
Geçiş yolu	Perinatal/vertikal	Perinatal/vertikal	Horizontal	Horizontal	Horizontal
Kronikleşme eğilimi	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük	?
HBeAg(+)	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük	?
HBeAg serokonversiyonu	Erken	Geç	Erken	Geç	?
HBsAg seroklirensi	Daha sık	Daha az	Daha sık	Daha az	?
Histolojik aktivite	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	?
Siroz ve HSK oranı	İyi	Kötü	İyi	Kötü	F’de kötü
İFN’ya yanıt	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	G’de kötü
NA’na yanıt	A,B,C ve D arasında fark yok				?
Virolojik Özellikler					
HBV DNA düzeyi	Düşük	Yüksek	?	?	?
Pre-core A1896 mutasyon sıklığı	Yüksek	Düşük	Düşük	Yüksek	?
BCP T1762/A1764 mutasyon sıklığı	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük	?
Pre-S delesyon sıklığı	Düşük	Yüksek	?	?	?

* 18 ve 19 numaralı kaynaklardan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

Genotip-A ve D ile olan akut enfeksiyonların genotip-B ve genotip-C’ye göre kronikleşme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19). Genotip-D ile enfeksiyonda, HSK’in daha genç yaşlarda ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (20). Ancak risk C ve Ba genotiplerinden daha düşüktür (15-17). Genotip D ile enfeksiyonda, aktif karaciğer hastalığı ve ileri karaciğer fibrozisi genotip A’ya göre daha sık görülür (17,24). Genotip-A’ya göre genotip-D’de daha ağır hastalığın görülmesine neden, hepatit alevlenmelerine

yol açan HBV A1896 pre-core stop kodon mutasyonunu bulunduran mutantların sık görülmesidir. Ancak bu mutasyon çoğunlukla da genotip-B'ye aittir (25).

Genotip-A veya D ile enfekte hastaların önemli bir kısmında anti-HBe pozitifliği vardır. Genotip-D ile enfekte, anti-HBe(+) hastalar arasında da alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur (25). Asemptomatik ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan HBsAg taşıyıcıları arasında en yüksek prevalansta görülen HBV genotipi –D'dir. HBs taşıyıcılarının yaklaşık %20-30'unda, HBeAg serokonversiyonu ile birlikte veya olmaksızın, ALT düzeylerinde yükselme ve yüksek HBV DNA düzeyleriyle birlikte hepatit B reaktivasyonu görülebilir. HBV reaktivasyonu genellikle asemptomatiktir (25). Ülkemizde genotip D ve subgenotip D1'in yaygın olduğu, HBeAg serokonversiyonunun erken geliştiği, A1896 core promoter mutasyonunun yüksek sıklıkta görüldüğü ve bunlarda serokonversiyon sonrası viral yükün düşük olduğu bildirilmiştir (26). Bazal core-promoter bölge mutasyonlarından T1773'ün bu bölgenin karakteristik mutasyonlarından T1764/G1766 ile ilişkilidir ve yüksek viral yük ile birlikte (26).

Genotip F Alaska'daki çocuklarda HSK ve Amazon havzasında daha hızlı ve ağır seyirli hastalıkla ilişkilidir. Genotip H henüz çok iyi çalışmamıştır, genotip G ise çoğunlukla genotip A ile rekombinan formda bulunur. Amerika Birleşik Devletlerinde genotip A1, A3, Ba, C, E ve F'de diğer genotiplere göre HSK oranları daha yüksektir (14).

HBV genotip-A ile enfekte olan hastalarda, İFN tedavisinden sonra genotip-A'dan genotip-D'ye dönüşüm ve relaps olduğu gözlenmiştir. Dominant genotip-C olan hastalarda anti-HBe serokonversiyonundan sonra genotip-Ba (B2)'ya değişim olduğu da gözlenmiştir (25).

2.1.2. Hepatit B Virüs Mutantları:

Hepatit B virüs enfeksiyonunun seyri sırasında viral revers-transkriptazın spontan hatalı okumalarından (proofreading aktivitesinin olmaması) dolayı HBV mutantları ortaya çıkar. KHB'li hastalar arasında mutantların median prevalansı Akdeniz ülkelerinde %33, Asyada %15, Amerika ve Kuzey Avrupa'da %14 bildirilmiştir (27). Doğal olarak ortaya çıkan en sık HBV mutasyonları pre-core G1896A ve bazal core-promoter (BCP) A1762T/G1764A dual mutasyonlarıdır (28,29). HBeAg(+) KHB'li hastaların %44,2'sinde pre-core, %69,1'inde ise BCP mutasyonları, <30yaş hastaların %50'sinde pre-core

mutasyonları bildirilmiştir (30). Pre-core mutasyonlarının, HBeAg serokonversiyonu öncesinde, immun-klirens fazı sırasında immun sistemin baskısı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (30). Pre-core mutasyonlarının siroza bağlı gelişen komplikasyonlar veya HBV DNA düzeyleri ile ilişkisinin olmadığı, BCP mutasyonlarının ise HBV DNA düzeyleri ile ilişkisi olmadığı halde komplikasyonlarla özellikle HSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Ancak, siroza bağlı komplikasyonların gelişiminde en önemli faktörün HBV DNA replikasyonunun devamlılığı olduğu bilinmektedir, komplikasyonlar gelişen anti-HBe(+) hastaların %25'inde HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olmakla birlikte devam ettiği görülmüştür (30). Hepatit B virüs, pre-core G1896A ve BCP A1762T/G1764A dual mutasyonları genotip-C'de genotip-B'den daha yüksek oranda görülmektedir (28,29). BCP T1762/A1764 dual mutasyonunun HBV genotipinden ve serum viral yükünden bağımsız olarak ağır karaciğer hasarı ve HSK riskini arttırdığı bildirilmektedir (17,28,29).

Precore mutantlar, HBeAg(+) hastalar arasında %4-10 sıklıkta bildirilmektedir (31). İn-vitro çalışmalarda, BCP mutantlarının HBeAg üretimini azalttıkları, viral replikasyonu arttırdıkları gösterilmiştir (32,33). İn-vivo çalışmalarda ise bu mutantları taşıyan hastalarda viral replikasyonun düşük olduğu gösterilmiştir (31). Precore mutasyonlarının sıklığının anti-HBe(+) hastalarda HBeAg(+) KHB'lilerden daha yüksek olduğu, ayrıca HBeAg(+) hastaların önemli bir kısmında da (%44,2) bulunduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışma, precore mutasyonlarının HBV'nin immun-klirens fazının erken döneminde ve bunun sonucu olarak HBeAg serokonversiyonu öncesinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu çalışmada <30 yaş hastaların %50'sinde precore mutasyonlarının saptanması bu düşünceyi desteklemektedir (31).

Sürekli normal ALT düzeyleri ile seyreden kronik HBV taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında, progresif karaciğer hastalarında ve HSK'lilerde BCP T1762/A1764 ve pre-core G1896A mutasyonlarının, pre-S delesyonunun daha yüksek sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca, mutasyon kombinasyonlarının da özellikle pre-S delesyonu ile kombine olmaları durumunda, progresif karaciğer hastalığı ve HSK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17). Genotip-C KHB'lilerde genotip-B'den daha yüksek HBV DNA düzeyleri, daha sık pre-S delesyonu, daha yüksek prevalansda BCP A1762T ve/veya G1768/A mutasyonları ve A1762T/G1764A dual mutasyonları saptanmış, HSK riskinin

belirgin derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20,24,29). Ayrıca, kompleks mutasyon paterninin hastalık progresyonu ile tek-mutasyonlardan daha fazla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (20).

2. 2. EPİDEMİYOLOJİ

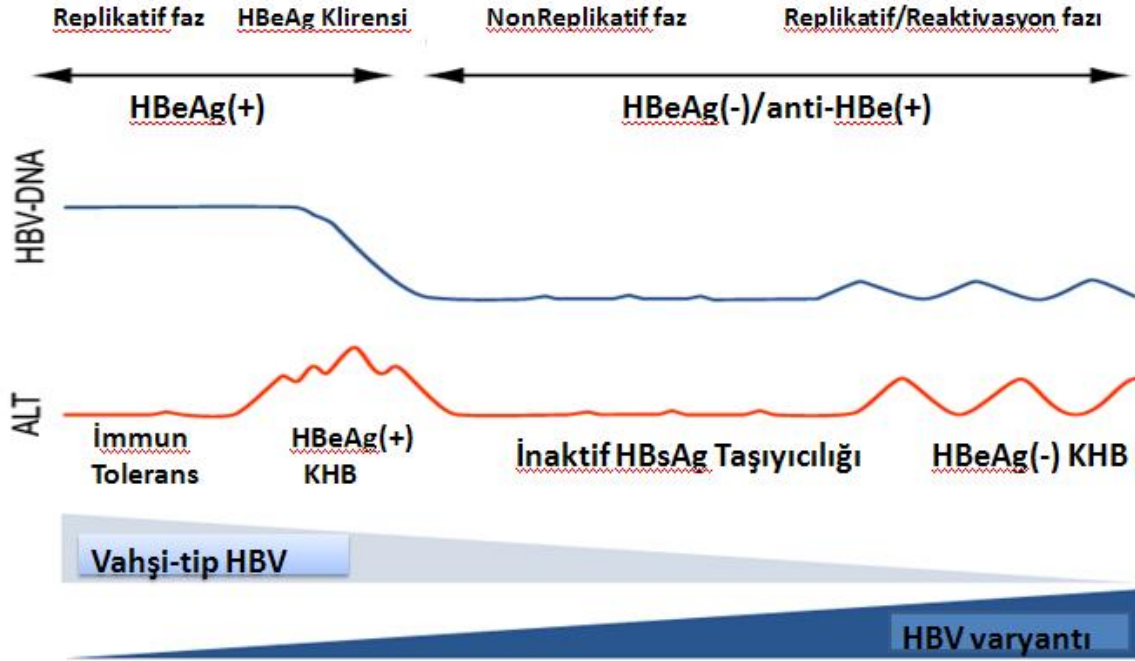
Türkiye genel olarak orta endemisite gösteren bölgelerdendir ve prevalans yaklaşık %6'dır. Batı bölgelerinde HBV'nin prevalansı %2–4, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %4–8 kadardır, Diyarbakır ve çevre illerde bu oran genellikle %10'un üzerine çıkar. Ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı da %1,7-21 arasındadır ve anti-HBs pozitifliği %30 kadardır (34). Yurt çapında yapılan prevalans çalışmasında; hepatit B taşıyıcılığı [HBsAg(+) % 4, kadınlarda %3,2], anti-HBs pozitifliği %32,3, erkeklerde HBs(+)’liği %4,8 ve anti-HBs(+)’liği %31,7 bulunmuştur (35). Yaklaşık 3,3 milyon insanın HBsAg taşıdığı tahmin edilmektedir (6). HBV enfeksiyonu seroprevalansı erkeklerde %30,1, kadınlarda %18,2’dir (33). Ülkemizde diğer Akdeniz çevresi ülkelerde olduğu gibi genotip-D ile enfeksiyon yaygındır (18,36). Kronik B hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği oranı %30–35 kadardır. Akdeniz çevresi ülkelerde, hastalık daha seyrek görülmekle birlikte, daha fazla oranda HBeAg pozitifliği vardır (32). Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV’dir ve kronik hepatitli hastaların %45’inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35’inde etioloji tek başına hepatit B virüsüdür (7,8).

Kronik hepatit B’nin en ciddi komplikasyonları HSK ve son-dönem siroz’dur. Prospektif yapılan toplumsal çalışmalarda KHB’li erkeklerin %20-40, kadınların %15’inde yaşamlarının erken dönemlerinde HSK geliştiği görülmüştür (37,38). HSK gelişimi için risk faktörleri; erkek cinsiyet, koenfeksiyonlar (HIV, HCV, HDV), HBV genotipi, HBV DNA’sının >20.000 IU/ml olması ve BCP bölgesinin mutasyonu olduğu bildirilmiştir (14,39). Yüksek ALT düzeyleri ve ailede HSK öyküsünün varlığı da risk faktörlerindedir (15).

2.3. HEPATİT B VİRÜSÜ’NÜN DOĞAL SEYRİ

Hepatit Bvirüsü sitopatik bir virus değildir, KHB’deki karaciğer hasarı HBV’ye karşı olan konağın immun yanıtlarının sonucu (HLA-klas-I antijen ifadesinin kısıtlanması, hepatositler üzerinde ifade edilen HBV antijenlerine karşı sitotoksik-T lenfositlerinin etkileri ve sonuçta ortaya çıkan apoptoz ve nekroz) olduğu düşünülmektedir (20). KHB

enfeksiyonu HBV, hepatositler ve konağın immun sistemi arasında gerçekleşen dinamik bir süreçtir, bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri birbirinden farklı fazlara ayrılmıştır (Şekil 2, Tablo 2) (2,15,20,40-42).



Şekil 2: Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyrinin İlk 4 Fazı (41; Hadziyannis SJ, 2011. Şekil değiştirilerek kullanılmıştır)

Tablo 2: Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun İlk 4 Fazı*

Faz	HBeAg	ALT düzeyi	HBV DNA düzeyi (IU/ml)	Karaciğer Histolojisi	Potansiyel Tedavi Adayı	>40 yaş hastalar için HSK riski**
İmmün-toleran	+	N	> 20,000	N	-	+++
İmmün-aktif	+ / -		> 2000	Hafifden ağıra kadar değişen derecede inflamasyon/fibrozis	+	+++
İnaktif	-	N	< 2000	Düzelmekte olan histolojik bulgular	-	++
HBs Ag klirensi	-	N	< 1000	Düzelmekte olan histolojik bulgular	-	+

* 15 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

** Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilmiştir.

Kronik hepatit B giderek progresyon gösteren fazlara doğru bir seyir izlemekle birlikte daha erken fazlara dönüşler de görülebilmektedir. KHB enfeksiyonunun doğal

seyrinde ALT ve HBV DNA düzeyleri, HBeAg'nin varlığı ve hastanın immünolojik durumuna bağlı olarak 5 faz tanımlanmıştır (2,15,40-42).

Birinci faz (immun-tolerans fazı): HBe antijeni pozitifdir, immun sistem HBV'yi bir yabancı olarak algılamaz, buna bağlı olarak viral yük yüksektir ($>10^6$ - 10^7 IU/ml ya da $>10^7$ - 10^8 kopya/ml) ve ALT normal/hafif yüksek düzeydedir. Nekroinflamatuvar hepatitin histolojik kanıtı yoktur veya minimaldir. Bu faz süresince spontan HBeAg kaybı oldukça düşük oranda gerçekleşir. Bu faz genellikle HBsAg(+) annelerden doğan ve enfekte olan bebeklerde izlenir, bu hastalarda immun-toleran faz 30 yıla kadar uzayabilir. Bu fazda yüksek düzeyde viremi olduğundan, bu hastalar oldukça bulaştırıcıdır. Bu hastalar genotip-C ile veya genotip-C ile rekombine-genotip-B ile enfekte edilir. Çocukluk veya yetişkinlikte enfekte olan bireylerde immun-tolerans fazı daha kısa sürelidir. HBeAg(+) 40 yaş üzeri kişilerde ALT seviyesi normal referans aralığının 1,5-2 katı arasında seyrediyorsa hepatik nekroinflamasyon ya da nekrozun göstergesi olabilir (15,42-44).

İkinci faz (immun-reaktif/immun klirens faz, HBeAg pozitif KHB): Konağın immun sisteminin virusu tanınması ile birlikte bu faza girilir. HBV DNA düzeyleri dalgalı bir seyir izlemekle birlikte giderek azalır, ALT yükselir, hepatik nekroinflamasyonda artış olur ve fibrozise gidish hızlanır, bu fazın sonuna doğru HBe antijeninin kaybıyla beraber anti-HBe ortaya çıkar. Bu fazda HBeAg klirensinin yıllık oranı %3-12 kadardır ve İFN- α ile bu oran 2-3 katına çıkmıştır (41). Doğumdan sonra enfekte olan ve kronik enfeksiyon gelişen bireylerdeki genotipler A, B1, B6, D, E ve F'dir. Bunlarda immun-toleran faz atlanır ve immun-aktif faza girilir. Bu hastaların %65-75 kadarında güçlü bir immun yanıt gelişir, HBV DNA'sı baskılanır ve 1000 IU/ml'nin altına kadar düşer, ALT normal düzeylere iner ve inaktif HBV fazına girilir. Bu hastalarda siroz gelişme riski çok düşüktür, hatta karaciğer fibrozisi de yavaş olarak geriye dönüşüm göstererek kaybolabilir. Hastaların bir kısmında (%0,5-2/yıl) HBsAg'i kaybolur, ancak birkaç kat azalmakla beraber HSK riski devam eder (45-47). HBeAg'i kaybolan az bir kısım hastada HBeAg tekrar ortaya çıkar ve genelde hepatitin asemptomatik alevlenmesi ile birlikte dir. Anti-HBe gelişen bu hastaların %20 kadarında HBeAg serokonversiyonuna rağmen kronik hepatit bulunur veya inaktif fazda görünmesine rağmen hepatit reaktive olur (48). Bu hastalar yaşam boyu KHB olarak

izlenmelidirler. HBeAg(-) hepatitin immunopatogenezi HBeAg(+) hepatitle benzer olduğundan, bu reaktif faz immun-klirens fazının bir varyantı olarak bakılabilir (20).

Üçüncü faz (inaktif HBsAg taşıyıcılığı/immun kontrol): Hastaların çoğunda HBeAg'i kaybolur, serokonversiyon gelişir, HBV DNA'sı saptanamaz veya çok düşük düzeydedir, ALT düzeyleri normale iner. Ancak, hastalık aktivitesi kaybolmakla beraber HBsAg persiste kalır ve HBV DNA düzeyleri düşük seviyede varlığını sürdürür. HBeAg'nin serokonversiyonu hepatit fazından inaktif HBs taşıyıcılık fazına girişin işaretidir (49). HBeAg serokonversiyonundan sonra "inaktif HBs taşıyıcılığı" olarak adlandırabilmek için hastaların en az 1 yıl süresince 3-4 ay aralarla ALT ve HBV DNA düzeyleri izlenmeli ve ALT düzeylerinin normal sınırlarda ve HBV DNA'sının <2000 IU/ml kaldığı görülmelidir (42). Bazı hastalarda ALT normal sınırlarda kalmasına rağmen HBV DNA'sı 2000-20.000 IU/ml aralığında seyreder. HBV DNA'sı <2000 IU/ml ve ALT düzeyleri yükselmiş hastalara karaciğer hasarını değerlendirmek için biyopsi yapılmalıdır. Bu fazda birkaç yıl persistan olarak HBV DNA'sı saptanamayacak düzeylerde kalırsa spontan olarak yılda %1-3 oranında HBsAg serokonversiyonu gerçekleşebilir. Bu fazda hastaların bir kısmında progresyon olarak HBeAg(-) KHB gelişir, bu nedenle HBsAg taşıyıcılarının yaşam boyu HBV DNA düzeyleri izlenmelidir. HBV DNA düzeyleri >2000 IU/ml çıkan hastalar daha yakından izlenmeli ve karaciğer fibrozisi noninvazif yöntemlerle değerlendirilmelidir (42).

Dördüncü faz (HBV replikasyonunun reaktivasyonu/immun kaçış /HBeAg negatif KHB): İmmun-reaktif fazda HBeAg serokonversiyonunu HBeAg(-) KHB izleyebilir veya yıllar hatta onyıllarca inaktif HBsAg taşıyıcılığı sonrasında ortaya çıkabilir. HBeAg'i negatif iken HBV DNA'sının ve ALT düzeylerinin yükselmesi ve dalgalanmalar göstermesi ile birlikte hastalık aktivitesinde artış, aktif hepatit ortaya çıkar. Bu fazda bazı hastalar, HBV DNA'sında orta düzeylerde artışla hepatit alevlenme gösterirler. Bu faza, HBeAg üretemeyecek pre-core ve BCP bölge mutasyonları bulunduran HBV mutantlarının neden olduğu düşünülmektedir ve bunlarda hastalığın uzun süreli spontan remisyonları oldukça az görülür. Bu hastalarda siroz ve HSK HBeAg(+) KHB'li hastalardan ve inaktif HBsAg taşıyıcılarından daha sık görülür (42,50-53). Bu nedenle bu hastaların tanımlanması ve daha yakın izlenmeleri gerekir.

Beşinci faz (HBsAg negatif faz): HBsAg kaybından sonra HBV replikasyonu, karaciğerde HBV DNA'sı çok düşük düzeylerde devam edebilir. Hastaların serumlarında

HBV DNA'sı negatif iken anti-HBc/anti-HBs saptanabilir. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybının olması siroz, dekompanseasyon ve HSK riskini düşürür. HBV enfeksiyonunun gizli kalmasının (serumda HBV DNA'sının saptanamaması veya karaciğerde HBV DNA'sının <200 IU/ml olması) klinik önemi henüz belirsizdir. Bu hastalarda immunsupresyon hallerinde HBV reaktivasyonu olabilir (42).

Enfeksiyon doğumda veya yaşamın ilk 2 yılında alındı ise uzun bir immun-tolerans fazı, HBeAg serokonversiyonu gelişiminden önce yine uzun bir immun-klirens fazı izler (30). Adolesan ve yetişkinlikte enfekte olan hastalarda immun-tolerans fazı genelde gözlenmez, enfeksiyon sonrası hemen immun-klirens faza girilir. Bu nedenle bu hastalarda hastalığın süresi daha kısadır ve bunlar İFN- α gibi immunomodulator tedavilere iyi yanıt verirler, HBeAg serokonversiyonundan sonra da hastalık yatıştır ve HBV taşıyıcıları haline gelirler (30).

2. 4. KLİNİK

HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu akut evrede subklinik enfeksiyondan akut semptomatik hepatite veya nadiren fulminan hepatite, kronik evrede inaktif HBsAg taşıyıcılığından kronik hepatite, siroz ve ona ait komplikasyonlara kadar değişkenlik gösterir.

2.4.1. Hepatit B virüs enfeksiyonlarında kullanılan klinik tanımlamalar (2,54):

- **Biyokimyasal alevlenme (Akut alevlenme):** ALT düzeyinin normalin üst sınırınının 10 katına ya da başlangıç değerinin 2 katına yükselmesidir.
- **Biyokimyasal yanıt:** Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi.
- **Hepatit B reaktivasyonu:** İyileşmiş hepatit B hastalarında ya da inaktif HBsAg taşıyıcılarında karaciğerde aktif nekroinflamasyonun yeniden ortaya çıkmasıdır.
- **Virolojik alevlenme:** HBV DNA seviyesinin 1 log₁₀'dan fazla artması.
- **HBeAg klirensi:** HBeAg(+) KHB hastasında HBeAg'nin kaybı
- **HBeAg serokonversiyonu:** HBeAg(+) KHB hastasında, HBeAg'nin kaybı ile birlikte anti-HBe'nin ortaya çıkışı.
- **HBeAg reversiyonu:** HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmiş hastada HBeAg'nin yeniden ortaya çıkışıdır.

- **Okült (occult) hepatit B:** HBsAg(-) bireyde HBV DNA'nın serum ve/veya karaciğerde saptanmasıdır. Bu hastalar anti-HBc varlığına göre "seropozitif" ve "seronegatif" olarak da sınıflandırılabilirler.
- **Tanı Kriterleri:**

Kronik hepatit B: Persistan HBV enfeksiyonunun neden olduğu kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır. HBeAg(+) ve HBeAg(-) KHB olarak iki alt grubu vardır. Hastalarda 6 aydan daha uzun süreli HBsAg pozitifdir, aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT düzeyleri sürekli ya da aralıklı yüksektir, karaciğer biyopsisinde orta veya ağır derecede nekroinflamasyon vardır. Serum HBV DNA'sı >20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml) [HBeAg (+) KHB] veya HBV DNA 2000 IU/ml–20.000 IU/ml (10^4 - 10^5 kopya/ml) [HBeAg(-) KHB] aralığındadır.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Karaciğerde belirgin nekroinflamasyon olmaksızın HBV enfeksiyonunun persistansidir. Hastalarda >6ay HBsAg(+)'dir ve HBeAg (-)' dir, serum HBV DNA<2000 IU/ml (10^4 kopya/ml), AST ve ALT düzeyleri sürekli normal seyrederek ve karaciğer biyopsisinde belirgin hepatit bulgusu yoktur.

İyileşmiş hepatit B: Aktif virüs enfeksiyonu ya da hastalığa ait virolojik, biyokimyasal veya histolojik kanıt olmaksızın önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonudur. Hastalarda anti HBc ± anti HBs vardır, HBsAg(-), serumda HBV DNA'nın saptanamaz, ALT seviyeleri normaldir.

- **HBV DNA düzeyi için kullanılan ölçütler:**

1 IU = 5.26 kopya/ml

1 pg/ml = 2.83×10^5 kopya/ml

2.4.2. Akut Hepatit B:

Hastaların sadece %30'unda ikterik hepatit ve %0,1-0,5'inde de fulminan hepatik yetmezlik gelişir. Fulminan seyir genotip-D ile olan enfeksiyonlarda sıkça bildirilir. İnkübasyon periodu 1-4 ay kadardır. Prodromal dönemde "serum hastalığı"nın andıran yakınmalardan sonra sarılık ile birlikte klinik bulgular ortaya çıkar ve 1-3 ay kadar sürer. Virüsle temastan 6–10 hafta sonra serumda HBsAg ortaya çıkar ve iyileşenlerde 4-6 ay

içinde kaybolur. HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg pozitifleşir ve HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin varlığı bulaşıcılık, infektivite ve aktif viral replikasyon göstergeleridir. HBeAg'i 12–14 haftada kaybolur ve anti-HBe antikorları ortaya çıkar. HBeAg pozitifliğinin 3–4 aydan uzun sürmesi KHB enfeksiyonuna gidişi gösterir. Tüm akut hepatit B'li erişkin olguların ancak %5 -10'u kronikleşir (55).

Akut enfeksiyonunun iyileşmesinden yıllarca sonra bile kanda PCR ile HBV DNA'sı saptanabilir, yakın zamanda antijenle karşılaşarlarda HBV-spesifik sitotoksik T hücreleri aktivasyon belirteçleri gösterilebilir ve serolojik iyileşmeden 10 yıl kadar sonra bile fibrozis/hafif inflamasyon gibi histolojik anormallikler görülebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonunun gelişme olasılığı perinatal (%90) veya çocukluk çağında enfekte olan bireylerde (%20-30) yetişkinlikte enfekte olan immünkompetan bireylere (<%1) göre daha yüksektir (2). Perinatal veya çocukluk çağında virus ile enfekte olan HBV taşıyıcılarının yaklaşık %25-40'ında ciddi replikasyonların gelişeceği tahmin edilmektedir (56).

2.4.3. Kronik Hepatit B:

Akut hepatit öyküsü, düşük veya orta düzeyde prevalan bölgelerdeki hastaların %30-50'sinde vardır. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, bazılarında akut hepatit veya hepatik yetmezlik kliniğinde enfeksiyonun alevlenmeleri görülebilir. HBeAg(+) KHB, hastalığın seyrinin erken dönemidir. HBeAg'nin varlığı ne hepatit B virüs enfeksiyonu ne de viral replikasyon için gerekli değildir. Ancak serumda HBeAg'i, yüksek HBV DNA düzeyleri ile birlikte olursa bu HSK için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle HBeAg klirensi, HBeAg(+) KHB'lilerde tedavi hedeflerinden biridir. Nükleozid/nükleotid analogları (NA) ile tedavi edilenlerin %20'sinde ilk yılın sonunda serokonversiyon gerçekleşir. Ancak HBeAg'nin serumdan kaybı hastalığın remisyona girmesi için yeterli değildir. NA tedavisinin kesilmesinden sonra HBV DNA'sının sıklıkla saptanabilir düzeylerde persiste kalması gibi HBeAg reversiyonu da sık görülür (57). Benzer şekilde peg-İFN ile sağlanan HBeAg kaybı sürekli olma eğilimi göstermesine rağmen hastaların önemli kısmında HBV DNA'sını düşük düzeylerde tutmak ve HBsAg klirensini sağlamada yetersiz kalır. Antiviral tedavilerden sonra, HBeAg seroklirensine rağmen replikasyonun persiste kalması precore veya BCP bölge mutasyonlarının varlığına ve tedavi süresince bunların seleksiyonuna bağlı olabilir (57,58). Ayrıca HBsAg serokonversiyonunun düşük

oranlarda gerçekleşmesi HBeAg serokonversiyonunun virus üzerinde tam bir immun kontrolü temsil etmediğini de gösterir.

2.5. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

2.5.1. Kronik Hepatit B’de Tedavi Adaylarının Seçimi:

Güncel tedavi kılavuzlarında, HBeAg(+) KHB hastalarına immun-klirens faza girilmesi ile birlikte antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir. İmmun-klirens fazın uzaması karaciğer hasarını, siroz ve HSK riskini artırır. Kullanılan tedaviler de serokonversiyon şansını arttırarak immun-klirens fazın daha kısa sürmesini sağlar (2,42,59,60). Dekompanse sirozlu hastalar sadece potent oral antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidirler. Bu hastaların %30-50 kadarında dramatik yanıtlar elde edilebilir ve karaciğerin sentez işlevlerinde düzelme ile birlikte tam-kompanse siroz tablosuna dönüşürler. Diğer bir grup hastada ise karaciğer transplantasyonu yapılmıyaya dek yaşam uzatılmış olur. Nonsirotik hastalarda tedavi kriterleri; yüksek ALT düzeyleri olan immun-aktif fazdaki hastalar, HBV DNA’sının >2000 IU/ml (10.000 kopya/ml) olması, orta/ağır derecede fibrozis/enflamasyon kanıtlarının olmasıdır (42). HBeAg pozitif hastalarda antiviral tedavinin amacı ALT’nin normal değerlere düşürülmesi, HBV DNA’sının baskılanması, HBeAg’nin sekonsersiyonudur. Bu sonuç ALT değerleri normal üst sınırın 2 katı yüksek hastalarda daha sık elde edilir. ALT yükselmesi < 2kat (NÜS) kalanlarda HBeAg serokonversiyonu daha az sıklıkta (< %10/yıl) oluşur (17). ALT düzeylerinin normalin üst sınırınının 5 kat yüksekliğinin HBV’ye karşı endojen immun yanıtları değerlendirmede ve hastaları kategorize etmede önemli bir sınır değer olduğu düşünülmektedir (61). Bu hastaların spontan HBV klirensi/HBeAg serokonversiyonu, hepatik dekompanseasyonun ortaya çıkışını veya ilerleyişini engellemek için yakından izlenmeleri önerilmektedir (61). HBeAg pozitif ve normal ALT değerlerine sahip hastalar (immun-toleran faz) bu tedaviden faydalanmayacak ve HBeAg serokonversiyonu nadiren gerçekleşecektir. HBeAg negatif hastalarda, tedavinin amacı ALT değerlerini normal değerlere düşürmek ve HBV DNA’sını tam olarak baskılamaktır. İnaktif fazdaki HBeAg(-) hastalara tedavi verilmez (15).

Genel uygulamada; tedaviye başlamada viral yük ve ALT düzeylerinin, tedavi değişikliğinde ise sadece viral yükün temel etkenler olduğu bildirilmiştir (Tablo 3) (62,63). Tedavi endikasyonları; 1) viral replikasyonun devam etmesi, 2) HBV DNA'nın en az 6 ay süreyle yüksek seyretmesi, 3) üst sınırın 2 katın daha yüksek ALT düzeylerinin persistan kalması, 4) biyopside karaciğer hasarının varlığı (42,64,65).

Tablo 3: HBeAg(+) Kronik Hepatit B Hastalarının Tedavi ve İzleminde Genel Öneriler*

HBV DNA (IU/ml)	ALT	Tedavi ve İzlem Stratejisi
< 20.000	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi verilmez 3-6 ay aralarla izlem (HBV DNA düzeyi, HBeAg, ALT düzeyi)
≥ 20.000	Normal	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi verilmez 3 ay aralarla izlem (HBV DNA düzeyi, HBeAg, ALT düzeyi) >40 yaş hastalara karaciğer biyopsisi veya noninvazif fibrozis değerlendirmesi yapılmalı. Orta/ağır derecede inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi verilmelidir <p>Tenofovir, entekavir veya peg-İFN verilmelidir.</p>
	Yüksek (1-2x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi verilmez 1-3 ay aralarla izlem (HBV DNA düzeyi, HBeAg, ALT düzeyi) >40 yaş hastalara karaciğer biyopsisi veya noninvazif fibrozis değerlendirmesi yapılmalı. Orta/ağır derecede inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi verilmelidir <p>Tenofovir, entekavir veya peg-İFN verilmelidir.</p>
	Yüksek (2-5x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> ALT yüksekliği 3-6 ay devam ediyorsa Hepatik dekompanseasyon riski varsa tedavi verilmelidir
	Yüksek (>5x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi edilmelidir HBV DNA <2x10⁵ IU/ml olanlarda hepatik dekompanseasyon riski yok ise spontan HBeAg serokonversiyon gelişimi için 3-6 ay aralarla izlenebilir. <p>Tenofovir, entekavir veya peg-İFN verilebilir, hepatik dekompanseasyon riski olanlarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir.</p>

* Tablo 3, 42 ve 66 numaralı kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur.

Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada, izlemin ilk yılı sonunda spontan HBeAg serokonversiyon oranı %18, 5 yılın sonunda kümülatif olarak serokonversiyon oranı %53,5'i bulmuştur. İzlemin ilk yılında ALT değerleri >2kat (NÜS) seyredenlerin %24,9'unda, 5 yılın sonunda ALT >2kat (NÜS) seyredenlerin kümülatif olarak %72,4'ünde HBeAg serokonversiyonu gelişmiştir (67). Akut alevlenmelerde, pik ALT değeri >5kat (NÜS) olanlarda 3 ay içinde HBeAg serokonversiyon oranının %46,4 olduğu görülmüş, HBeAg reversiyon oranı %2,7 ve mortalite oranı %0,7 saptanmıştır (67).

2.5.2. Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavilerin Seçimi:

İFN/Peg-İFN tedavisi öncesi, HBeAg(+) KHB hastalarında serokonversiyon gelişimi için göstergeler; düşük viral yük (HBV DNA'sının $<2 \times 10^8$ IU/ml), yüksek serum ALT düzeyleri (>2-5 kat NÜS), HBV geotipi (A ve B > C ve D) ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorları (40). Tedavi sırasında, HBeAg(+) KHB hastalarında 12.haftada HBV DNA'sının <20.000 IU/ml olması halinde serokonversiyon şansı %50'dir. HBV DNA'sının düşüşünü ALT düzeylerinde artış izleyenlerde serokonversiyon daha sık görülür. Onikinci haftada HBsAg düzeyinin <1.500 IU/ml düşmesi de anti-HBe serokonversiyonunun gerçekleşebileceğini gösteren güçlü bir göstergedir. Tedavinin 12.haftasında, HBsAg düzeyinin >20.000 IU/ml olması veya herhangi bir azalmanın görülmemesi anti-HBe serokonversiyon olasılığını çok düşürür (42).

Nükleozid/nükleotid analog tedavisi öncesi, HBeAg(+) KHB hastalarında serokonversiyon gelişimi için göstergeler; düşük viral yük (HBV DNA'sının $<2 \times 10^8$ IU/ml), yüksek serum ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorlarının bulunmasıdır. HBV genotipleri herhangi bir NA'a karşı virolojik yanıtı etkilemez, bir metaanalizde NA tedavisine yanıt ile HBV genotipi arasında bir ilişki saptanmamıştır (42). Tedavi sırasında HBeAg(+) KHB hastalarında 24.haftada lamivudin ile 48.haftada adefovir ile virolojik yanıtın sağlanması ilaca-direnç insidansını düşürür ve virolojik yanıtın devamlılığı ve HBeAg serokonversiyon olasılığını artırır. Ayrıca HBsAg düzeyinde düşme olması HBeAg ve HBsAg kaybının gerçekleşeceğini gösterebilir (42).

Etkin tedavi seçimi, serolojik tedavi hedefi olan HBeAg serokonversiyonuna ulaşmadaki en önemli noktadır. Eldeki verilere göre; peg-İFN HBV DNA'sı $< 8 \log_{10}$

IU/ml olan, enjeksiyon tedavisine uyum gösterebilecek genç yetişkinlerde, özellikle <40yaş ve kadınlarda, birinci-basamak tedavi olarak kullanılmalıdır (68). ALT düzeyleri normal üst sınırın ≥ 2 olan, yüksek HBV DNA ($< 9 \log_{10}$ IU/ml) düzeyleri olan, dekompanse KHB ve özellikle de hepatik dekompanyasyondan endişe edilen hastalarda supresif etkilerinin daha yüksek oluşu ve etkilerinin hızlı başlamalarından dolayı NA'ları birinci-basamak tedavi olarak tercih edilmelidirler (59). Nükleozid analog tedavisi alan gebelerde telbivudin ve tenofovir gebelik kategorisi B sınıfı ilaçlardan olduğu için gebelerde kullanımı uygundur (59,64).

Kronik Hepatit B tedavisinde, Türkiye'de kullanılan ruhsatlı 5 oral ve bir de parenteral antiviral ilaç vardır. Bunlardan üçü birinci basamak tedavi olarak düşünülür: Peg-interferon (peg-İFN), tenofovir ve entekavir (Tablo 4) (2). Peg-İFN'nun tedavi süresinin 48 hafta ile sınırlı olması önemli bir avantajdır, ancak önemli yan etkilerinin olması, HBeAg(+) ile HBeAg(-) immun-aktif HBV hastalarında başarı oranının %30 kadar olması da önemli dezavantajlarıdır. Bununla birlikte peg-İFN'a yanıt alınan hastalarda HBsAg'nin kaybolma oranı diğer antiviral tedavilerle elde edilen oranlardan çok daha yüksektir. Ayrıca HBV genotip-A ile enfekte olanlarda yanıt oranı %50'ye kadar çıktığı oysa genotip-D ile enfekte olanlarda ise bu oranın %10'nun altında kaldığı saptanmıştır (69).

Tablo 4: Kronik Hepatit B Tedavi Seçenekleri

Tedavi	Etkinlik**	Direnç Riski
Birinci basamak tedavi		
Peg-interferon*** (enjeksiyon)	%30	Yok
Entekavir (oral)	Naiv hastalarda $> \%90$, Lamivudin tedavisi almış hastalarda daha az	Naiv hastalarda $< \%1$, Lamivudin tedavisi almış hastalarda 5 yılda %30
Tenofovir (oral)	$> \%90$	$< \%1$
İkinci basamak tedavi		
Lamivudin (oral)	$< \%50$	5 yılda %70
Adefovir (oral)	$< \%50$	%30-40
Telbivudin (oral)	$< \%70$	5 yılda %30
Emtricitabine (oral)	$< \%50$	Bilinmiyor

* 2 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

** HBV DNA'sının saptanamayacak düzeye kadar baskılanmış olması ***Siroz gelişmemiş hastalarda kullanılmalıdır.

Peg-İFN tedavisinin kesin süresinin olması, kısmen daha yüksek HBeAg serokonversiyon oranlarının ve etkinliğinin devamlılığının olması önemli avantajlardır; ancak enjeksiyon uygulamasının olması, önemli yan etkilerinin bulunması ve etkinliğinin seçilmiş hasta gruplarının küçük bir kısmında görülmesi dezavantajlardır. NA'ları oral kullanılmakta ve iyi tolere edilebilmektedir; ancak tedavi süreleri hala netleşmemiştir, etkinliği daha kısa sürelidir ve uzun süreli tedavilerde ilaca-direnç ortaya çıkmaktadır. Peg-İFN ile karşılaştırıldığında, NA'ları ile daha yüksek oranlarda PCR HBV DNA saptanmazlığı/en düşük eşik değerler elde edilmiştir (70).

Genotip-B ile enfekte hastalarda İFN'a yanıt C ve D'den daha iyidir (26). Pre-core ve BCP bölgelerinde genetik değişkenliğin ortaya çıkışı genotip-C'de B'den daha olasıdır. Yüksek replikasyon ve genetik değişkenlik yeteneğinden dolayı genotip-C immun baskıdan kaçabilir ve böylece persistan viremi devam eder (25). HBV genotipleri peg-İFN'a yanıtı öngörmede yararlıdır; tedavi ile HBeAg ve HBsAg kaybı oranları sırasıyla genotip A'da %47 ve %14, B'de %44 ve %9, C'de %28 ve %3, D'de %25 ve %2 saptanmıştır (Tablo 5) (25,71). Genotip-A İFN'lara –B ve –C'den daha iyi yanıt verirler (62).

Tablo 5: HBeAg (+) Kronik Hepatit B Tedavisinde Yanıt Olarak Kullanılabilecek Başlangıç Göstergeleri*

Gösterge	Peg-İFN	NA
Demografik Faktörler Etnik köken Yaş, Cinsiyet	Korelasyon yok Korelasyon yok	Korelasyon yok Tartışmalı veriler
Histolojik Faktörler Grade Stage Hepatik Steatoz	Yüksek nekroinflamatuvar aktivite İlerlemiş fibrozis Yetersiz veriler	Yok/Sınırlı korelasyon Yetersiz veriler
Virolojik Faktörler HBV DNA düzeyi HBeAg düzeyi Genotip	Düşük viral yük Korelasyon var A>C ve D; B>C	Düşük viral yük Veri yok Tartışmalı (genelde korelasyon yok)
Biyokimyasal Parametreler Serum ALT değerleri	Yüksek	Tartışmalı veriler

* 71 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

Oral antiviral ilaçların tümünde hedef HBV revers-transkriptaz enzimidir. Diğer oral antiviraller daha az potent olduklarından, HBV DNA'sını saptanamayacak düzeye kadar baskılamada yetersiz kaldıklarından ve direnç gelişimi daha sık olduğundan, tenofovir ve entekavir ilk basamak ilaçlar olarak düşünülmelidir. Başlangıç HBV DNA ve ALT düzeyleri potansiyel olarak NA tedavilerine yanıtı etkileyebilse de tedavinin 24.haftasındaki HBV DNA düzeyleri HBeAg serokonversiyonu dahil yanıtlar için güçlü bir göstergedir (71). Tenofovir ve entekavir eş etkinliktedir, 5 yılı aşan bir tedavi süresinde HBV direnç riski %1'den düşüktür. Daha önceden Lamivudin tedavisi almış hastalar arasında entekavire karşı direnç 5 yıllık tedaviden sonra %30'a kadar çıkabilir. Bu nedenle Lamivudin tedavisi almış hastalar henüz direnç bildirilen önemli bir sorun olmadığı için Tenofovir ile tedavi edilmelidir (15).

Üç yıllık entekavir tedavisi sonunda; hastaların %43,9'unda HBeAg serokonversiyonu oluşmuş, %92,1'inde HBV DNA'sı negatif saptanmış ve %92'sinde ALT düzeyleri normal bulunmuş, ayrıca 3 yılın sonunda entekavir-dirençli mutasyon oranı kümülatif olarak %1,2 oranında bildirilmiştir (72). Üç yıllık tenofovir tedavisi sonunda; HBeAg(+) hastaların %72'sinde HBV DNA'sı <400 kopya/ml ve %74'ünde normal ALT düzeyleri bulunmuş, ilaca-direnç saptanmamış, %8'inde de HBsAg kaybı gözlenmiştir (74). Tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalarda 12 ay sonunda tedavi değişikliğinin diğer antivirallere göre daha az olduğu saptanmıştır (74). Bir metaanaliz çalışmasında; 1 yıllık tedaviden sonra HBV DNA'sının azalması, ALT düzeylerinin normale dönmesi ve HBeAg serokoversiyonunun oluşması açısından en yüksek oranların tenofovir ve ikinci olarak da entekavir ile elde edildiği bildirilmiştir (75).

Daha önceden NA tedavisi almamış (naiv) KHB'lilerde ilaca-direnç en yüksek lamivudin ile en düşük entekavir ve tenofovir ile saptanmıştır (2). Antiviral ilaca-direncin ilk bulgusu virolojik alevlenmedir ve başlangıçta virolojik yanıt alınmış hastalarda tedavi sırasında elde edilen en düşük HBV DNA düzeyinden >1 log₁₀ (10 kat) artış olarak tanımlanır. Klinik çalışmalarda, virolojik alevlenmelerin nedeninin %30 oranında ilaca uyumsuzluktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Çoğu antiviral-dirençli mutantlar vahşi-tip HBV ile karşılaştırıldığında replikasyon yetenekleri düşüktür ve bu mutantlarla olan enfeksiyon tedavisinin başlangıcında serum HBV DNA'sı düşük olma eğilimindedir (2). Ancak tedavinin devamı esnasında replikasyon yeteneklerini arttıran dengeleyici

mutasyonlar ortaya çıkar ve serum HBV DNA düzeyleri artmaya başlar ve daha sonra biyokimyasal alevlenme de görülür (2). Antiviral dirençli mutasyonlar biyokimyasal alevlenmeden aylarca hatta yıllarca önce saptanabilir. Bu mutasyonların erken saptanması hepatit alevlenmelerini ve hepatik dekompanseasyonu önleyebilir, bu tespit özellikle immunsuprese ve sirozlu hastalarda çok önemlidir.

2.5.3. Antiviral Tedavi Süresi ve İlaçlar:

Serolojik tedavi hedefi olan HBeAg serokonversiyonuna ulaşmadaki en önemli nokta, zamanında ve etkin tedavi seçimi ve izlemdir (Tablo 3). Tedavi başlangıcında anti-HBe(+) olan hastalarda oral antiviral tedavi süresiz olarak verilmelidir. Çünkü bu hastalarda tedavinin kesilmesi ile birlikte %90'a varan oranlarda relaps görülür (15). Tedavi altında hastaların az bir kısmında HBsAg kaybolur. Bu hastalarda tedavi kesilebilir, ancak HBV DNA'sı saptanması halinde antiviral tedaviye tekrar başlanmalıdır. Spontan HBsAg kaybı gerçekleşen KHB hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalarda sirozun gelişmediği ve tamamen ortadan kalkmamasına rağmen HSK riskinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (47). Benzer iyi seyir/prognoz antiviral tedavi ile HBsAg'i kaybolan hastalar içinde beklenir.

Nükleozid/nükleotid analogları HBV replikasyonunu baskıladıkları ve viral yükü azalttıkları için KHB tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra HBV DNA yükünde hızlı bir artışla rekürrensler sıkça görülür (76). NA tedavileri ile HBeAg serokonversiyonu saptananlarda, tedavi kesildikten sonraki 3 yıl içinde hastaların %10-25'inde reversiyon görülür. Reversiyonun yüksek olması ile ilişkili faktörler; konsolidasyon tedavi süresinin kısa olması, ileri yaş, tedavi sonlandırıldığında hala HBV DNA düzeylerinin yüksek olması ve C-genotip ile (-B ile karşılaştırıldığında) enfekte olmaktır (62). Tedavinin kesilmesinden sonra viral relaps ve hepatit alevlenmeleri de ortaya çıkabilir. HBeAg serokonversiyonu sonrası tedavi kesildiğinde, özellikle sirotik hastalarda yüksek düzeyde viral replikasyon ortaya çıkarak dekompanseasyona gidiş olabileceğinden, bu hastalara HBsAg seroklirensi elde edilinceye kadar tedavinin devamı önerilmektedir (62).

İFN/Peg-İFN tedavisi için **primer yanıt** henüz tanımlanmamıştır. **Virolojik yanıt**, HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olmasıdır. Tedavinin 6 ay'ı ve bitiminde, tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6 ay ve 1 yıl sonra değerlendirilir. Tedavi sonrası

virolojik yanıtın devamlılığı, tedavinin sonlandırılmasından en az 1 yıl sonra HBV DNA'sının <2000 IU/ml kalmasıdır (42).

Nükleozid/nükleotid analogları ile tedavinin 3. ayında HBV DNA'sının başlangıç değerinden $<1 \log_{10}$ düşmesi **primer yanıtızsızlık** olarak değerlendirilir. **Virolojik yanıt**, duyarlı-PCR yöntemleri ile HBV DNA'sının saptanamamasıdır. Tedaviye yanıt kullanılan NA'unun tipi ve karaciğer hastalığının şiddetine bağlı olarak 3-6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumlu hastalarda, tedavinin 6 ayından sonra HBV DNA'sının $>1 \log_{10}$ düşmesi ile birlikte hala saptanabilir düzeylerde olması **kısmi virolojik yanıt** olarak tanımlanır. Tedavi sırasında HBV DNA'sının en düşük düzeyinden $>1 \log_{10}$ artışı **virolojik alevlenme**dir, temel sebepleri tedaviye uyumsuzluk ve/veya ilaca dirençli HBV varyantlarının varlığıdır (42). NA'ları ile HBeAg(+) KHB hastalarında tedavi aşağıdaki sonuçlar elde edildikten sonra en az 6-12 ay daha sürdürülmelidir (Konsolidasyon Tedavisi) (15):

- * HBeAg'nin negatifleşmesi
- * Anti-HBe'nin ortaya çıkışı
- * ALT düzeylerinin normale dönmesi
- * HBV DNA'sının saptanamayacak düzeylere inmesi

İnterferonlar (İFN-/peg-İFN- 2a ve 2b): İnterferonların antiviral, antiproliferatif ve immunomodulator etkileri vardır. İFN tedavi süresi 48 hafta ile sınırlı olarak kullanılmaktadır (2). İFN- α tedavisinin 2-3. aylarında ALT değerlerinde (%50 hastada) ani artışlar görülebilmektedir. Daha erken görülen ALT yükselişlerini virolojik yanıt olarak değerlendirmek uygun olur. Tedaviye bağlı hepatik alevlenmeleri serokonversiyon izlemeyebilir (61). İFN tedavisi ile ALT'nin normal değerlere dönmesi, HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA'sının negatif saptanması (<400 kopya/ml) gibi klinik sonuçları lamivudinden daha iyi bulunmuştur. Tedavi süresinin belli olması, dirençli mutantların baskın hale gelmemesi önemli avantajlarıdır. Ayrıca 1 yıllık tedaviden sonra %3-8 oranında HBsAg kaybı veya serokonversiyonu elde edilebilmektedir (62). NA'ları ile karşılaştırıldığında, 1 yıllık tedaviden sonra HBeAg serokonversiyon oranları daha yüksek olmakla birlikte 2 yıldan sonra oranlar benzerdir (%26-32). Ancak çoğu hastada

(%70) serokonversiyon oluşmaz ve NA'larında olduğu gibi daha uzun süreli tedavilere gerek olur (62). Siroz gelişmemiş HBeAg(+) KHB'de, genotip-A ile enfekte KHB'lilerde, viremi düzeyi düşük olanlarda ve biyopside aktif karaciğer nekroinflamasyonu saptananlarda ilk tedavi olarak İFN'lar seçilebilir (62).

Lamivudin: Lamivudin ve diğer NA'ları viral revers-transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleridirler ve viral replikasyonu kısmen baskırlar. HBeAg(+) KHB'lilerin 1 yıllık tedavisinden sonra, hastaların %98'inde HBV DNA düzeylerinde azalma, %17-33'ünde HBeAg kaybı, >%50'sında histolojik düzelme görülmüştür (62). Tedavinin uzun süreli olmasını HBV polimerazın YMDD (Tirozin, Metiyonin, Aspartat, Aspartat) motifinde ortaya çıkan mutasyonlar sınırlar, yıllık %20-25 olan bu mutasyonların insidansı 48 ayın sonunda %70'e kadar çıkar ve bu durum ilaç-direncine ve virolojik alevlenmeye neden olur. İlaça-direnç riskini arttıran faktörler; tedavi öncesi HBV DNA'sının ve ALT düzeylerinin yüksek olması, viral replikasyonun tam baskılanamamasıdır (62). Lamivudine dirençli HBV enfeksiyonlarında, lamivudin'e adefovir veya tenofovir eklenebilir veya emtricitabine+tenofovir kombinasyonuna geçilebilir (62).

Adefovir dipivoksil: Hem vahşi-tip hem de lamivudine-dirençli HBV'ye karşı etkilidir. HBeAg(+) KHB hastalarında 48 haftalık tedavi sonrası %53'ünde karaciğer histolojisi düzelmiş, %21'inde HBV DNA'sı <400 kopya/ml inmiş, %48'inde ALT normal değerlere dönmüş ve %12 oranında HBeAg serokonversiyonu elde edilmiştir (77). Primer yanıtızsızlık adefovir tedavilerinde diğer NA'larına göre daha sıktır (%10-20). Adefovire direnç lamivudinden daha az sıklıkta görülür, 3 yılsonunda direnç %6 iken 5 yılın sonunda %29'a kadar çıkar. Adefovire dirençli HBV lamivudin, entekavir, emtricitabine gibi diğer antivirallere duyarlı kalır; adefovire entekavir veya lamivudin eklenebilir (62). Uzun süreli adefovir tedavisinde hepatositlerde cccDNA düzeyinin önemli derecede azaldığı gösterilmiş, bunu nükleotid zincirlerinin oluşumunu azaltarak gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (78).

Entekavir: HBeAg(+) KHB hastalarında viral relikasyonu lamivudinden daha etkin baskılamaktadır. Tedavi süresi uzun tutulduğunda elde edilen faydanın devam ettiği görülmüştür; 144 haftalık tedavi sonunda %90 tam viral baskılanma, %80 normal ALT değerleri ve %33 HBeAg kaybı sağlanmıştır (62). Ancak lamivudine dirençli hastalarda

entekavirin etkisi naiv hastalardan daha düşüktür. 48 haftalık tedaviden sonra %9 hastada entekavir-dirençli mutasyonların saptanmasıyla viral rebound gözlenmiştir (62).

Tenofovir disoproksil fumarat: Hem vahşi-tip hem lamivudine-dirençli HBV'ye karşı etkilidir. HBeAg(+) hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda hastaların %76'sında HBV DNA negatif (<400 kopya/ml) saptanmış ve 1 yıllık tedaviden sonra HBsAg kaybı %3 oranında bulunmuştur. Tenofovir direncinde, entekavir ve lamivudin eklemek veya tenofovir ve emtricitabine'e değiştirmek önerilir (62). HBeAg(+) KHB'lilerde 48 haftalık tedaviden sonra tenofovir adefovir ile karşılaştırılmış; PCR ile HBV DNA'sı saptanamayan hasta oranı %76'ya karşın %13, ALT'nin normal değerlere dönme oranı %68'e karşın %54, HBsAg kaybı %3'e karşın %0 ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Histolojik yanıt (%74'e karşın %68) ve HBeAg serokonversiyon (%21'e karşın %18) oranları ise benzer bulunmuştur. Daha uzun süreli (7 yıl) tedaviden sonra da tenofovir direnci bildirilmemiştir. Ancak bu çalışmanın bir kolu olarak tedavinin 72 haftası bitiminde hala viremik kalan hastalara emtricitabine de eklenmiştir (79).

2.6. SPONTAN HBeAg SEROKONVERSİYONU

Kronik hepatit B'nin doğal seyirinde en önemli klinikopatolojik olay HBeAg serokonversiyonudur. HBeAg'nin kaybı ile birlikte anti-HBe'nin ortaya çıkışı olarak tanımlanır. HBV viral yükünde 3-4 log azalma, ALT düzeylerinin normale dönmesi ve karaciğerdeki nekroinflamasyonun düzelmesi ile birliktedir. Bu nedenle tedavinin sonlandırılmasında kritik bir aşama olarak da kullanılmaktadır (17,54). HBeAg serokonversiyonunun erken ortaya çıkışı veya HBeAg(+) fazın daha kısa süreli olması sürekli remisyon olasılığını arttırır, HBeAg reversiyon oranını düşürür, karaciğer hastalığının progresyonunu yavaşlatır ve ayrıca HBsAg seroklirensini de arttırır (58,80,81).

Spontan HBeAg serokonversiyonunun yıllık insidansı yaş, ALT düzeyi ve HBV genotipi gibi bazı faktörlere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte %2-15 olarak tahmin edilmektedir (20,21). Genelde, HBV-genotip A ve B enfeksiyonlarında D ve C genotiplerinden daha erken yaşlarda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşir (69,70,82). Serokonversiyon sonrası genotip-B ile olan enfeksiyonda hepatit B'nin reaktivasyon sıklığı genotip-C'den daha düşüktür (16,21,22). 20-34 yaşlarında izleme alınan KHB'lilerin ilk 15

ayda %23'ünde, 35-50 yaşlarında ise %17'sinde HBeAg serokonversiyonu oluşmuştur (83). Uzun izlem çalışmalarında HBeAg klirens oranları tanıdan sonraki 5 yıl içinde %50, 10 yıl içinde %70 saptanmıştır (84).

Spontan HBeAg serokonversiyonundan hemen önce geçici hepatit alevlenmeleri sık görülür. Bu durum, HBV replikasyonunun devam ettiği veya HBcAg/HBeAg ifade eden hepatositlerin T-lenfosit aracılı immun yanıtın belirginleşmesi ile "immun-klirensi" temsil eder (61). Başlangıç ALT değerleri 5 kattan fazla olan hastalarda spontan HBeAg seroklirens oranı 12 ay sonunda %50, 18 ay sonunda %60 iken ALT değerleri 5 kattan daha düşük olanlarda bu oran %10'un altındadır (61,84). Spontan serokonversiyon gelişen hastaların yaklaşık 2/3'ünde, önceki 3 ay içerisinde hepatik alevlenmenin olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu süre içinde hepatik alevlenmeleri ağır olmayan (>100 ng/ml α -fetoprotein ve/veya karaciğer biyopsisinde köprü nekroz varlığı) hastaların <%25'da spontan HBeAg/HBV DNA seroklirensi oluşmuştur (61). Hepatik alevlenmede önce HBV DNA'sında belirgin bir yükselme, sonra ALT düzeylerinde ani bir yükselme ve sonrasında da HBV DNA'sında hızlı bir düşüş meydana gelir. Ağır hepatik alevlenmelerde serum α -fetoprotein yükselmesi de görülür ve pik düzeye ALT yükselişinden 3-4 hafta sonra ulaşır (61). HBeAg serokonversiyonuna yol açan immun yanıtı tetikleyen mekanizmalar henüz tam netleşmemiştir ve bunlar halen devam eden araştırmaların temel konularındandır.

Erkek hastalarda yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada HBeAg ve HBsAg pozitifliği olanlarda HSK gelişme riski sadece HBsAg pozitifliği olan hastalardan 6-7 kat daha yüksek bulunmuştur (85). HBeAg pozitifliği ile artmış HSK gelişme riski arasındaki ilişki "viral yükün artması ve hepatit B virusuna bağlı karaciğer hastalığının risk değerlendirmesi" (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease–Hepatitis B Virus (REVEAL–HBV)] çalışmasında da gösterilmiştir. Bu bulgular HBeAg serokonversiyonunun hastalığın seyriindeki önemini vurgulamaktadır. HBeAg serokonversiyonunun hastalığın seyri ve sonucuna olan olumlu etkisi, KHB'nin doğal seyriinde aktif immun-klirens fazından HBV enfeksiyonunun inaktif taşıyıcı fazına geçişin temel ön şartı oluşuyla doğrudan ilişkilidir (56).

HBeAg(+) KHB'li hastalarla yapılan doğal seyir ve klinik çalışmalar, HBeAg serokonversiyonunun hastalığın sonucunda iyileşmeler yaptığı gösterilmiştir, bunlar (55,19,87); HBV DNA düzeylerinde sürekli azalmalar (17,86), fibrozisde gerileme (20),

siroz ve HSK gelişimi riskinde azalma (54,58,80) ve komplikasyonsuz yaşam görülme sıklığında artışlardır (58,87). HBeAg serokonversiyonundan sonraki 9 yılı aşan bir sürede kümülatif siroz insidansı serokonversiyon gerçekleştiği dönemde sirozu olmayan, normal ALT düzeyleri ile birlikte anti-HBe seropozitif kalmaya devam eden hastalarda en düşük (%0.5) bulunmuştur (54). Ancak özellikle aktif hepatit gibi bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra da hastalık progresyon gösterebilir. HBeAg reversiyonu görülen hastalarla (%55) HBeAg(-) hastalarda (%23) siroz insidansı daha yüksektir (54). HBeAg serokonversiyonu gerçekleştirenlerde hastalığın remisyonu, düşük siroz ve HSK insidansı, yaşam süresinin uzaması, HBsAg kaybı/serokonversiyon olasılığı gibi daha iyi sonuçlarla karşılaşma daha olasıdır (54,88,89). HBeAg reversiyonu ve HBeAg(-) hepatit ile ilişkili bulunan yüksek siroz riski, HBeAg serokonversiyonu devam eden hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (54). HBeAg pozitifliğinin özellikle >40yaş hastalarda persiste kalması siroz gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (88).

HBeAg pozitifliği artan yaşla birlikte azalır. Yaşamın erken döneminde HBV ile enfekte olan ve HBsAg taşıyıcısı olanların yaklaşık %90'ı 15-20 yaşlarına geldiklerinde hala HBeAg(+)'dirler, oysa 40 yaşını geçen hastalarda HBeAg pozitifliği <%10'dır (90). HBeAg pozitifliğindeki progresif azalma immun-klirens faza girişle ilişkilidir. HBeAg serokonversiyonunun 40 yaşından önce gerçekleşmesi ve immun-klirens fazın daha kısa olmasının prognoza olumlu katkısı vardır. Perinatal dönemde enfekte olanlarda, spontan HBeAg serokonversiyonu 15-35 yaşlarında gerçekleştirenlerde 40 yaşından sonra gerçekleştirenlere göre KHB'nin siroza progresyonunun daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (58,81,87). Horizontal olarak enfekte olan çocukların izlendiği bir başka çalışmada 20 yaşından önce HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir. Böylece, ne kadar genç yaşta HBeAg serokonversiyonu gerçekleşirse hastalığın prognoz/sonucu da o kadar iyi olur (58). HBeAg serokonversiyonunun gecikmesine bağlı kötü prognoz, gerçekte kısmen serokonversiyon oluşumu veya öncesinde siroz insidansının yüksek oluşu ve serokonversiyon sonrası hepatit reaktivasyon olasılığının artışıyla ilişkili olabilir (81,91). Aktif immun yanıtın bir bulgusu olan yüksek ALT düzeyleri, HBeAg serokonversiyon olasılığının artışı ile koreledir (61,92,93).

HBV genotipinin de HBeAg serokonversiyon oranını etkileyebileceği bildirilmektedir. Genotip B’li hastalar genotip C’ye göre daha erken ve daha yüksek oranlarda serokonversiyon geliştirmişlerdir (16,21-23). İmmun-klirens fazında, genotip B’li hastalarda genotip C’ye göre T helper-1 yanıtlarının daha belirgin, T helper-2 yanıtlarının ise daha zayıf olduğu gösterilmiştir (94). Bu bulgular, genotip B’ye karşı konak immün yanıtlarının artmış duyarlılığının daha erken serokonversiyon sağlayabileceğini göstermektedir. Spontan HBeAg serokonversiyon gelişim oranını arttıran faktörler tablo 6’da sunulmuştur (95).

Tablo 6: Spontan HBeAg Serokonversiyon Oranını Arttıran Faktörler*

<ul style="list-style-type: none">• Yaş<ul style="list-style-type: none"><5 yaş; %0,8/yıl5-15 yaş; %3/yıl>15 yaş; %8-15/yıl• Enfeksiyon yaşı (yaşlı > genç)• Geçiş yolu (horizontal > vertikal)• ALT düzeyleri (yüksek > düşük)• ALT’deki ani artışlar esnasında serum α-fetoprotein düzeyi (yüksek > düşük)• İmmün sistemin durumu (kompetan > supresyon)• HLA haplotip (HLA-B61 ve -DQB1*0503 > diğer haplotipler)• Genotip (B > C; D > A)

* 95 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

HBV replikasyonunun enfeksiyonun dekompanse, siroz, HSK ve karaciğere bağlı ölümler gibi karaciğere ait sekellerde anahtar faktör olduğu bilinmektedir (17,54,96,97). Bu nedenle HBV replikasyonunun sürekli baskılanması KHB tedavisinde temel hedefdir (2,42,59,64). HBeAg serokonversiyonunun “sürekli remisyon” belirteci olabileceğini gösteren kanıtlara dayanılarak günümüz tedavi kılavuzlarında HBeAg(+) KHB hastalarında HBeAg serokonversiyonunun uygun bir tedavi hedefi olduğu belirtilmektedir (2,42,59). Bu kılavuzlarda önerilen, HBeAg(+) hastalarda 6-12 aylık konsolidasyon tedavisinden sonra ALT düzeylerinin normale inmesi ve PCR ile HBV DNA’nın saptanamayacak düzeylere inmesi ile birlikte HBeAg serokonversiyonunun sürdürülmesi için NA tedavisinin, kullanım süresinin uzaması ile birlikte ilaç direnç riskinin de arttığı dikkate alınarak, bir süre daha sürdürülmesidir (2,42,59,64).

HBeAg serokonversiyonu HBsAg klirensi için kritik bir önşarttır ve KHB’nin tam tedaviye (kür) yakın olduğunu gösteren bir belirteç olarak da düşünülebilir. Asemptomatik

taşıyıcılarda HBsAg seroklirensinin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalarda, HBeAg serokonversiyonundan sonra spontan HBsAg seroklirensinin potansiyel kazandığı ve yıllık insidansının %1-2 olup yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). Hepatit C virüsü ile süperenfeksiyon veya siroz yok ise HBsAg seroklirensi gelişenlerde hastalığın progresyon riski çok düşüktür (98,99).

HBeAg serokonversiyonu sonrasında hastaların çoğu “rezidüel inaktif faz” a girerler [(normal seyreden ALT düzeyleri, düşük HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/ml)], bu hastalarda ya minimal nekroinflamatuvar histolojik değişiklikler olur ya da hiç olmaz. Ancak bazı hastalarda fibrozisde ilerleme olur ve siroz gelişir (20,49,100). HBeAg serokonversiyonundan birkaç yıl sonra spontan HBsAg seroklirensi de gelişebilir. Kısa dönem izlem çalışmalarında (3-5 yıllık) yetişkin KHB hastalarında HBsAg seroklirensinin daha yüksek sıklıkta olduğu görülmüştür (20). Yirmiüç yılı bulan uzun bir izlem çalışmasında İtalyan hastalarda HBeAg serokonversiyonu sonrasında HBsAg seroklirens oranının yıllık % 2,1 olduğu bildirilmiştir (100). Ortalama 11 yılı bulan daha geniş, asemptomatik anti-HBe(+) hasta grubunda yıllık HBsAg seroklirens oranı %1,2 ve >50 yaş hastalarda %1,8 bulunmuştur. Bu hastalarda kümülatif HBsAg seroklirens oranları; 10. yılda %8, 20.yılda %25 ve 25.yılda %45 saptanmıştır (101).

Uzun süreli prospektif çalışmalarda, HBeAg ve HBsAg’lerden her ikisinin de pozitif olduğu erkek hastalarda HSK gelişme riski, sadece HBsAg(+) olanlardan 6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (85). HBsAg(+) hastalarda, HBeAg pozitifliğinin HSK riskini 2,6 kat arttırdığı gösterilmiştir (96). HBsAg ve HBeAg’nin birlikte seropozitif kalmaları halinde 30 yaşından 70 yaşına kadar HSK gelişiminin kümülatif riskinin %87’yi bulacağı tahmin edilmektedir. Bunların %12’sinde sadece HBsAg pozitifliği persiste kalacak, %1 kadarı da hem HBsAg hem de HBeAg antijenleri için negatif olacaktır (102).

Siroz gelişen HBeAg serokonversiyonu olan hastalarda, serokonversiyonun 10 yıl daha geç geliştiği ve bu hastalarda serokonversiyon sonrasında daha sık hepatik alevlenmelerin olduğu bildirilmiştir (87). Serokonversiyon geciken, 40 yaşını aşan hastalarda serokonversiyon olduğunda daha yüksek derecede hepatik fibrozis görülür. Otuz yaşından önce serokonversiyon gelişen hastalarda fibrozisin ve HBV DNA düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (87,103).

Spontan HBeAg serokonversiyonu sonrası 10 yılı aşan bir süre izlenen KHB'li hastalarda, ALT düzeylerinin sürekli olarak normal seyretmesi ve HBV DNA düzeylerinin de $<5\log_{10}$ kopya/ml (20.000 IU/ml) kalması halinde inaktif KHB tanımı yapılmıştır (104). Serokonversiyonun gerçekleşmesinden sonra HBV DNA'sı stabil kalan veya yükselenler hepatositoliz ve hepatik dekompanseasyon gelişimi için risk altındadırlar ve bunlarda tedavi gerekli hale gelmiştir (61).

Spontan HBeAg serokonversiyonundan sonra, taşıyıcıların %67-80'inde HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, ALT düzeyleri normaldir, biyopside karaciğerde nekroinflamasyon yoktur veya minimaldir (2). Tedavi ile HBeAg serokonversiyonu sağlanan hastaların karaciğer biyopsilerinde fibroziste azalma, daha düşük sıklıkta siroz ve HSK bildirilmiştir. HBsAg kaybı/serokonversiyonu da HBeAg serokonversiyonu olan hastalarda daha sık gerçekleşir (71).

2.7. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN HBeAg SEROKONVERSİYON VE REVERSİYONUNA ETKİLERİ:

Antiviral tedavilerin, HBeAg serokonversiyon ve hastalığın remisyon oranlarını arttırdığını bildiren çok sayıda çalışma vardır, ancak tedaviler arasında farklılıklar ve tedavi kesiminden sonraki izlem süreleri arasında da belirgin farklılıklar vardır. HBeAg kaybı, HBV DNA replikasyonunu baskılayabilen immunmodulatuvar etkinin artışı ile birlikte ortaya çıkar. Tedavi öncesi yüksek ALT ve düşük HBV DNA düzeyleri, İFN ve NA tedavileri HBeAg yanıtlarında artışa neden olan bağımsız faktörlerdir (105).

İFN'nun plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; İFN alanların %42'sinde plasebo grubunun ise %24'ünde serokonversiyon elde edilmiştir (106). Onbeş yılı bulan bir izlem çalışmasında, İFN- α alanlarda kümülatif olarak HBeAg serokonversiyonunda daha yüksek oranlar, siroz ve HSK'de daha düşük oranlar saptanmıştır (88). İFN alanlarda HBsAg kaybı da daha yüksek oranda (%3'e karşın %0,4) olmuştur (88). İFN tedavisi alanlarda HBeAg serokonversiyonu ve genotip B'nin prognozunu iyi olabileceğini gösteren bağımsız değişkenler olduğu bildirilmektedir (88). Konvansiyonel İFN tedavisi tamamlanmasından sonraki 5 yılda kümülatif HBeAg serokonversiyon oranı %56'ya ulaşır, bu hastaların kümülatif olarak %12'sinde HBsAg seroklirensi de gerçekleşmiştir. Tedavi almayanlarda

ise 5 yılda kümülatif HBeAg serokonversiyon oranı %28’de kalmış ve bu hastaların tümü HBsAg pozitifliğini korumuştur. Ayrıca bu çalışmada HBeAg klirensinin sağkalım açısından en önemli faktör olduğu da saptanmıştır (107). İFN ile elde edilen HBeAg serokonversiyonunun, KHB’li hastaların 4-8 yıllık izleminden sonra %80-90’ında devam ettiği bildirilmiştir (108).

HBeAg serokonversiyon oranları 48 haftalık peg-İFN tedavisinden sonra %27’dir (59,109,110). Peg-İFN- α tedavisinin 24. haftasında %32, 48 hafta sonra %48 oranında HBeAg serokonversiyon oranları bildiren çalışmalar da vardır (68,111-113). HBeAg(+) hastalarda elde edilen serokonversiyonun %80-90’ı tedavinin kesilmesinden sonrada devam eder (114). Peg-İFN tedavisinin 12. haftasında HBsAg kantitatif düzeyinin <1500 IU/ml ve 24. haftasında HBeAg kantitatif düzeyinin <10 IU/ml olması HBeAg serokonversiyonu için iyi bir gösterge olduğu da bildirilmiştir (115).

Daha önce tedavi almamış, 3 yıl NA tedavisi alan ve HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda, ALT ve HBV DNA düzeyleri dikkate alındığında 2 tip yanıtın geliştiği görülmüştür; ALT ve HBV DNA düzeylerinde hızlı azalmanın olduğu grup (Tip I), ALT düzeylerinin yüksek kaldığı ve HBV DNA’sının yavaş azaldığı grup (Tip II). NA tedavisi ile Tip II seyir gösteren hastalarda serokonversiyon oranları %68 olarak bildirilmiştir (105). Konsolidasyon tedavisinden sonra, Tip II serokonversiyon olan hastalarda HBsAg reversiyon oranı (%23) Tip I serokonversiyon gelişenlerden daha düşük (%50) bulunmuştur (105). Bu nedenle hızlı HBV supresyonu ve ALT normalizasyonu sağlanmış olsa bile konsolidasyon tedavi süresi uzun tutulmalıdır.

Bir yıllık NA tedavilerinden sonra HBeAg serokonversiyon oranı %18-23 saptanmış, oral tedaviler arasında fark bildirilmemiştir (59,109,110). NA tedavilerinde 24.haftada HBV DNA düzeyi serokonversiyon için prediktif bir faktördür (115,116). Lamivudin ile tedavi edilen genotip C ile enfekte HBeAg(+) hastalarda kümülatif relaps oranları tedaviden 1 yıl sonra %37,5 ve 2 yıl sonra %49,2 bildirilmiş; relapsların çoğunda ALT düzeylerinde yükselme (%94), HBeAg’ninin yeniden ortaya çıkışı (%81) ile birlikte olduğu gösterilmiştir (117). Lamivudin tedavisinin 1-2 yıl kullanımından sonra serokonversiyon oranları %15-30 olarak saptanmış, ancak serokonversiyonun devamlılığı uzun izlemlerde düşük bulunmuştur (118). Tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra sonra relaps oranı %37,5-42, 3 yıl sonra ise %54 olduğu bildirilmiştir (76,118). Lamivudin ile

HBeAg serokonversiyonu olan hastalarda, tedavinin kesilmesinden sonra serokonversiyonun devam etmesine rağmen yüksek sıklıkta HBV DNA reboundu bildirilmiştir (118). Konsolidasyon tedavisinin süresinin uzatılması ile viral baskılanmanın sürdüğü, hepatit alevlenmelerinin daha az sıklıkta olduğu ve ilaca-dirençin düşük olduğu gözlenmiştir. Altı ay lamivudin tedavisinden sonra HBV DNA düzeyleri 1×10^3 kopya/ml üzerinde bulunan hastalarda YMDD-direnç mutasyonlarının ortaya çıkma olasılığı %63 olarak saptanmıştır (119). Lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda bile, serokonversiyondan sonra 4-6 aydan daha kısa süre tedaviye devam edildiğinde HBeAg reversiyonu ile birlikte veya olmaksızın hepatik alevlenmeler meydana gelebilir (61). Bu nedenle lamivudin tedavisine uzun süre devam etmek gerekir. Diğer taraftan, 6-9 aylık lamivudin tedavisinden sonra ilaca-dirençli mutasyonlar (YMDD mutantları) ortaya çıkmaya başlar. Lamivudin tedavisine devam ederken ortaya çıkan hepatik alevlenmeler mutant-HBV vireminin artışına bağlıdır (61). Ek olarak, bu hepatik alevlenmelerde dekompanseasyon olasılığı HBV'nin doğal seyrinde görülenden daha yüksektir (61).

Bir yıllık NA tedavileri ile karşılaştırıldığında, peg-İFN tedavisi ile daha yüksek HBeAg serokonversiyon oranları elde edilmiştir (68,77,95,120,121). Hastaların çoğunluğu genotip-B ve -C'den oluşan Asyalı hastalarla yapılan çalışmalarda, HBeAg serokonversiyon oranlarının, peg-İFN tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 6. ayda %33'e, 12.ayda %48'e yükseldiği bildirilmiştir (95,111,122). Bunun tersine, Lamivudin tedavisinden 1 yıl sonra HBeAg serokonversiyonu genellikle devam etmez (123). Bu durum Lamivudinün viral replikasyonu tamamen baskılayamamasından ve ilaca-dirençli viral mutantların seleksiyonundan kaynaklanabilir. Uzun süreli NA kullanılması ile ilaç-direnç riskinin artması, bu ilaçların kullanımını kısıtlar. Yeni NA'ların (entekavir, telbivudin, tenofovir) HBV DNA düzeylerini düşürmede daha etkili olduğu gösterilmiş, ancak 1 yıllık tedavi sonrası HBeAg serokonversiyon oranlarında artış olmamıştır (79,120,121). Daha uzun süreli kullanımda ise zamanla birlikte HBeAg serokonversiyon oranı artmıştır (95,124-131).

Lamivudin ve adefovir ile HBeAg serokonversiyon oranları belirgin düşük (%12-16) bildirilmekle birlikte başlangıç ALT değerleri >5 kat (NÜS) olan hastalarda ise bu oranın daha yüksek ($>50\%$) bildirilmektedir (132). Entekavir, telbivudin ve tenofovir ile

yapılan çalışmalarda daha yüksek (%20-25) HBeAg serokonversiyon oranları bildirilmiştir (79,116,120,128,133). Naiv-HBeAg(+) hastalarda adefovir ile 5 yılda kümülatif olarak %48 HBeAg serokonversiyonu elde edilmiştir (124). İki yıllık tedavi süresinde kümülatif serokonversiyon oranları karşılaştırıldığında entekavir ile %31, lamivudin ile %26 bulunmakla beraber istatistiksel fark saptanmamıştır (125). Beş yıllık entekavir tedavisinden sonra, hastalarda ek olarak %23 oranında serokonversiyon gelişmiştir (95). Kırksekiz haftalık tedavi süresi sonrası yapılan karşılaştırmada, tenofovir ile %21 adefovir ile de %18 HBeAg serokonversiyonu elde edilmiştir (79). Tenofovir ile yapılan 2 yıllık tedavi sonunda %26 HBeAg serokonversiyonu elde edilmiş, ancak tedavi 3 yıla tamamlandığında bu oranda değişiklik olmamıştır (126).

Adefovir ile 48 haftalık tedaviden sonra HBeAg serokonversiyon oranı %12'dir, 80 haftalık tedaviden sonra serokonversiyon olanlarda 40 haftalık konsolidasyon tedavisinin bitiminden 1 yıl sonra relaps oranı %8 bulunmuştur (77,118). İFN- α ile sağlanan HBeAg serokonversiyon oranının lamivudin ve adefovir ile elde edilenden daha yüksek olduğu ve ayrıca daha fazla hastada serokonversiyonun >1 yıl sürdüğü bildirilmiştir (71). Entekavir ile 2 yıllık tedavi ile elde edilen HBeAg serokonversiyon oranları 48 haftalık peg-İFN tedavisinin bitiminden sonraki 24 haftada ulaşılan oranlar karşılaştırılabilir bulunmuştur (38,39,85). Entekavir ile 48 haftalık tedaviden sonra HBeAg serokonversiyon oranı %21'dir. Tedavinin ikinci yılında ek olarak %11 daha serokonversiyon gelişmiştir. 48 hafta tedavi alanlarda, izleyen yılda %70'inde serokonversiyon korunmuştur (118,120).

Antiviral tedavi alan hastalarda, 24. haftada tam bir HBV DNA baskılanması (<60 IU/ml) varsa aynı tedavinin devamı önerilir. Antiviral tedaviye kısmi bir yanıt varsa (60-2000 IU/ml), kullanılan ilacın dirence-genetik barieri düşük ise farklı bir direnç profilinde bir ilaç tedaviye eklenmelidir, dirence-genetik barieri yüksek bir ilaç almakta ise 48 hafta sonuna dek aynı tedaviye devam edilmelidir. HBV DNA'sı >2000 IU/ml ise daha potent bir ilaç tedaviye eklenmelidir (119). İlaça-dirençli mutasyonların ortaya çıkışının yüksek insidanda olması nedeniyle, lamivudin ve telbivudin KHB tedavisinde ilk seçilecek ilaçlardan olmamalıdır. HBeAg(+) KHB'de en etkin NA tedavi ajanları tenofovir ve entekavir'dir (108). HBeAg serokonversiyonu 30 yaşından önce gerçekleşen hastalar içinde, serokonversiyon NA ile elde edilenlerde spontan serokonversiyon olanlara göre

HBeAg reversiyon ve HBV reaktivasyon riski daha yüksektir (53). NA tedavisi sonlandırılan hastalarda serokonversiyonun devamlılığı izlenmelidir.

2.8. HBeAg SEROKONVERSİYONUNUN SÜREKLİLİĞİ:

Tedavinin sonlandırılmasından sonra HBeAg serokonversiyonunun devamlılığı kronik dönem komplikasyonlarının önlenmesi için çok önemlidir. Spontan HBeAg serokonversiyonundan sonra, serokonversiyon gelişenlerin %20-40'ında HBV reaktivasyonu görülebilir (53,54), bu hastalar siroz ve HSK gelişimi için risk altındadırlar. Hastalarda, ≤ 40 yaş olmanın, elde edilen virolojik ve biyokimyasal yanıtların sürdürülebilmesi için bağımsız ve önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (134,135). HBeAg serokonversiyonu elde edilen ≤ 40 yaş hastalarda 15 aydan daha uzun konsolidasyon tedavisinin yapılmasının virolojik yanıtların sürdürülmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (134). HBeAg serokonversiyonundan sonra NA tedavisi sonlandırılan hastalarda; ≤ 37 yaş, başlangıç ALT değeri >80 U/L, konsolidasyon tedavisi >11 ay olması kümülatif relaps oranını önemli derecede düşürmüştür. HBeAg serokonversiyonundan sonra 12 aylık konsolidasyon tedavisinin HBeAg(+) KHB hastalarında rekürrensleri önlemede önemli olduğu sonucuna varılmıştır (136). HBeAg serokonversiyonunun devamlılığının yaşla ilişkili olduğu, <40 yaş hastalarda hepatit relapslarının daha az görüldüğü bildirilmektedir (58,135,136). Bu nedenle >40 yaş üstü serokonversiyon gerçekleşen hastalarda konsolidasyon tedavi süresi daha uzun tutulabilir. İFN- α tedavisi alan HBeAg(+) hastalarda, elde edilen serokonversiyon oranları ve serokonversiyonun devamlılığı genotip-A ve -B'de genotip-C ve -D'den daha yüksektir (19). İFN- α ile elde edilen HBeAg seroklirensinin 4-8 yıllık izlemden sonra %80-90'ında devam ettiği bildirilmekle beraber bu hastaların çoğunda PCR ile HBV DNA düzeylerinin saptanabilir düzeylerde kaldığı gösterilmiştir (2).

HBeAg pozitifliğinin yeniden ortaya çıkışı (HBeAg reversiyonu), virolojik rebound, ALT yükselmesi ve klinik karaciğer hastalığının alevlenmesi ile birliktedir (54). HBeAg reversiyonu NA tedavisi alan hastalarda İFN/peg-İFN alanlara göre daha sık bildirilmektedir. Lamivudin alan KHB hastalarında 2 yıl tedavi sonunda kümülatif HBeAg reversiyon oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmiş, bu hastaların çoğunluğunun HBV genotip C ile enfekte olduğu görülmüştür (123,137). Peg-İFN ile tedavi edilenlerde HBeAg

reversiyon oranı NA alanlardan daha düşüktür. Lamivudin veya İFN tedavisi ile 24 haftayı aşan bir sürede HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda, 3 yıllık kümülatif HBeAg reversiyon oranı lamivudin ile %54, İFN ile %32 bulunmuş, ancak lamivudin tedavisi alan hastaların çoğunluğunun genotip C ile enfekte olduğu görülmüştür (71,135). Tedavi sonrası relapsta başlangıç HBV DNA düzeyleri ve konsolidasyon tedavi süresinin kısalığı lamivudin için bağımsız risk faktörleridir. Ayrıca serokonversiyon anındaki HBV DNA düzeyleri de antijen reversiyonu için bir risk göstergesi olabilir (71). Lamivudin ile serokonversiyon sağlanan ve 6-12 ay konsolidasyon tedavisinden sonra tedavisi sonlandırılan hastalarda, 2.yıl reversiyon oranları tedaviyi sonlandırma anındaki HBV DNA düzeyi 200 kopya/ml altında olanlarda (%37), 10^3 kopya/ml üstünde olanlara (%73) göre daha düşük bulunmuştur (137). Bu nedenle tedaviyi sonlandırma anındaki serum HBV DNA'sının saptanamayacak düzeylerde olması HBeAg serokonversiyonunun devamlılığı için önemli bir faktördür (71).

Yüksek serum HBV DNA ve düşük ALT düzeyleri HBeAg reversiyon oranını artırır. Ayrıca, tedavi altında HBeAg serokonversiyonu gerçekleştiğindeki HBV DNA düzeyleri ve konsolidasyon tedavisinin süresi HBeAg reversiyon riskini arttırabilir (137). Lamivudin ile HBeAg kaybı/serokonversiyonu gelişen ve ek olarak 6-12 ay konsolidasyon tedavisi alanlar içinde HBeAg reversiyon oranı tedavinin kesildiği andaki serum HBV DNA'sı saptanamayacak düzeylerde (<200 kopya/ml) (%37) olanlarda kopya sayısı $\geq 10^3$ olanlardan (%73) daha düşük bulunmuştur (137). Bu nedenle, tedaviyi sonlandırma anındaki PCR HBV DNA'sının saptanamayacak düzeylerde olması HBeAg serokonversiyonunun devamlılığını belirleyen önemli bir faktördür.

Entekavir ve telbivudin ile elde edilen deneyimler, 2 yılı bulan tedavilerde hastaların çoğunda serokonversiyonun elde edilebileceğini göstermiştir (125,127). Entekavir ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyi sonlandırdıktan 24 hafta sonra %70'inde HBeAg serokonversiyonu devam etmiştir (84). GLOBE çalışmasında, 1 yıldan daha uzun süre tedavi almış, HBeAg serokonversiyonu ile birlikte HBV DNA'sı $5 \log_{10}$ IU/ml düzeyinin altına düşürülerek tedavisi kesilen hastaların %80'inde, 24 hafta geçtikten sonra da HBeAg serokonversiyonu devam etmiştir (127). Entekavir tedavisinin sonlandırılmasından 96 hafta sonra hastaların %77'sinde HBeAg serokonversiyonunun devam ettiği bildirilmiştir (138).

Tedavi sonrası ALT yükselmelerinin 3 ana sebebi vardır; viral direnç veya replikasyonun tetiklediği karaciğerin aktif inflamasyonu, HBV'yi elimine etmek için aktif immun yanıtın olması ve HBV dışı (karaciğer yağlanması, fazla alkol alımı, ilaç kullanımı, hepatotoksinler) sebeplerdir (105). NA tedavisi alan HBeAg(+) KHB hastalarında, ALT düzeyleri 1 kat artmış ve HBV DNA'sı en azından 1 log azalmış hastaların %90'ında 9-12 ay sonra HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir (105).

HBeAg serokonversiyonundan sonra, hastaların çoğu inaktif taşıyıcı hale gelirler, bunların %4-20'sinde bir veya daha fazla sayıda aktif inflamasyonla beraber HBeAg reversiyonları görülür (2,100,105). HBeAg reversiyonu [HBeAg (+) KHB] ya da HBeAg üretimini azaltan/durduran pre-core veya BCP mutasyonlarına [HBeAg (-) KHB] bağlı olarak HBV reaktivasyonu ve aktif hepatit relapsı görülebilir (49,100). HBeAg serokonversiyonu sonrası yıllık hepatit relaps insidansı tahminen %2,2-3,3 kadardır (21,49), bu oran erkeklerde, genotip-C ile enfeksiyonda ve serokonversiyon >40yaş gelişenlerde daha yüksektir (21,58). HBeAg serokonversiyonunun ne zaman oluştuğu bilinmeyen "inaktif taşıyıcı" hastaların izleminde yıllık insidans %1,5 ve <30yaş hastalarda çok daha düşük (%0,9/yıl) bulunmuştur (20). HBeAg serokonversiyonunun erken oluşması veya HBeAg(+) fazının daha kısa süreli olması remisyonun devamlılık şansını arttıran faktörlerdir. Avrupalı hastalarda, hepatit relaps insidansı daha yüksek bulunmuştur; 4.yılın sonunda HBeAg(-) hepatitin kümülatif insidansı %24'dür (20). HBV DNA >2000 IU/ml ve normal ALT düzeyleri olan asemptomatik HBeAg(-) KHB'lerde hepatik alevlenmeler ve hastalığın progresyonu, HBeAg(+) benzer hastalarda olduğu gibi, gelişebilir (20,21,49,87).

2.9. HBeAg SEROKONVERSİYONU: TEDAVİNİN SON NOKTASI İÇİN KRİTİK DÖNEM

Kronik hepatit B hastalarında tedavide hedeflenen son nokta anti-HBs serokonversiyonu veya serokonversiyon olmaksızın sürekli HBsAg kaybının sağlanmasıdır. Ancak HBV tedavisinde kür diyebileceğimiz bu sonucu elde etmek oldukça zordur ve hastaların sadece %1-2/yıl oranında görülmektedir. Bunun nedenleri: 1) Virüs karaciğer hücrelerinde çift-sarmal DNA (cccDNA) biçimde uzun yıllar persiste kalır, 2) Virüs replikasyon için revers-transkriptaz kullanarak genomuna ait parçaları insan-konak karaciğer hücresinin DNA'sına entegre eder, bu ise karaciğer hücresini karsinojenik

transformasyon için daha duyarlı hale getirir. Bu nedenlerle HBeAg(+) KHB hastalarında HBeAg serokonversiyonunun devamlılığının ve saptanamayan HBV DNA düzeylerinin sağlanması birincil hedef olarak kabul edilmektedir (42,139). HBeAg serokonversiyonunun gelişme zamanı hastalığın seyrinde önemli bir aşamadır, serokonversiyonun gecikmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (81). Tedaviler ile hedeflenen amaç HBeAg serokonversiyonu ve sonrası 6 ay veya daha fazla ara ile 2 kez bakılan serum HBV DNA'sının saptanamayacak düzeylere indirilmesidir (64,140). Bu hastaların %70-90'ında sürekli klinik remisyon sağlanır ve bazılarında da HBsAg seroklirensi sağlanabilir. Bu nedenlerle HBeAg serokonversiyonu önemli bir tedavi aşamasıdır, bu hastalarda tedavinin sonlandırılması kararını verdirebilir ve böylece sağlık giderlerinde azalma ile birlikte yaşam kalitesinde düzelme de sağlanabilir (141).

Güncel HBV tedavi kılavuzlarında NA tedavisini sonlandırmanın opsiyonel olduğu bildirilmekte, HBeAg(+) hastalarda HBeAg serokonversiyonundan ve ek olarak 6-12 ay süren konsolidasyon tedavisinden sonra kesilebileceği önerilmektedir (42,60). Ancak HBeAg(+) KHB'de yüksek relaps oranları nedeniyle tedavinin daha ideal bir sonlanım noktası olan HBsAg klirensinin sağlanması veya virolojik yanıtın sürdürülebilmesi için daha uzun süreli tedaviler gerekebilir (117,142). NA tedavileri için optimum süre hala belirlenememiştir. Virolojik yanıtın sürdürülmesi (HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'sının saptanamaması) tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir hedeftir.

HBeAg(+) KHB hastalarında, antiviral tedavinin ilk yılında %20 serokonversiyon elde edilir ve tedavi süresinin uzatılması ile bu oran artar. Serokonversiyondan sonra konsolidasyon tedavisinin süresi, hastanın yaşı ve tedavi sonundaki HBV DNA düzeylerine bağlı olarak %50-90'ında serokonversiyon devam eder (119). Antiviral tedaviler sırasında, en erken ve en uygun tedavi yanıtı serum HBV DNA'nın azalması veya virolojik yanıtın oluşmasıdır, ayrıca HBV DNA'sındaki düşüş histolojik düzelmeyi de yansıtır. HBeAg(+) KHB'lilerin NA'ları ile tedavi sonunda HBV DNA düzeyleri ile histolojik dereceleme arasında önemli bir korelasyon vardır. Serum HBV DNA'sındaki 1 log₁₀ azalmanın histolojik derecelemede 2 puan azalmaya karşılık geldiği ve bunun da histolojik yanıt anlamına geldiği bildirilmiştir (119). Tedavi ile HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen ancak HBV DNA'sında tam bir baskılanma elde edilen hastalarda, ALT düzeylerinin normal seyretmesi ve HBV DNA baskılanmasının devamı, HBeAg(-)

KHB'lilerde olduğu gibi, hem başarılı bir tedavinin hem de antiviral direncin olmadığını göstergeleridir (119).

Serokonversiyon gelişen bütün hastalara konsolidasyon tedavisi gereklidir ve 6-12 ayı aşan bir süre uygulanmalıdır. Daha uzun konsolidasyon tedavi süreleri KHB hastalarında relaps riskini düşürmektedir (135,143). HBsAg klirensi olmayan hastalarda, dekompanasyon veya relaps öyküsü olanlarda, immünyetmezliği olanlarda, HBV genotip C veya D ile enfekte olanlarda konsolidasyon tedavisi 1 yıldan daha uzun süreli olmalıdır. Konsolidasyon tedavisinin tamamlanmasından sonra, relaps riski için değerlendirilmeli ve ilk 18 ayda her 1-3 ay, sonrasında da 6 ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri ile izlenmelidirler (95). Genotip B ve hasta yaşının HBeAg serokonversiyonunun devamı için önemli bağımsız faktörler olduğu, genotip C'li hastalarda da relapsın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135). Lamivudin tedavisinden 12 ay sonra relaps için en önemli faktörün genotip-C olduğu, >40 yaş hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra 12 ayı aşan sürelerdeki konsolidasyon tedavisinin relapsı düşürdüğü gösterilmiştir (143). Güncel tedavi kılavuzlarında HBeAg(+) KHB hastalarında, HBV DNA kaybı ile birlikte HBeAg serokonversiyonu gelişenlerde NA tedavisinin sonlandırılması önerilir. HBeAg(-) KHB hastalarında, aktif HBV DNA replikasyonu ($>4 \log_{10}$ IU/ml) olanlarda, siroz ve dekompanse karaciğer hastalarında tedaviye devam edilir (42,59,97).

Nükleozid analogları arasında olduğu gibi, İFN/peg-İFN ile NA'ları arasında HBeAg serokonversiyon oluşturabilme yeteneği ve tedavinin kesilmesinden sonra HBeAg reversiyon riski açısından farklılıklar vardır. Elde edilen yanıtın süresi, HBsAg seroklirensi, farklı antiviral tedavilerin uzun süreli klinik faydaları, tedavisiz kalınan süreyi ve relapsı etkileyen viral ve tedavi ile ilgili faktörleri karşılaştıran çalışmalara gereksinim vardır.

2.10. KRONİK HEPATİT B'DE RUTİN İZLEM:

Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konulduğunda karaciğer enzimleri, tam kan sayımı ve HBV DNA'sı çalışılarak HBV'nin bulunduğu faz saptanmalıdır. Enfeksiyon yaşam boyu ve düzenli aralarla, genelde 6 ay, izlenmelidirler. İmmun-aktif fazdaki hastalar daha sık izlenmeli, birkaç yılda inaktif faza girmeleri ile birlikte izleme yıllık olarak devam edilmelidir. Altı ay aralarla karaciğer fonksiyonları, yılda bir kez olarak da trombosit sayıları izlenmelidir. Trombosit sayısının $150.000/mm^3$ 'ün altına inmesi ilerlemiş fibrozisi

gösterebilir. ALT düzeyleri yükseldiğinde HBV DNA düzeyine bakılmalı, ALT normale indiğinde de periyodik olarak bakılmaya devam edilmelidir. Ultrasonografi ile karaciğer (dansite artışı, nodüller, splenomegali, varisler ve asit) ve portal akım (Doppler ile ters kan akımı) değerlendirilmelidir. İlerlemiş fibrozis ve karaciğerin azalmış sentez işlevini gösteren laboratuvar testleri olan (trombositopeni [$<150.000/mm^3$], albümin düşüklüğü, total/direkt bilirubin yüksekliği) hastalarda, koagülopati varsa protrombin zamanı/INR bakılmalıdır. Bu testler klinisyenin karaciğer yetmezliğini, HSK veya karaciğere bağlı ölümleri önlemek için antiviral tedaviye başlamasını sağlayabilir (Tablo 7) (2,15).

Tablo 7: Kronik Hepatit B Hastalarının Değerlendirilmesi*

<p><u>Başlangıç değerlendirmesi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Öykü ve Fizik muayene • Karaciğer hastalığı, Hepatoselüler kanser için aile öyküsü • Karaciğeri değerlendirmeye yönelik testler; tam kan sayımı (trombositler dahil), karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı • HBV replikasyon testleri; HBeAg/anti-HBe, HBV DNA • Viral ko-enfeksiyonlar için testler; anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV • Hepatoselüler kanser taraması; α-Fetoprotein ve yüksek riskli hastalarda ek olarak ultrasonografi • Kronik Hepatit tanısından sonra karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.
<p><u>Tedavi Düşünülmeven Hastaların İzlemi</u> (HBeAg(+), HBV DNA > 20.000 IU/ml ve normal ALT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT 3-6 ay aralarla (ALT yüksekliği var ise daha sık) • ALT düzeyleri NÜS'nin 1-2 katı arasında ise 1-3 ayda bir ALT düzeyleri kontrol edilir. >40 yaş, ALT değerleri sınır veya hafif yüksek seyredenlerde karaciğer biyopsisi düşünülmeli ve biyopside orta/ağır derecede inflamasyon veya belirgin fibrozis var ise tedavi düşünülmelidir. • ALT değerleri 3-6 ay süresince >2 kat (NÜS), HBeAg(+) ve HBV DNA'sı >20.000 IU/ml olan hastalarda karaciğer biyopsisi ve tedavi düşünülmelidir. • Hepatoselüler kanser taraması, uygun gruplarda, yapılmalı
<p><u>İnaktif HBsAg Taşıyıcıları</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bir yıl boyunca 3 ayda bir ALT bakılmalı, normal seyrediyorsa sonrasında 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. • ALT $>1-2$kat (NÜS) ise serum HBV DNA düzeyleri kontrol edilmeli ve diğer karaciğer hastalıkları dışlanmalıdır. ALT düzeyleri sınır/hafif yüksek seyrediyorsa veya HBV DNA'sı persistan olarak >20.000 IU/ml seyrediyorsa karaciğer biyopsisi düşünülmeli ve biyopside orta/ağır derecede inflamasyon veya belirgin fibrozis var ise tedavi düşünülmelidir. • Hepatoselüler kanser taraması, uygun gruplarda, yapılmalıdır.

* 2 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

Serum HBV DNA düzeylerini yorumlamadaki temel sorun, KHB hastalarında tedavi endikasyonu ve yanıtları tanımlamada kullanılacak sınır/eşik değerin hala belli olmamasıdır. Düşük düzeydeki HBV DNA düzeyleri progresif karaciğer hastalığını ve viral klirensi göstermeyebilir, akut HBV enfeksiyonunun serolojik iyileşmesini gösteren hastalarda bile HBV DNA'sı persiste kalabilir (2). KHB tanı kriteri olarak 20.000 IU/ml ($>10^5$ kopya/ml) değeri seçilmiş olmakla birlikte düşük HBV DNA düzeyleri olan hastalarda da KHB, siroz ve HSK saptanmıştır (2). Ayrıca HBV DNA'sı seri olarak izlenen bazı KHB hastalarında, HBV DNA düzeylerinin negatif ile >20.000 IU/ml olacak şekilde geniş dalgalanmalar gösterebileceği de bildirilmiştir (2). Bu nedenlerle hastalarda prognozu ve tedavi gereksinimini saptamak için tek bir sınır değeri kullanmaktansa HBV DNA düzeylerini seri olarak izlemek daha önemlidir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, HBeAg(+) KHB tanısı alan ve Ocak 2003-Aralık 2013 tarihleri arasında izlenen hastalar değerlendirilmiştir. HBeAg pozitif KHB tanısı AASLD Hepatit B Kılavuzu, EASL Hepatit B Kılavuzu ve Viral Hepatit Savaşım Derneği kriterleri esas alınarak konuldu (2,42,66,144). Bu kriterler:

- 1) Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
- 2) HBeAg(+)
- 3) HBV DNA düzeyinin >20.000 IU/ml olması
- 4) ALT düzeyinin aralıklı veya sürekli olarak normalin üst sınırının üstünde olması

Çalışmaya 18 yaşından büyük, HBeAg(+), tedavi alan ve almayan (immun-toleran fazda) hastalar dahil edildi. Ko-enfeksiyon (HIV, HCV, HDV), Hepatit B dışı karaciğer hastalığı olanlar ve dekompanse karaciğer hastaları çalışma dışı bırakıldı. Hastalar tedavisiz izlenenler, İFN tedavisi alanlar (NA tedavisine geçenler de bu grupta incelendi), NA tedavisi alanlar (aynı tedaviye devam edilenler ve başka bir NA tedavisine geçilenler biçiminde 2 ayrı grup) olarak gruplandırılmıştır. Çalışma retrospektif, arşiv ve dosya tarama şeklinde planlanmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, olası enfeksiyon yaşı ve enfeksiyon süresi, aile öyküsü, ameliyat, transfüzyon, diş tedavisi, alkol kullanım öyküleri, karaciğer histopatolojisi ve aldığı tedaviler kaydedildi. Demografik verilere ek olarak hastalarda başlangıç ve izlem süresince kayıt edilen değişkenler;

- HBV DNA düzeyleri (IU/ml) ve HBV DNA grupları (4 grup olarak; saptanamadı, <2000 IU/ml, 2000-20.000 IU/ml ve >20.000 IU/ml)
- AST ve ALT değerleri (3 değişken biçiminde; normal/anormal değer, sayısal değer, kat-artışları)
- Kalitatif olarak HBeAg, anti-HBe, HBsAg ve anti-HBs
- Altıncı ay ve sonraki izlemlerde virolojik yanıt, virolojik alevlenme, biyokimyasal yanıt, biyokimyasal alevlenme (Tablo 8), 6.ay ve sonraki kontrollerde HBV DNA'sının >2log₁₀ ve >1 log₁₀ düşmesi

- HBeAg serokonversiyonu, HBeAg serokonversiyon yaşı ve süresi, HBeAg reversiyonu ve HBeAg kaybı

Tablo 8: Metotta Kullanılan Değişken Tanımlamaları*

Virolojik yanıt**; İFN tedavisi alanlarda HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, NA tedavisi alanlarda HBV DNA'sının saptanamamasıdır.

Virolojik alevlenme; HBV DNA seviyesinin >1 log₁₀ artması.

Biyokimyasal yanıt; Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi.

Biyokimyasal/hepatik alevlenme; ALT düzeyinin normalin üst sınırının 10 katına ya da başlangıç değerinin 2 katına yükselmesidir.

* 40 numaralı kaynaktan alınmış, değiştirilerek kullanılmıştır.

**İFN tedavisi alanların tümünde NA tedavilerine geçilmiş ve NA tedavisi alırken virolojik yanıt değişkeni NA'lar için tanımlanmış hali kullanılmıştır. Tedavi almayan hastalar için de HBV DNA'sının <2000 IU/ml olması virolojik yanıt olarak kabul edilmiştir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 27.03.2014 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/958 sayılı Etik Kurulu toplantısında OMÜ TAEK 2014/563 karar nolu çalışmamızın etik açıdan bir sakıncası olmadığı ve yürütülebileceğine karar verildi.

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS 17, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerden sonra, serokonversiyon sonucunun (oluşup/oluşmaması) tek değişkenlerle analizi incelenmesi sırasında yerine göre Pearson Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri, çoklu değişkenlerin ortalama karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak serokonversiyon sonucunu öngörmedeki bağımsız göstergeleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi ve ek olarak istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin tahmini relatif riskleri (Odds oranı) verildi. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında (p<0,05) olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

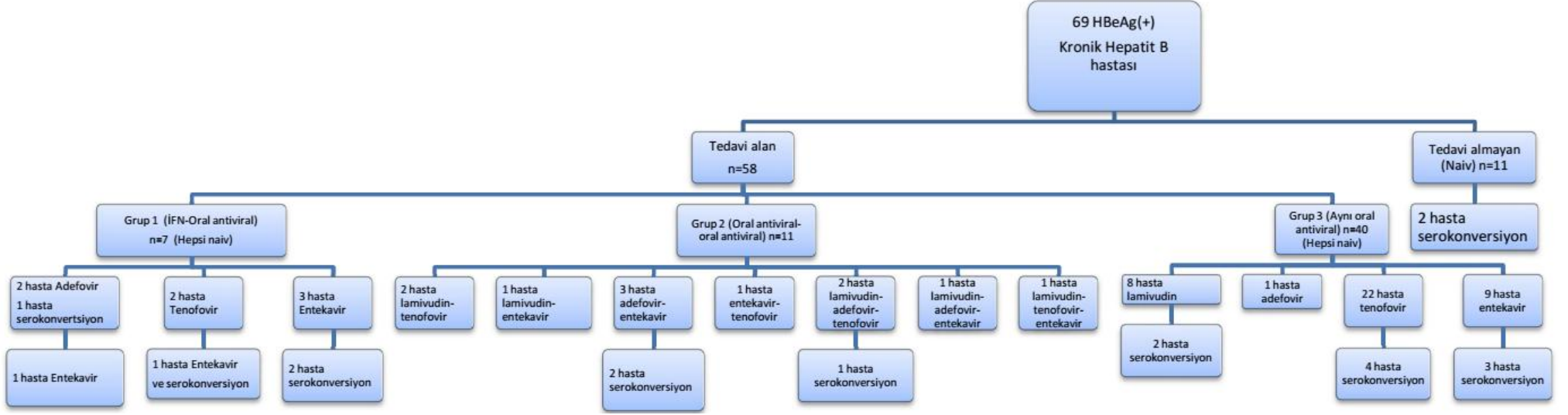
Ocak 2003 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve HBeAg(+) KHB tanısı alan 69 hastanın dosyaları ve kayıt sistemi, geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 34'ü (%49,3) erkek ve 35'i (%50,7) kadındır, Erkek/Kadın oranı 0,98'dir. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 35,9 yıldır ($\pm 12,7$; 19-77yaş aralığı). Tanı anındaki olası HBV'yi bulundurma süresi $8,1 \pm 4,6$ yıldır.

Hastaların olası bulaş yollarını saptamak için özgeçmişleri sorgulandığında, grubun %60,3'ünde ailede HBV öyküsü, hastalıktan önce %21'inde ameliyat, %59,7'sinde dış tedavisi öyküsü saptandı.

Hastaların başvuru anındaki HBV DNA düzeylerinin grupları; %2,9'unda (n=2) 2000-20.000 IU/ml ve %97,1'inde (n=67) >20.000 IU/ml'dir. Hastaların başlangıç biyokimya değerleri; AST $62,9 \pm 68,4$ U/L (ortanca 44, aralık 10-418) ve $2,14 \pm 1,8$ kat yüksek AST, ALT $114,5 \pm 135,7$ U/L (ortanca 71, aralık 7-805) ve $4 \pm 4,14$ kat yüksek ALT, %52,2'sinde (n=35) AST değerleri normal sınırlardadır (8-46 U/L), ALT değerleri normal (0-35 U/L) olan hasta oranı da %23,2'dir (n=16).

Altmışdokuz hastanın 52'sine (%76,5) perkütan karaciğer biyopsisi yapılmıştır; 2'sinde (%4,1) minimal kronik hepatit, 31'inde (%63,3) hafif kronik hepatit, 11'inde (%22,4) orta şiddette hepatit ve 5'inde (%10,2) ağır/şiddetli kronik hepatit saptanmıştır.

Hastaların tedavi gruplarına dağılımları (Şekil 3; Tablo 9); 11 hasta (%15,9) tedavisiz izlenmiştir (Naiv hastalar-grup), 7 hasta (%10,1) İFN kullanımını takiben NA tedavisi almış (İFN-oral antiviral grubu=Grup 1), 11 hasta (%15,9) NA tedavisi alırken başka bir NA tedavisine geçilmiştir (Oral antiviral-oral antiviral grubu=Grup 2) ve hastaların 40'ı (%58) aynı NA tedavisini almaya devam etmiştir (Aynı oral antiviral grubu=Grup 3).



Şekil 3: Çalışma Grubu Hastaların Dağılımları

Tablo 9: İzlemdaki Hasta Grupları

<ul style="list-style-type: none">• Naiv (Tedavisiz izlenen) grup (n=11)• Grup 1 (İFN-oral antiviral grubu; n=7); İFN tedavisini takiben 1 hasta önce adefovir sonra entekavir, 1 hasta adefovir, 1 hasta tenofovir, 1 hasta önce tenofovir sonra entekavir ve 3 hasta entekavir almıştır.• Grup 2 (Oral antiviral-oral antiviral grubu; n=11); 2 hasta lamivudin-tenofovir, 1 hasta lamivudin-entekavir, 3 hasta adefovir-entekavir, 1 hasta entekavir-tenofovir, 2 hasta lamivudin-adefovire-tenofovir, 1 hasta lamivudin-adefovire-entekavir ve 1 hastada lamivudin-tenofovir-entekavir almıştır.• Grup 3 (Aynı oral antiviral grubu; n=40); 8 hasta lamivudin, 1 hasta adefovir, 22 hasta tenofovir ve 9 hastada entekavir almıştır.

Hasta grubunun izlem süresi $3,6 \pm 2$ yıldır; tedavisiz izlenen-naiv hastalarda bu süre $2,9 \pm 1,3$ yıl (median 3 yıl), grup 1’de $4,8 \pm 1,5$ yıl (median 5 yıl), grup 2’de $6,5 \pm 1,9$ yıl (median 8 yıl) ve grup 3’de $2,8 \pm 1,4$ yıldır. İzlem süreleri istatistiksel olarak farklıdır ($p=0.000$). Grup 1 ve grup 2 izlem süreleri karşılaştırıldığında farklılık çıkmamıştır ($p=0,73$). Gruplar arasındaki farklılığı yaratan grup 1 ve grup 2’dir, diğer bir deyişle tedavi değişiklikleri yapılan hastaların izlem süreleri daha uzundur.

Hasta grubunun (n=69) 22’sinde (%32) seroklirens gelişmiş, bunların 18’inde (%26,1) anti-HBe serokonversiyonu ve 4’ünde (%5,8) HBeAg kaybı olmuştur. Hastaların 2’sinde (%2,9) de HBeAg reversiyonu oluşmuştur.

Hasta grubunda HBeAg(+) KHB ile birlikte olan diğer hastalıklara bakıldığında; 4 Diabetes Mellitus hastası (bunların 1’inde Hemofili A, 1’inde Kronik Lenfositik Lösemi de vardı), birer Juvenil İdiyopatik Artrit, Ankilozan spondilit, Hodgkin lenfoma ve Guatr hastası saptandı. Bu hastalardan, Diabetes Mellituslu 1 ve Guatr’lı 1 hastada serokonversiyon gerçekleşmiştir. Hastalığın progresyonunu etkileyen bir faktör olarak bildirilen alkol kullanımı hastalarımız arasında %3,2 olarak saptanmıştır.

Serokonversiyon gelişen hastaların 6’sında 6.ayda, 3’ünde 1.yılda, 2’sinde 2.yılda, 5’inde 3.yılda ve 2’sinde de 5.yılda gerçekleşmiştir. Tedavisiz izlenen ve serokonversiyon gelişen 2 hastanın birinde 1.yılda diğerinde de 2.yılda serokonversiyon oluşmuştur. Tedavi

ile serokonversiyon sağlanan 16 hastanın (%27,6); 4'ü Grup 1'de (İFN-oral antiviral), 3'ü Grup 2'de (oral antiviral-oral antiviral), 9 hasta da Grup 3'dedir (aynı oral antiviral). Bu hastaların %50'sinde (8/16) tedavinin ilk yılı bittiğinde serokonversiyon gerçekleşmiştir. Bunların 6'sında 6.ayda (2 hasta grup 2'de, 4 hasta grup 3'dedir) ve 2'sinde 1.yılda (2'side grup 3'dedir) serokonversiyon olmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Serokonversiyon Gelişen Hastaların İzlem Süresince HBe ve HBs Antijen-Antikor Sonuçları

Hasta (Grup)	HBeAg/anti-HBe HBsAg/anti-HBs						6-8 yıl
	6.ay	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	
1.hasta (Tedavi almayan)	+/- +/-	+/+ +/-	+/- +/-	+/+ +/-	+/+ +/-	+/+ +/-	
1.hasta (Tedavi almayan)	?	+/- +/-	+/+ +/-	+/+ +/-			
3.hasta (İFN-Antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	? +/-	+/+ +/-			
4.hasta (İFN-Antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	? +/-	+/- +/-	+/- +/-	-/+ +/-	
5.hasta (İFN-Antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	-/+ +/-			
6.hasta (İFN-Antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	-/+ +/+	-/+ +/-	
7.hasta (Antiviral-Antiviral)	-/+ +/-	-/+ +/-	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	6-7.yıllarda; -/+ +/-
8.hasta (Aynı antiviral)	-/+ +/-	-/+ +/-	-/+ +/-				
9.hasta (Aynı antiviral)	+/- +/-	+/+ +/-	+/+ +/-	+/+ +/-	-/+ +/-	-/+ +/-	-/+ +/-
10.hasta (Antiviral-Antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	+/+ +/-	+/- +/-	-/+ +/-	
11.hasta (Antiviral-Antiviral)	+/+ +/-	+/+ +/-	+/- +/-	-/+ +/-	? +/-	+/+ +/-	6-7.yıllarda; +/+ +/- 8.yılda; -/+ +/-
12.hasta (Aynı antiviral)	-/+ +/-	-/+ +/-					
13.hasta (Aynı antiviral)	+/+ +/-	-/+ +/-	-/+ -/-				
14.hasta (Aynı antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	+/+ +/-			
15.hasta (Aynı antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/+ +/-				
16.hasta (Aynı antiviral)	+/+ +/-	+/+ +/-					
17.hasta (Aynı antiviral)	+/- +/-	+/- +/-	+/- +/-	-/+ +/-			
18.hasta (Aynı antiviral)	+/- +/-	-/+ +/-	-/+ +/-				

* ? Bakılmamıştır.

Serokonversiyon olanlarla (n=18) olmayanlar (n=51) arasında ailede HBV enfeksiyon öyküsü (p=0,93), alkol kullanımı (p=0,36), transfüzyon (p=0,36), ameliyat (p=0,88), diş tedavisi (p=0,88) öyküleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serokonversiyon olanlar (7,42±4 yıl) ile olmayanlar (8,4±4,8 yıl) arasında HBV taşıma süreleri farklı bulunmamıştır (p=0,47).

Serokonversiyon gerçekleşenlerde; naiv gruptan 2 (%18,2), grup 1'den 4 (%57,1), grup 2'den 3 (%27,3) ve grup 3'den 9 (%22,5) hasta vardır, ancak gruplar arasında istatistiksel fark yoktur (p=0,25). Grup 3 içerisindeki hastalarda sağlanan serokonversiyon oranlarına bakıldığında (adefovir alan 1 hasta çıkarıldı); lamivudin alan 8 hastanın 2'sinde, tenofovir alan 22 hastanın 4'ünde ve entekavir alan 9 hastanın 3'ünde serokonversiyon oluşmuştur. Naiv grup ile grup 3 serokonversiyon karşılaştırılmasında (p=0,8) ve Grup 3 içindeki değerlendirmede (p=0,65) serokonversiyon oranları farklı bulunmamıştır.

Grup 3'de (lamivudin, tenofovir ve entekavir alanların) farklı tedavi alanlar arasında serokonversiyonun olduğu yaş [lamivudin (25,5±1,4); tenofovir (48,7±17,8); entekavir (53,2±29,8)] (p=0,49) ve serokonversiyon oluşma süreleri [lamivudin (6,3±3,9); tenofovir (6,7±4,2); entekavir (6,8±4,6)] (p=0,98) arasında farklılık bulunmamıştır.

Serokonversiyon olan grup ile olmayan grubun izlemlerdeki HBV DNA-gruplama değerleri incelendiğinde, 6.ay değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklıdır (p=0,013) (Tablo 11). Serokonversiyon için anlamlı grubu ortaya çıkarmak için grup değişiklikleri yapılarak yinelenen istatistiksel analizler sonucu; "Saptanamadı" grubu "<2000" grubu ile birleştirilip istatistik yinlendiğinde anlamlı bulundu (p=0,024), "Saptanamadı" ve "<2000" grupları çıkarılarak test yinlendiğinde anlamlı bulundu (p=0,009), ">20.000" grubu çıkarılarak yapıldığında anlamlı (p=0,005), gruplar "<2000" ve ">2000" olarak düzenlenip yinlendiğinde anlamlı bulunmamıştır (p=0,22), "2000-20.000" grubu çıkarılarak "<2.000" ve ">20.000" olarak gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=1). "<20.000" ve ">20.000" değerlendirmesi de anlamlı bulunmamıştır (p=0,22). Tedavinin 6.ayındaki PCR sonuçları gruplara göre değerlendirildiğinde anlamlılığı bulunan "2000-20.000" grubudur ve bu aralıkta serokonversiyon olan hasta yoktur (Tablo 11). Serokonversiyonun gerçekleşmesi açısından, tedavinin 6.ayında hastaların HBV DNA düzeylerinin <2000 olmasının

gerekliliğine ek olarak 2000-20.000 aralığında hasta bulunmamasının da anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 11: Tedavinin 6.ayında HBV DNA Sınıflandırmaları

HBeAg serokonversiyonu	Tedavinin 6.ayında HBV DNA aralıkları				Toplam
	Saptanamadı	<2000	2000-20.000	>20.000	
Olmadı	2	11	14	13	40
Oldu	4	4	0	8	16
Toplam	6	15	14	21	56

Tedavi alanlar içinde serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında, tedavinin 6.ayında HBV DNA'sı $>2\log_{10}$ düşen hasta oranları benzerdir ($p=0,6$). Tedavi grupları arasında 6.ay HBV DNA'sını $>2\log_{10}$ düşüren farklı tedavi grubu saptanmamıştır ($p=0,051$). Ancak p değeri anlamlılık derecesinin sınırında bulunmuştur. Grup 1 çıkarılarak tekrarlandığında; grup 2 (Oral antiviral-oral antiviral grubu) ile grup 3 (Aynı oral antiviral grubu) arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,086$). Grup 2 çıkarılarak istatistik tekrarlandığında ise grup 1 (İFN-oral antiviral grubu) ile grup 3 (Aynı oral antiviral grubu) arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,02$), farklılıkta grup 3 belirleyici olduğu görülmekle birlikte her iki gruptaki hasta sayısı belirgin farklı olduğu için dikkatli değerlendirilmelidir (Tablo 12).

Tablo 12: Tedavilerin 6.ayında Virolojik Yanıt Oranları

Gruplar	Tedavinin 6.ayında HBV DNA'sında $>2\log_{10}$ azalma		
	Yok	Var	Toplam
Grup 1 (İFN-oral antiviral grubu)	3	4	7
Grup 2 (Oral antiviral-oral antiviral grubu)	3	7	10
Grup 3 (Aynı oral antiviral grubu)	3	31	34
Toplam	9	42	51

Serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında HBV DNA'nın $>1 \log_{10}$ düşme oranları izlem süresince farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Tedavi gruplarında (grup 1, grup 2 ve grup 3) HBV DNA'nın $>1 \log_{10}$ düşme oranlarının kontrol dönemlerine göre

yapılan çoklu karşılaştırmalarında (Ki-kare); 6.ay (p=0,035), 1.yıl (p=0,000), 2.yıl (p=0,017) ve 5.yıl (p=0,025) oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, 3.yıl (p=0,82) ve 4.yıldaki (p=0,75) oranlarda ise istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 13). Kontrol dönemlerine göre anlamlı çıkan karşılaştırmaların, tedavi gruplarında ikili karşılaştırmalarla (Pearson Ki-kare) yapılan ek değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılığı oluşturanın grup 3 olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Tedavi Gruplarında Viral Yanıt Oranları

Kontroller (Yok/Var)	Tedavi Gruplarında HBV DNA'sında $>1 \log_{10}$ Düşme			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P*
6 ay	-	3/7	2/32	0,035
1 yıl	7/0	7/3	6/31	0,000
2 yıl	2/4	7/4	6/27	0,017
3 yıl	2/5	3/8	3/13	0,82
4 yıl	1/4	3/7	2/10	0,75
5 yıl	4/1	2/7	0/4	0,025

* P değeri 3 grubun çoklu karşılaştırılmasının (ki-kare) sonucudur.

Serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında, virolojik yanıtlar tedavinin izlemi süresince farklı bulunmamıştır. Tedaviler (İFN, lamivudin, adefovir, tenofovir, entekavir) arasında 6.ay virolojik yanıt oranı farklı değildir (p=0,85), tedavi grupları (grup 1, grup 2 ve grup 3) arasında 6.ay (p=0,52) ve 1.yıl (p=0,17) virolojik yanıt oranları da farklı değildir, ancak 3.yılda farklılık gözlenmiştir (p=0,012) ve farklılık grup 3'den kaynaklanmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14: Tedavi Gruplarında 3.yıl Virolojik Yanıtlar

Gruplar	3.yıl Virolojik Yanıt		
	Yok	Var	Toplam
Grup 1 (İFN-antiviral)	7	0	7
Grup 2 (Antiviral-antiviral)	8	3	11
Grup 3 (Aynı antiviral)	6	10	16
Toplam	21	13	34

HBeAg serokonversiyonunu öngörmemizi sağlayacak herhangi bir değişkenin varlığı lojistik regresyon testi ile analiz edildi. İzlemlerin 6.ayında HBV DNA'sının $>2\log_{10}$ düşmesi anlamlı bulundu ($p=0,037$) ve Odds oranı 8,84 olarak saptandı.

Serokonversiyon olan grup ile olmayan grup karşılaştırmalarında yukarıda verilenler dışındaki tüm değişkenler açısından farklılık bulunmadı (Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ameliyat, transfüzyon, alkol kullanımı, diş tedavisi, karaciğer histopatolojisi, HBV süreleri ve izlemler boyunca AST ve ALT değerleri, virolojik yanıt, virolojik alevlenme, biyokimyasal yanıt, biyokimyasal alevlenme, HBV DNA düzeyleri).

İki hastada (%2,9) HBeAg reversiyonu gelişmiştir; bunlardan biri adefovir tedavisi alırken 1.yılda HBeAg kaybı ve 2.yılda da HbeAg reversiyonu olmuştur, başlangıç PCR HBV DNA >20.000 IU/ml olan hasta 1. ve 2. yılda >2000 IU/ml olarak kalmıştır. Hastanın daha uzun süreli izlemi olmadığından seyri ile ilgili bilgi verilemedi. Diğeri, entekavir alan hasta 6.ayda HBeAg'i ve anti-HBe'si pozitif olmuş, 1.yılda anti-HBe ve 3.yılda da HBeAg'i kaybolmuş, 4.yılda HBeAg reversiyonu olmuş ve 5.yılda da HBeAg(+) olarak kalmış.

Dört hastada da (%5,8) HBeAg kaybı oluşmuştur; lamivudin alan 1 hastada 6.ayda serokonversiyon oluşmuş, 1.yılda anti-HBe kaybı olmuş, 2.yılda HBeAg reversiyonu, 3.yılda serokonversiyon ve 4.yılda da anti-HBe kaybolmuştur. Tenofovir alan bir hastada 4.yılda HBeAg kaybı oluşmuş, ancak hastanın daha sonra izlemi yoktur. Entekavir tedavisine daha sonra tenofovir eklenen bir hastada da 1.yılda HBeAg kaybı olmuş, 3.yılda tekrar ortaya çıkmış ve sonraki 2 yıllık izlemde de HBeAg(+) hasta olarak kalmıştır. Tenofovir alan diğer bir hastada 3.yılda HBeAg kaybı oluşmuş ve 4.yıl izleminde de HBeAg negatifliği devam etmiştir.

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonunun seyri sırasında, HBeAg'inin varlığı aktif karaciğer hastalığının bir göstergesidir. HBeAg(+) KHB'nin süresi değişken olup hastaların yaklaşık %65'inde HBV DNA replikasyonunda azalma, normal transaminaz düzeyleri, klinik remisyon ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin gerilemesi ile birlikte HBeAg serokonversiyonu gelişir ve bunu spontan HBsAg seroklirensi izleyebilir (49,100,145). Ancak fibrozis ve hepatik inflamasyonun gerilemesi için HBeAg serokonversiyonuna ek olarak, normal ALT değerleri ile birlikte HBV DNA düzeylerinin 10^4 kopya/ml'den daha düşük olması olarak tanımlanan, hastalık remisyonunun devamlı olması gerekmektedir (103). HBeAg serokonversiyonunun gelişmemesi veya geç ortaya çıkmasının siroz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (54,146).

Ülkemizde KHB enfeksiyonunun prevalansı en yüksek 40-59 yaşlar arasındadır ve hastalarının yaş ortalaması 35 ± 11 yıl'dır, hastaların %67'si erkek ve %33'ü kadındır. Bu hastaların %37'sinde HBeAg(+) ve %63'ünde anti-HBe(+) olarak bulunmuştur (34,36). HBV enfeksiyon seroprevalansı ülkemizde, erkeklerde %30,1 ve kadınlarda %18,2'dir. HBeAg(+) KHB'li yetişkin hastalar, genelde 30-40 yaşlarındaki, sıklıkla erkek bireylerdir. Bu hastalarda HBV DNA'sı 2×10^9 IU/ml gibi çok yüksek viral yüklerle birlikte değişen derecelerde ALT yükseklikleri ve histolojik aktivite vardır (17). HBeAg(+) KHB hastalarından oluşan grubumuzun cinsiyet dağılımında erkek ve kadınlar benzer oranlardadır; 34'ü (%49,3) erkek ve 35'i (%50,7) kadındır. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları $35,9 (\pm 12,7; \text{aralık } 19-77)$ yıl'dır, daha önce ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerdir (34,147). Hastaların enfekte oldukları yaşlara bakıldığında 11 (%16) hasta adolesan dönemde, 4 (%5,8) hasta adolesan öncesi çocukluk çağında enfekte oldukları görülmüştür. Hasta grubumuzda perinatal veya okul öncesi çocukluk çağında enfekte olan hasta yoktur.

Çalışmamızda serokonversiyon olanlarla olmayanlar arasında ailede HBV enfeksiyon öyküsü, alkol kullanımı, transfüzyon, ameliyat, diş tedavisi öyküleri açısından fark yoktur. Hastaların olası bulaş yollarına bakıldığında, grubun %60,3'ünde ailede HBV öyküsü, hastalıktan önce %21'inde ameliyat, %59,7'sinde diş tedavisi öyküsü saptandı. Kronik hepatit B'li hastalarda, hastalığın progresyonunu etkileyen faktörlerden alkol kullanımı eğer ağır derecede ise siroz riskini 6 kat, HSK riskini de 3 kat arttırmaktadır

(17). Hastalarımızın %3,2'sinde alkol kullanımı öyküsü vardır. Diabet'in de siroz riskini 5 kat, HSK riskini de 2,5 kat arttırdığı bildirilmiştir (17). Hasta grubunda; 4 Diabetes Mellitus hastası (bunların 1'inde Hemofili A, 1'inde Kronik Lenfositik Lösemi de vardı), birer Jüvenil İdiyopatik Artrit, Ankilozan spondilit, Hodgkin lenfoma ve Guatr hastası bulunuyordu. Bu hastalardan, Diabetes Mellitus'lu 1 ve Guatr'lı 1 hastada serokonversiyon gerçekleşti. KHB hastalarında, hastalığın progresyonunu etkileyebilen demografik faktörler ve ek hastalıkların etkilerini ortaya koymak için uzun izlem süreli daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

HBeAg(+) KHB hastalarında HBV DNA'nın sürekli baskılanması, ALT düzeylerinin normale dönmesi ve nekroinflamatuvar aktivitenin klinik remisyonunu, HBeAg serokonversiyonu izler (17,54). Bu hastalarda spontan HBeAg serokonversiyonunun yıllık insidansı %16,9 olarak bildirilmektedir (83,147). İzleme 20-34 yaşlarında alınan KHB'lilerin %23'ünde, 35-50 yaşlarında izleme alınan hastaların ise %17'sinde ilk 15 ayda spontan HBeAg serokonversiyonu oluşmuştur (83). Uzun izlem çalışmalarında HBeAg klirens oranları tanıdan sonraki 5 yıl içinde %50 iken 10 yıl içinde %70'i bulmuştur (84). Hasta grubumuzda, 18 hastada (%26,1) serokonversiyon sağlanmış, bunlardan 2'sinde (%11,1) spontan serokonversiyon oluşmuştur. Spontan serokonversiyon olanlardan biri enfekte olduktan 7 yıl sonra serokonversiyon olan 39 yaşında yetişkin bir hasta, diğeri adolesan öncesi çocuklukta enfekte olan ve 14 yıl sonra serokonversiyon olan 24 yaşındaki başka bir hastadır. İkinci hastada her ne kadar serokonversiyonun oluştuğu yaş diğeri hastadan genç olsa da hastalık serokonversiyon oluşumuna kadar geçen süre belirgin uzundur. HBeAg serokonversiyonunun erken oluşması veya HBeAg(+) fazının daha kısa süreli olması remisyonun devamlılık şansını arttıran faktörlerdir (20). İlk hasta izleminin 1.yılında anti-HBe pozitifliği oluşmuş, 2.yılda antikor kaybı 3.yılda anti-HBe pozitifliği oluştuğundan sonraki 2 yıl izleminde de serokonversiyon devam etmiştir. İkinci hastada izlemin 2.yılında serokonversiyon oluşmuş ve sonraki 1 yılda da serokonversiyonu korumuştur. Spontan serokonversiyon gelişen hastalarda sonuçlar, özellikle 1-5 yıl gibi kısa dönem prognozları, serokonversiyon oluşmayan ve uzun süre izlenen HBeAg(+) hastalardan daha iyidir. Spontan HBeAg serokonversiyonundan sonra median izlem süresi 9 yıl olan bir çalışmada, hastaların %7,8'inde siroz (%0,9/yıl) ve %2,2'sinde (%0,2/yıl) HSK geliştiği saptanmıştır (54). Ancak, bu sonuçlar devam eden remisyonla rağmen subklinik hepatit epizodlarının da olabileceğini düşündürmektedir.

HBeAg serokonversiyonundan önce tipik olarak ALT yükselmesi ile birlikte HBV DNA düzeylerinin düşüşü HBV'e karşı endojen hücrel T-lenfosit aracılı yanıtın arttığı/belirginleştiğini gösterir ve HBV'nin immun klirensini temsil eder. Hastalığın doğal seyirinde, spontan HBeAg serokonversiyon oranlarını arttırdığı saptanan faktörler; ileri yaş, yüksek ALT düzeyleri, HBV genotip-B (C'ye karşın) ve genotip A (D'ye karşın) ve Asya dışı etnik kökenden olmaktır (60,84,148). KHB hastalarının izleminde rutin genotiplendirme yapılmamaktadır, diğer taraftan ülkemizde genotip-D'nin ağırlıklı olarak bulunduğu bilinmektedir. Spontan serokonversiyon gelişen 2 hastadan biri <30yaş (24 yaş) diğeri >30yaş (39 yaş) idi. Spontan serokonversiyon gelişen hastalardan birinde anti-HBe'nin ilk ortaya çıkışında ALT 3,5 kat artmış iken sonraki anti-HBe pozitifliği oluşunda normal sınırlarda kalmıştır, HBV DNA'sı izlem süresince dalgalanmalarla >20.000 IU/ml düzeyinde seyretmiştir. Diğer hastada da ALT anti-HBe ortaya çıkışında normal sınırlarda kalmış, HBV DNA düzeyi izlem süresince dalgalanmalarla >20.000 IU/ml seyretmiştir. HBeAg serokonversiyonunun, serum ALT düzeylerinde geçici artış ve serum HBV DNA düzeylerinde azalma ile birlikte veya öncesinde gerçekleştiği bilinmekle birlikte spontan HBeAg serokonversiyonu olasılığını öngörmemize yardım edecek matematiksel bir model geliştirilememiştir (61). Spontan serokonversiyon gerçekleştiğinde HBV DNA yüksek kalmaya devam edebilir, ancak giderek azalarak serokonversiyondan 1 yıl sonra artık stabil hale gelir (53). HBeAg serokonversiyonu oluşan hastaların izlemlerinde erkek cinsiyetin, HBV genotip-C'nin ve ileri yaşta serokonversiyon gelişmesinin HBeAg(-) hepatit gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58,81,87). Başka bir çalışmada, HBeAg serokonversiyonundan 1 yıl sonra HBV DNA ≥ 2000 IU/ml olanlarda HBeAg(-) hepatit ve doz-yanıt ilişkisi modelinde hepatik alevlenmelerin riskinin arttığı gösterilmiştir (96). Bu nedenle bu hastaların erkenden saptanması önemlidir ve tedavi ile serokonversiyon sağlanan hastaların da tedavilerinin sonlandırılmasından sonra da izlemleri zorunludur.

Adolesan veya yetişkinlikte HBV ile enfekte olanlarda, HBeAg serokonversiyonu hastaların çoğunda nonprogresif stabil hastalık anlamına gelir. Yaşamın erken döneminde enfeksiyonu alan hastaların bir kısmında ise HBeAg serokonversiyonundan sonra da hastalık ilerlemeye devam eder. HBeAg pozitifliğinin devamı veya serokonversiyonun gecikmesi HSK riskini arttırmaktadır, ancak HBeAg serokonversiyon gelişiminden sonra da siroz gelişiminin devam ettiği bilinmektedir (30). HBeAg serokonversiyonu oluşan hastaların 5'i (%27,8) adolesan dönemde, 2'si (%11,1) adolesan öncesi çocukluk çağında

ve toplam olarak %33,3'ü yetişkin olmadan önce enfekte olmuşlardır. Bu hastaların sadece 1'inde spontan serokonversiyon gerçekleşmiş, tedavi ile serokonversiyon oluşan diğer hastalarda serokonversiyon 8-19 yıl arasında gerçekleşmiştir. Bu hastaların siroz ve HSK gelişimi için yüksek riske sahip oldukları ve bu nedenle zaman zaman tarama çalışmalarından geçirilmeleri gerektiği düşünülebilir.

Kronik hepatit B'li hastalarda yaş ve kadın cinsiyetin HBeAg serokonversiyonu için birer pozitif öngörü değişkeni olduğu bildirilmiştir (38). Hasta grubumuzda, 16 hastada (%27,6) tedavi ile serokonversiyon oluşmuştur; bunlardan 4'ü İFN-oral antiviral grubunda (grup 1), 3'ü oral antiviral-oral antiviral grubunda (grup 2), 9'u da aynı oral antiviral grubundadır (grup 3). Tedavi ile serokonversiyon gerçekleşenlerin 6'sında <30yaş, 10'unda >30yaş (bunlardan 7'si >40 yaş) serokonversiyon oluşmuştur, bu hastaların 9'u kadın, 7'si erkektir. İFN tedavisi öncesi, HBeAg serokonversiyonunu öngören faktörler düşük viral yük (HBV DNA'sı <10⁷ IU/ml) yüksek ALT düzeyleri (<3kat NÜS) ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorunun bulunmasıdır (42). Başka bir çalışmada ise başlangıç ALT değerleri >5kat (NÜS) ve HBV DNA düzeyleri <9,81 log₁₀ kopya/ml olması halinde HBeAg serokonversiyon oranları daha yüksek bulunmuştur (122). Tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin düşük olması (≤100pg/ml), İFN tedavisinden sonra HBeAg serokonversiyon oranlarını arttıran bir faktör olduğu, ancak spontan serokonversiyon için güvenilir bir gösterge olmadığı da bildirilmiştir (22). HBeAg(+) KHB hastalarında peg-İNF tedavisinden sonraki 6 ayda %32'ye varan serokonversiyon oranları bildirilmiştir (71). Başka bir çalışmada 48 haftalık Peg-İFN-2a tedavisinden sonraki 6ayda %39 serokonversiyon saptanmış ve bu hastaların %83'ün 12.ayda serokonversiyonu korudukları ve 12.ayda toplam serokonversiyon oranının %15 kadar geciken serokonversiyon oranı ile birlikte %41'i bulduğu gözlenmiştir (122). İlk tedavi olarak İFN başlanan 7 hastanın HBV DNA değerleri; 5'inde>110.000.000 IU/ml, 2'sinde <200.000 IU/ml, ALT düzeyleri 1,3-5,6 kat (NÜS) yüksekti. Bu hastaların hiç birisinde serokonversiyon sağlanamadı ve NA tedavileri aldılar. İnterferon tedavisi ile HBV genotip-A ve -B'de, -C ve -D'den daha iyi yanıtlar alınmıştır. Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra kalıcı ALT normalleşmesi ve HBeAg serokonversiyonu daha fazla oluşmuştur (42). Ayrıca peg-İFN tedavisi kesildikten 3 yıl sonra HBeAg klirensinin A ve B genotiplerinde daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (14,19,65). Genotipin tek başına tedavi seçiminde yeri yoktur, hasta grubumuza genotip değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ancak ülkemizde D-

genotipinin yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. İFN tedavisi başlanan hastaların tümünde 6. ayda HBV DNA düzeyi hala >20.000 IU/ml idi ve bunun serokonversiyonun gerçekleşme olasılığının düşük olduğunu gösterdiği düşünülmüştür.

Nükleozid/nükleotid tedavileri öncesinde, HBeAg serokonversiyonunu öngören faktörler, düşük viral yük (HBV DNA'sı <10⁷ IU/ml veya 7 log₁₀ IU/ml), yüksek serum ALT düzeyleri (>3 kat NÜS) ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorunun bulunmasıdır (42). HBV genotipinin NA tedavilerine yanıtı etkilemediği bilinmektedir (42,121). Daha önceden tedavi almamış HBeAg(+) KHB hastalarında 1 yıl NA tedavisinden sonra serokonversiyon oranı %20 kadardır, bu oran adefovir için %12, lamivudin için ise %17'dir (71). Çalışmamızdaki grup 3 (Aynı oral antiviral grubu, n=22) naiv hastalardan oluşmaktadır, 9 serokonversiyon olan hasta ile olmayanlar arasında başlangıç HBV DNA düzeyleri/grupları, AST ve ALT değerleri arasında farklılık bulunmamıştır. Grup 3 içindeki tedaviler [lamivudin (n=8), tenofovir (n=22) ve entekavir (n=9)] arasındaki değerlendirmede de HBV DNA düzeyleri/grupları, AST ve ALT değerleri benzer bulunmuştur. Ayrıca grup 3'deki, NA'ları arasında serokonversiyon olan hasta oranlarında da farklılık saptanmamıştır. NA tedavisi alırken başka bir veya daha fazla NA tedavisi değişimi yapılan grup 2'de (oral antiviral-oral antiviral, n=11) 3 hastada serokonversiyon oluşmuştur.

Nükleozid/nükleotid tedavileri kullanmamış, Çinli hastalarda 3 yıllık entekavir tedavisi ile hastaların %89'unda serum HBV DNA'sı saptanamamış, %86'sında ALT değerleri normale dönmüş ve kümülatif olarak HBeAg serokonversiyon oranı %27'yi bulmuştur (82). Entekavir ile lamivudinun 48 haftalık tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, HBeAg serokonversiyon oranları entekavir için %15, lamivudin için %18 bulunmuştur (71). Entekavir ile lamivudinun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; entekavir ile HBV DNA'sı saptanamayan hasta oranı daha yüksek, ALT normalizasyonu ve HBeAg serokonversiyon oranları benzer bulunmuştur (149). Karşılaştırmalı bir çalışmada, 52 haftalık tedavide HBeAg(+) KHB'lilerde serokonversiyon oranları entekavir için %15, adefovir için %22, 2 yılın sonunda benzer serokonversiyon oranları (%24-25) ile birlikte HBV DNA düzeylerindeki azalmanın entekavirde daha fazla olduğu saptanmıştır (150). Tenofovir ile adefovir karşılaştırmasında, 48 haftalık tedavi ile elde edilen HBeAg serokonversiyon oranları tenofovir için %21, adefovir için %18 bulunmuş, 2 yılın sonunda tenofovir alanlarda serokonversiyon oluşan hasta oranı %26'ya çıkmış, ancak 3.yılda

değişmeden kalmıştır (79,126). Tedavi ile serokonversiyon olan hastaların 6'sı 6.ayda (2 hasta grup 2'de, 4 hasta grup 3'dedir) ve 2.si de 1.yılda (2'side grup 3'dedir) olmak üzere, tedavinin ilk yılı bittiğinde serokonversiyon olmuşlardır. Serokonversiyonun gerçekleşmesi, ilk 6 ayda %33,3 iken ilk yılın sonunda %50'e çıkmıştır. Serokonversiyon gelişiminin öngörüsü, tedavinin devamı veya değiştirilmesi kararları için hastaların tedavinin 6-12.ayları arasında daha yakın izlenmeleri kararların daha erken alınmasını sağlayabilir. Tedavi ile serokonversiyon sağlanan 16 hastadan 7'si >40 yaş serokonversiyon olmuşlar; bunların birinde geçici HBeAg reversiyonu ile birlikte ALT 8,9 kat yükselmiş, sonraki kontrollerde yeniden serokonversiyon olmakla birlikte ALT NÜS'den hafif yüksek seyretmiştir. Hastalarımızın serokonversiyon sonrası izlem süreleri kısa olduğu için serokonversiyon devamlılığı ve hepatit alevlenmeleri ile ilgili yeterli bilgi sahibi değiliz.

HBV DNA'sının düşük/saptanamayacak düzeylere kadar baskılanması ve HBeAg serokonversiyonu, klinik remisyon ve oral antiviral tedaviye sürekli yanıtın göstergeleridir (54,58,151). Güncel tedavi kılavuzlarında ≥ 6 ay arayla 2 kontrolde bu sonuçların elde edilmesi halinde HBeAg(+) KHB hastalarında NA tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir (60,146). Hepatit B virüs DNA'nın negatif saptanması ile birlikte HBeAg serokonversiyonu önemli bir tedavi hedefidir. Çünkü bu hastaların %70-90'ında sürekli klinik remisyonu sağlanır ve bazılarında da HBsAg seroklirensi oluşur (141). HBeAg serokonversiyonu önemli bir tedavi aşamasıdır, bu hastalarda tedavinin sonlandırılması kararını verdirebilir ve böylece sağlık giderlerinde azalma ile birlikte yaşam kalitesinde düzelme de sağlanabilir. Tedavi ile HBeAg serokonversiyonu gelişen hastada, virolojik veya biyokimyasal alevlenme olması durumunda öncelikle ilaca karşı direnç geliştiği düşünülmelidir (152).

Komplikasyonların ortaya çıkışında en önemli faktör viral replikasyonun devam etmesidir. KHB hastalarında yüksek HBV DNA düzeyi, HBeAg'nin varlığından bağımsız olarak, karaciğere bağlı morbidite ve mortalite gelişimi için önemli bir göstergedir ve HBV replikasyonunun tam baskılanması ve sürdürülmesi anti-HBV tedavisinin birincil hedeflerindedir (2,30). On yıllık bir izlem sonunda, başlangıçtaki HBeAg durumu ve ALT değerlerinden bağımsız olarak yüksek HBV DNA ($\geq 10^4$ kopya/ml) düzeyleri olanlarda siroz, HSK ve ölüm riskinin belirgin derecede arttığı gösterilmiştir (96,153-156). HBeAg serokonversiyonu veya hastalık aktivitesini gösterecek bir eşik HBV DNA düzeyi

saptanamamakla birlikte (157), viral yükün karaciğer hastalığı ve HSK ile ilişkisini araştıran REVEAL-HBV çalışmasında, HBV DNA düzeyleri ile siroz/HSK gelişim riski arasında doz-oran ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, serokonversiyon sonrası izlemleri olan 11 hastadan 5'inde serokonversiyon sonrası HBV DNA >20.000 IU/ml seyretmiştir, bunların 2'si tedavisiz izlenenlerdir. Bu hastaların karaciğer hastalığında ilerleme ve HSK gelişimi açısından yakın izlemlerinin ve tedavilerinin gözden geçirilmelerinin gerektiği düşünülebilir.

Tedavi ile serokonversiyon oluşan grupta tedavinin 6.ayındaki HBV DNA düzeyleri/grupları açısından HBV DNA'nın <2000 IU/ml olmasının serokonversiyonun oluşabileceği öngörüsünü sağladığı, bunun yanında 2000-20.000 IU/ml aralığında hiç hasta bulunmamasının da anlamlı olduğu görülmüş ve serokonversiyon öngörüsü için HBV DNA'sının 2000 IU/ml değerinin eşik/sınır bir değer olabileceği biçiminde yorumlanmıştır. Başlangıç HBV DNA değerleri, hastalarımızın sadece 2'sinde <20.000 IU/ml idi ve her ikisinde de serokonversiyon gerçekleşmedi. Diğer 67 hastanın HBV DNA değerleri >20.000 IU/ml idi. Başlangıçtaki viral yükün genel olarak yüksek olması BCP mutasyonlarının hasta grubumuzda yüksek sıklıkta bulunduğuna işaret edebilir. Serokonversiyon olanların 15'inde serokonversiyon sonrası viral yük düşük olarak seyretmiştir (<2000 IU/ml), bu durum genotip-D'nin hasta grubunda baskın olduğunu düşündürmektedir.

Serum HBV DNA'daki 1 log₁₀ azalma histolojik derecelemede 2 puan azalmaya karşılıktır ve bu histolojik yanıt anlamına gelir (117). Ancak tedavide HBV DNA için tanımlanan hedef olan virolojik yanıt; İFN alanlar için <2000 IU/ml düşürmek, NA tedavileri alanlarda da PCR ile negatif bulunmasıdır. Ayrıca NA tedavisi alan HBeAg(+) KHB'lilerde, ALT düzeyleri 1 kat artmış ve HBV DNA'sı en azından 1 log azalmış hastaların %90'ında 9-12 ay sonra HBeAg serokonversiyonu gerçekleştiği gösterilmiştir (105). Hasta grubumuzda, serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında HBV DNA'nın >1 log₁₀ düşme oranları izlem süresince farklılık göstermemiştir. Tedavi grupları (grup 1, grup 2 ve grup 3) arasındaki HBV DNA'sının >1 log₁₀ düşme karşılaştırmalarında 6ay, 1.yıl ve 2.yıl kontrolleri grup 3 (aynı oral antiviral) kaynaklı olarak farklı bulunmuştur. Grup 3 içinde serokonversiyon olan ve olmayanlar arasında ise farklılık saptanmamıştır. NA'ları ile tedavinin 3 ayı bittiğinde HBV DNA'nın başlangıç değerinden <1 log₁₀

düşmesi primer yanıtızlık olarak değerdendirilir. Tedavinin 6 ayından sonra HBV DNA'sının $>1 \log_{10}$ düşmesi ile birlikte hala saptanabilir düzeylerde olması kısmi virolojik yanıt olarak tanımlanır (42). Tedavi alanlar içinde serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında, tedavinin 6.ayında HBV DNA $>2\log_{10}$ düşen hasta oranları benzerdir. Tedavi grupları arasında 6.ayda bu değışken için farklılık saptanmamakla birlikte p değeri anlamlılık sınırına yakın ($p=0,051$) bulunmuştur. İstatistiksel değerdendirmeyi anlamlılık sınırına getiren grup "aynı oral antiviral" grubudur (grup 3). Ancak grup 3'ün hasta sayısı diğer 2 gruptan belirgin olarak fazladır ve sonuç dikkatli değerdendirilmelidir. İzlemin 6.ayındaki HBV DNA'da $>2\log_{10}$ düşmenin olması serokonversiyonun oluşabileceği öngörüsünü sağladığı saptanmış ve Odds oranı 8,84 bulunmuştur, bu sonuç da serokonversiyon olasılığının tedavinin erken döneminde saptanabileceğini düşündürmektedir.

Bir yıl boyunca aylık HBV DNA titreleri izlenen hasta grubunda 3 farklı viral kinetik patern tanımlanmıştır; sabit, azalan ve dalgalı seyir (158). Sabit seyirli hastalara göre azalan ve dalgalı seyir izlenen hastalarda hepatik nekroinflamasyonun daha belirgin olduğu görülmüştür (158). Azalan seyirin, hastalarda elde edilen en faydalı sonucu sağladığı da gözlenmiştir; son HBV DNA düzeyleri en düşük hastalardır, nekroinflamasyon skorunda önemli düşüş görülmüştür, izlem sonunda en iyi HBeAg serokonversiyon oranları bu hastalarda olmuştur (158). Dalgalı seyir viral titre kinetiğine sahip hastaların sabit seyirliyelere göre fibrozis skoru daha yüksek bulunmuştur, bu hastalarda erkenden ve daha agresif antiviral tedaviler düşünölmelidir (158). Hastalar viral kinetik açıısından daha uzun süreli izlenmeli ve patern değışiklikleri dikkate alınmalıdır. Bu izlemin maliyeti arttıracığı açıktır, ancak kritik bir HBV DNA düzeyinin saptanması ile birlikte izlemin başlangıcında belli bir süre viral kinetiğin izlenmesi tedavi değışikliklerinin erkenden yapılabilmesine ve konsolidasyon tedavi süresinin bireyselleştirilebilmesine olanak sağlayabilecektir. Ayrıca bu kararlarda viral genotip de önem kazanabilir ve rutin uygulamaya girebilir.

Genotip-C ve D'de, A ve B ile karşılaştırıldığında, çok sayıda hepatit alevlenmelerinden sonra HBeAg serokonversiyonu ya geç olur ya da olmaz (19). Bu nedenle serokonversiyon geciken hastalarda genotip çalışılması düşünölebilir. Serokonversiyon gelişen hastalardan 2'si tedavinin 5 yılı bitiminde serokonversiyon

olmuştur, iki hastada da tedaviye İFN ile başlanmış ve sonrasında oral antiviral tedavilere geçilmiştir. Ülkemizde en sık genotip D ile enfeksiyon görülmektedir, ayrıca D1 subgenotipin oldukça yaygın olduğu da bildirilmiştir (26,36,159). HBeAg(+) KHB'lilerde precore ve/veya BCP mutantlarının varlığı HBV genotipine bağımlıdır (B, C ve D), uzun süreli NA tedavisi ile HBeAg serokonversiyonunun sağlanması ise genotipten bağımsızdır. Ancak, HBeAg serokonversiyonundan sonra BCP mutantları bulunduran hastalarda sıklıkla serolojik relaps ortaya çıkar, precore mutantları bulunduranlar da ise tam bir virolojik yanıt elde edilemez (57). BCP mutantlarını bulunduran hastalarda yüksek oranda serolojik yanıtlara rağmen HBeAg reversiyon olasılığı da yüksektir ve precore mutantlarını bulunduranlarda serokonversiyon sonrası HBV DNA düzeyleri yüksek olarak devam eder. BCP mutantları düşük düzeyde HBeAg üretmeye devam ederler ve bu mutasyonların birikmesine neden olarak HBV DNA relapsı ile sonuçlanabilir (58,160). HBeAg reversiyonu olan hastalarda, serokonversiyon sonrası görülen pre-core ve BCP mutasyonlarının devam etmediği bildirilmiş ve serokonversiyonun devamlılığı için bu mutasyonların gerekli olduğu düşünülmüştür (161). Ancak daha sonra bu mutasyonların olmaması halinde de serokonversiyonun devam ettiği görülmüştür (162). Bizim çalışmamızda HBeAg kaybı olmadan geçici anti-HBe pozitifliği olan hastalar, HBeAg serokonversiyon sonrası reversiyonu ve tekrar serokonversiyon olan hastalarımız olmuştur (Tablo 10). Bu seyir mutantlardan kaynaklanabilir, ancak kantitatif HBeAg ölçümü de bu gibi hastaların daha iyi değerlendirilmelerini sağlayabilir. Bizim çalışmamızda, hastaların hiç birine pre-core/core promoter mutasyonları çalışılmamıştır. KHB hastalarında henüz rutin olarak çalışılması gerekliliği düşünülmemektedir. Bu nedenle HBeAg serokonversiyonunda etkileri bilinmemektedir.

Spontan HBeAg serokonversiyonundan sonra hastaların %4,2'sinde HBeAg reversiyonu gelişmiştir, İFN ile elde edilen serokonversiyondan sonra ise bu oran %10 kadardır (54,106,107). Reversiyonların, spontan serokonversiyon gelişiminden sonraki 1,5 yıl içinde geliştiği ve bu durumun siroz gelişimi için bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (54). Çalışmamızda 2 hastada tedavi uyumu olduğu halde HBeAg reversiyonu oldu, izlemlerinde serokonversiyon gelişmedi; ilk hastanın (aynı antiviral/adefovır) 1.yılda HBeAg'i kaybolmuş (HBV DNA'sı 38 IU/ml, N ALT), 2.yılda reversiyon olmuştur (HBV DNA'sı 39 IU/ml, N ALT). Diğer hastanın (aynı antiviral/entekavir) 3.yılında HBeAg kaybı olmuş (HBV DNA'sı saptanamadı, 1,14 kat ALT), 4.yılda HBeAg reversiyonu

olmuş (HBV DNA'sı 17×10^7 IU/ml, 12,8 kat ALT) ve 5.yılda da (HBV DNA'sı saptanamadı, N ALT) HBeAg(+) kalmıştır. Yüksek serum HBV DNA ve düşük ALT düzeyleri HBeAg reversiyon oranını arttırır. Ayrıca, tedavi altında HBeAg serokonversiyonu gerçekleştiğindeki HBV DNA düzeyleri ve konsolidasyon tedavisinin süresi HBeAg reversiyon riskini arttırabilir (137). Lamivudin ile HBeAg kaybı/serokonversiyonu gelişen ve ek olarak 6-12 ay konsolidasyon tedavisi alanlar içinde HBeAg reversiyon oranı tedavinin kesildiği andaki serum HBV DNA'sı saptanmayacak düzeylerde (<200 kopya/ml) (%37) olanlarda kopya sayısı $\geq 10^3$ olanlardan (%73) daha düşük bulunmuştur (137). Bu nedenle, tedaviyi sonlandırma anındaki serum HBV DNA'sının saptanamayacak düzeylerde olması HBeAg serokonversiyonunun devamlılığını belirleyen önemli bir faktördür.

HBeAg kaybından önce core promoter mutasyonları (A1762T ve/veya G1764A) olan hastalarda HBV DNA'nın yüksek düzeylerde persiste kaldığı ve bunlarda serum HBeAg'nin geçici olarak yeniden ortaya çıkışı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (163). Bu hastalar erken antiviral tedaviden faydalanabilirler. Bizim çalışmamızda 4 hastada HBeAg kaybı (%5,8) gelişmiştir. Mutasyonlar, kalitatif olarak izlenen HBeAg'indeki geçici antijen kaybı ve reversiyonlarının sebeplerinden biri olarak görünmektedir. Başlangıç HBeAg titresini <31 Paul Ehrlich (PE) IU/ml olmasının, HBeAg(+) KHB hastalarının peg-İFN tedavisinin 48. haftasında HBeAg serokonversiyonu için %54 pozitif prediktif değerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca 24 haftalık tedaviden sonra HBeAg titresinin <100 PE IU/ml inmemesi halinde HBeAg serokonversiyonu için %96 negatif prediktif değer saptanmış ve bu HBV DNA'nın monitorize edilmesinden daha anlamlı bulunmuştur (146). HBeAg(+) KHB hastalarında, HBeAg serokonversiyonunun oluşması ve tedavi izleminde kantitatif antijen ölçümlerinin kullanılması ve HBeAg serokonversiyon tanımının bu ölçümlere göre yapılmasının gerektiği söylenebilir. HBeAg serokonversiyonundan önce, HBeAg defektif varyantların ortaya çıkışı gibi, HBeAg titreleri viral replikasyondan bağımsız olarak düşebilir (164). Bu bulgular kantitatif serolojinin klinik belirteç olarak kullanıma uygun olduğunu düşündürmektedir.

Kronik hepatit B hastalığının başlangıcında ve seyirinde, genotiplerden bağımsız olarak, akut hepatik alevlenmeler görülen hastaların >%60'nda 18 ay içinde spontan HBeAg serokonversiyonu gelişirken, akut hepatik alevlenmeler görülmeyen hastaların

<%15'inde gelişir (22,165). Ancak, Kao ve ark.'larının çalışmasında izlem sonunda akut hepatik alevlenmeler ile HBeAg serokonversiyonu arasındaki ilişkinin sadece genotip-B'li hastalarda önemli olduğu görülmüştür (22). Çalışmamızda serokonversiyon oluşan hastalarda, serokonversiyon saptandığında hepatik alevlenmelerin ve anormal ALT değerlerinin oranı serokonversiyon olmayanlardan farklı değildir. Sıklıkla asemptomatik olması nedeniyle izlemin ilk yılında sık izlem ve kontrollerin olmaması durumunda bunun gözden kaçırılabilceği açıktır. Serokonversiyon oluşan 18 hastanın, serokonversiyonun saptandığı kontrollerde 6'sında ALT değerleri 1,23-3,5 kat yüksekti. Çalışmamızda hastaların uzun dönem sonuçları hakkında herhangi bir veri sunamamaktayız.

HBeAg serokonversiyonu sonrasında, HBeAg(-) KHB'nin ortaya çıkışı için en önemli faktörün serokonversiyonunun gelişmesinden sonraki 2 yıl içinde ALT düzeylerinin anormal seyretmesi bulunmuş, beraberinde HBV DNA'nın ve kantitatif HBeAg'nin de yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir (166). Serokonversiyon oluşan hastalarımızın 4'ünün serokonversiyon sonrası izlemlerinde ALT düzeyleri NÜS'dan 1,2-2,2 kat kadar yüksek seyretmiş, 2-7 yıl izlem süresi olan 3'ünde serokonversiyon sonrası HBeAg(-) KHB gelişmemiştir. Aktif hepatit genellikle HBeAg serokonversiyonundan sonra yatışmasına karşın, serokonversiyondan sonraki birkaç yıl içinde hastaların bir kısmında hepatit rekürrensi görülür. Hsu ve ark.'ları HBeAg serokonversiyonundan sonra hastaların %33'ünde (94 hasta) ALT değerlerinin >2 kat (NÜS) arttığı ve bunların %72'sinde de (68/94 hasta) HBeAg reversiyonu olmaksızın HBV DNA'sının saptanabilir düzeylere çıkışı ile birlikte olan HBeAg(-) hepatit ortaya çıktığını bildirmişlerdir (49). Relapsların çoğu HBeAg serokonversiyonundan sonraki 10 yıl içinde görülür; HBeAg(-) hepatitin kümülatif gelişme oranları ilk 3 yılda %14, 5 yılda %18 ve 10 yılda %22'dir (54). Bir başka çalışmada KHB relapsının kümülatif riskinin ilk 5-10 yılda yüksek olduğu, daha sonra azaldığı ve 20 yıl sonrasında ihmal edilebilir düzeylere indiği bildirilmiştir. Erkek cinsiyet, genotip C ile enfekte olma ve HBeAg serokonversiyonunun gecikmesi HBeAg serokonversiyonunu takiben hepatit B reaktivasyonu için prediktif faktörler olduğu bildirilmiştir (167).

Viral genotipin, kantitatif HBeAg düzeyinin ve aktif histolojik hastalığın da HBeAg kaybı/serokonversiyonu için önemli göstergeler olabileceği belirtilmiştir (105,111). İFN tedavisine yanıtılıkta genotipin etkisi, ayrıca İFN tedavisi ile ve serokonversiyon sonrası

da olan genotipik değişiklikler bilinmektedir (25,42,71). Sıklıkla ifade edildiği gibi, HBV'nin persistans kazanması ile birlikte dinamik bir sürecin olduğu dikkate alınmalıdır. Tedavi maliyetlerini arttıracakı kesin olmakla beraber, izlem süresince genotip'in tayini ve en azından erken dönemde viral çeşitliliğin, kantitatif HBeAg ve HBsAg düzeylerinin, viral kinetiklerin izlenmesi hastalarda etkin tedavi seçeneklerinin netleşmesini sağlayabilir. Bu, uzun vadede siroz ve HSK için yapılacak harcamalar dikkate alınırsa üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Nükleozid/nükleotid analog ve İFN tedavileri öncesi, HBeAg(+) KHB hastalarında serokonversiyon gelişimi için ortak ve bağımsız göstergeler; düşük viral yük (HBV DNA'nın $<2 \times 10^8$ IU/ml), yüksek serum ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorlarının olmasıdır (42,105). Genotip çalışması da tedavi öncesi rutin önerilmediği için, başlangıçta tedavi seçimlerinde sorun olabilir. İFN yanıtılığında genotip A ve B seçiciliği vardır, aynı zamanda bu genotiplerle olan enfeksiyonda daha erken yaşlarda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşir (21,23,24). NA tedavisine yanıtılık için HBV-genotip ilişkisi saptanamamasına rağmen genotip-C veya -D ile enfekte olanlarda konsolidasyon tedavisinin 1 yıldan daha uzun sürmesi gerektiği önerilmektedir (95). Genotip-B'nin ve hasta yaşının HBeAg serokonversiyonunun devamı için önemli bağımsız faktörler olduğu, genotip-C'li hastalarda da relapsın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135).

Bu çalışma sonucunda, HBeAg(+) KHB hastalarının tedavilerinde 6.ayda HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olmasının ve HBV DNA'da $>2 \log_{10}$ düşmesinin serokonversiyonun gerçekleşmesi açısından anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

HBeAg(+) KHB'li 69 hastadan oluşan çalışma grubunda 22 hastada (%32) seroklirens gelişmiş, bunların 18'inde (%26,1) anti-HBe serokonversiyonu ve 4'ünde (%5,8) HBeAg kaybı olmuştur. Serokonversiyon gelişen hastaların 2'sinde serokonversiyon spontan olarak gerçekleşmiştir. Hastaların 2'sinde (%2,9) de HBeAg reversiyonu oluşmuştur.

Tedavi ile izlenen 58 hastanın 7'si İFN kullanımını takiben NA tedavisi almış, 11'i NA tedavisi alırken başka bir veya daha fazla NA tedavisine geçilmiştir, 40'ı da aynı NA tedavisi ile izlenmiştir.

Serokonversiyon hastaların; 6'sında 6.ayda, 3'ünde 1.yılda, 2'sinde 2.yılda, 5'inde 3.yılda ve 2'sinde de 5.yılda gerçekleşmiştir. Tedavisiz izlenen ve serokonversiyon olan 2 hastanın biri 1.yılda diğeri de 2.yılda serokonversiyon olmuşlardır. Tedavi alan 16 hastanın %50'sinde [(8/16), 6'sı 6.ayda ve 2'si de 1.yılda] tedavinin ilk yılı içerisinde serokonversiyon gelişmiştir (Tablo 10).

Gruplar arasında (Tedavisiz, İFN-Antiviral, Antiviral-Antiviral ve Aynı Antiviral) serokonversiyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Serokonversiyonun gerçekleşmesi açısından, tedavinin 6.ayında hastaların HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olmasının gerekliliğine ek olarak 2000-20.000 IU/ml aralığında hasta bulunmamasının da anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

İzlemlerin 6.ayında HBV DNA düzeyinde $>2\log_{10}$ düşme, HBeAg serokonversiyonunu öngörmemizi sağlayan bir faktör olarak saptanmış ve Odds oranı 8,84 olarak bulunmuştur.

Serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında HBV DNA'da $>1 \log_{10}$ ve $>2 \log_{10}$ düşme oranları izlem süresince farklılık göstermemiştir.

Serokonversiyon olanlar ile olmayanlar arasında, virolojik yanıtlar tedavinin izlemi süresince farklı bulunmamıştır. Tedavi grupları arasında 6.ay ve 1.yıl virolojik yanıt oranları da farklı değildir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97–107.
- 2) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3): 1-36, 661–2.
- 3) McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25(Suppl 1): 3–8.
- 4) Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli İ (editörler) *Viral Hepatit* 2007; 9-50.
- 5) Karaca Ç, Ökten A, Danalıoğlu A, Akyüz F, Aksoy N, Demir K, Beşışık F, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y. HBeAg (+) Kronik asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında doğal seyir. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8(3): 505-08.
- 6) Tosun S. Türkiyede Viral Hepatit B Epidemiyolojisi, Yayınların Metaanalizi. Tabak F, Tosun S (editörler.). *Viral Hepatit 2013*, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2013: 25–80.
- 7) Gürel S. Kronik viral hepatitler. *Klinik Gastroenteroloji*. Memik F (editör). Nobel & Güneş Kitapevi, Bursa, 2004: 578 -589.
- 8) Dolar ME. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Nobel & Güneş Kitapevi, Bursa, 2002:187–237.
- 9) Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1(8219): 550-1.
- 10) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1118-29.
- 11) Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33(3): 751-7.
- 12) Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24(1): 3-10.
- 13) Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997; 71: 1310–1316.

- 14) McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3(2): 334–42.
- 15) McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection. *Med Clin North Am* 2014; 98(1): 39-54.
- 16) Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756–1762.
- 17) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335–352.
- 18) Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14; 20(18): 5427-5434.
- 19) Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (2011) Suppl. 1; 123–130.
- 20) Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai JY, Lai ST, Wong WM, Lai LS, Poon RT, Lo CM, Fan ST, Lau GK; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 46(3):690-8.
- 21) Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol*. 2005; 43: 411–417.
- 22) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004; 72: 363–369.
- 23) Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Negus SE, McMahon BJ. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1452-7.
- 24) Kao JH. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2007; 1: 415-430.
- 25) Shi YH. Correlation between Hepatitis B Virus Genotypes and Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 476-482.
- 26) Sunbul M, Sugiyama M, Kurbanov F, Leblebicioglu H, Khan A, Elkady A, Tanaka Y, Mizokami M. Specific mutations of basal core promoter are associated with chronic liver

disease in hepatitis B virus subgenotype D1 prevalent in Turkey. *Microbiol Immunol* 2013; 57: 122–129.

27) Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. Worldwide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hep* 2002; 9(1): 52-61.

28) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001; 33(1): 218-23.

29) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124: 327–334.

30) Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2007; 14 Suppl 1: 6-10.

31) Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Doutreloigne J, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Relationship between the development of precore and core promoter mutations and hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2002; 186(9): 1335-8.

32) Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(4): 207-30.

33) Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8(2): 88–96.

34) Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit*. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007:108–117.

35) Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology* 2010; 52(Supplement S1): 697A.

36) Sünbül M, Leblebicioğlu H. Distribution of hepatitis B virüs genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1976-1980.

37) Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61(10): 1942–56.

- 38) McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 759-68.
- 39) McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49(5): S45–55.
- 40) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007 Apr; 45(4): 1056-75.
- 41) Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J Hepatology* 2011; 55: 183–191.
- 42) European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85.
- 43) Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, Wong WM, Lau GK; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46(2): 395-401.
- 44) Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47(6): 760-7.
- 45) Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, Han KH, Park C, Moon YM, Chon CY. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005; 42(2): 188-94.
- 46) Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991; 13(4): 627-31.
- 47) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, Williams J, Livingston SE. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51(5): 1531-7.
- 48) Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(4): 617–24.
- 49) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35(6): 1522-7.

- 50) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173–81.
- 51) Märtschenz S, Endres AS, Brinckmann A, Heise T, Kristiansen G, Nürnberg P, Krüger DH, Günther S, Meisel H. Functional analysis of complex hepatitis B virus variants associated with development of liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131(3): 765-80.
- 52) Chen CH, Changchien CS, Lee CM, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Wang JC, Lu SN. Combined mutations in pre-s/surface and core promoter/precore regions of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis* 2008; 198(11): 1634-42.
- 53) Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Wang CC, Su TH, Kuo SF, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B virus-DNA levels correlate with long-term adverse outcomes in spontaneous hepatitis B e antigen seroconverters. *J Infect Dis* 2012; 205(1): 54-63.
- 54) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35(6): 1522-7.
- 55) Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967-975.
- 56) Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29 (suppl 1): 100–107.
- 57) Zoutendijk R, Sonneveld MJ, Reijnders JGP, van Vuuren AJ, Biesta P, Hansen BE, Boonstra A, Janssen HLA. Precore and core promoter mutants are associated with higher HBeAg seroconversion but low disease remission rates in HBV patients treated with nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat* 2013; 20: 322–327.
- 58) Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458–1465.
- 59) Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2(3): 263-83.
- 60) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
- 61) Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 246–252.
- 62) Coffin CS, Lee SS. Treatment of HBeAg-positive patients with nucleos(t)ide analogues. *Liver International* 2009; 29(s1): 116–124.

- 63) Leblebicioglu H, Arama V, Causse X, Marcellin P, Ozaras R, Postawa-Klozinska B, Simon K, Suceveanu AI, Wiese M, Zeuzem S, Klauck I, Morais E, Bjork S, Lescrauwaet B, Kamar D, Zarski JP; The AI463-121 European Longitudinal Chronic Hepatitis B Study Group. Predictors associated with treatment initiation and switch in a real-world chronic hepatitis B population from five European countries. *J Viral Hepat*. 2013 Dec 15. doi: 10.1111/jvh.12202.
- 64) Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12): 1315-41.
- 65) Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211–20.
- 66) Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531–561.
- 67) Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52(3): 416-9.
- 68) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9454): 123-9.
- 69) Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 513–20.
- 70) Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 341–53.
- 71) Lau GK. Current treatments for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a comparison focusing on HBeAg seroconversion. *Liver Int* 2010; 30(4): 512-20.
- 72) Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7): 1264-71.
- 73) Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F,

Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 132-43.

74) Marcellin P, Arama V, Leblebicioglu H, Zarski JP, Zeuzem S, Mauss S, Sieklucki J, Acalovschi M, Usluer G, Klauck I, Morais E, Bjork S, Lescrauwaet B, Kamar D, Simon K; the AI; Longitudinal Study Group. Chronic hepatitis B treatment initiation and modification patterns in five European countries: a 2-year longitudinal, non-interventional study. *Antivir Ther* 2013 Apr 10. doi: 10.3851/IMP2573.

75) Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedroso ML, Pontarolo R. Comparative Efficacy of Oral Nucleoside or Nucleotide Analog Monotherapy Used in Chronic Hepatitis B: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(2): 144–151.

76) van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Löhr HF, Chemello L, Fontaine H, Heathcote J, Song BC, Janssen HL, de Man RA, Schalm SW. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52(3): 420-4.

77) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 808-16.

78) Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE 4th, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1750-8.

79) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2442-55.

80) Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46(1): 45-52.

81) Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14: 147–152.

- 82) Yao GB, Ren H, Xu DZ, Zhou XQ, Jia JD, Wang YM, Chen CW. Virological, serological and biochemical outcomes through 3 years of entecavir treatment in nucleoside-naïve Chinese chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2010; Suppl 1: 51-8.
- 83) Evans AA, Fine M, London WT. Spontaneous seroconversion in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: implications for interferon therapy. *J Infect Dis* 1997; 176: 845-850.
- 84) Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-68.
- 85) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3): 168-74.
- 86) Ni YH, Chang MH, Chen PJ, Tsai KS, Hsu HY, Chen HL, Tsuei DJ, Chen DS. Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2340-5.
- 87) Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829-834.
- 88) Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46(1): 45-52.
- 89) van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Darwish Murad S, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39(3): 804-10.
- 90) Chu CM, Sheen IS, Lin SM, Liaw YF. Sex difference in chronic hepatitis B virus infection: studies of serum HBeAg and alanine aminotransferase levels in 10, 431 asymptomatic Chinese HBsAg carriers. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 709-713.
- 91) Liaw Y-F. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 425-433.
- 92) Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Pares A, Bruguera M, Rodes J. Analysis of factors predicting early seroconversion to anti-HBe in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1988; 6: 15-22.
- 93) Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, Chan AO, Wang BC, Lai CL. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antivir Ther* 2003; 8(6): 531-4.

- 94) Yuen MF, Wong DK, Zheng BJ, Chan CC, Yuen JC, Wong BC, Lai CL. Difference in T helper responses during hepatitis flares in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive patients with genotypes B and C: implication for early HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007; 14(4): 269-75.
- 95) Liaw YF, Lau GK, Kao JH, Gane E. Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55(10): 2727-34.
- 96) Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
- 97) Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus Study Group. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 921-31.
- 98) Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123:1084–1089.
- 99) Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2010; 15(2): 133-43.
- 100) Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57(1): 84-90.
- 101) Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a longterm follow-up. *Hepatology* 2007; 45: 1187–1192.
- 102) You SL, Yang HI, Chen CJ. Seropositivity of hepatitis B e antigen and hepatocellular carcinoma. *Ann Med* 2004; 36: 215–224.
- 103) Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai JY, Lai ST, Wong WM, Lai LS, Poon RT, Lo CM, Fan ST, Lau GK; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 46(3):690-8.
- 104) Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012; 19: 138–146.

- 105) You H, Ma H, Liu T, Cong M, Wang P, Ou X, Wang X, Ren J, Li H, Wang B, Jia J. Different models of HBeAg seroconversion predicated by on-treatment ALT and HBV DNA profiles. *J Viral Hepat* 2009; 16: 876–882.
- 106) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971–975.
- 107) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334(22): 1422-7.
- 108) Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011; 27: 217–223.
- 109) Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1201–1208.
- 110) Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012; 142: 1360–1368.
- 111) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2682-95.
- 112) Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 240-50.
- 113) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) [PEGASYS] one year post-treatment in patients with HBeAgpositive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S23–S24.
- 114) Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, Tanwandee T, Button P, Popescu M. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008; 2(1): 102-10.
- 115) Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antivir Ther* 2009; 14: 13–22.
- 116) Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman

Z, Chao G, Constance BF, Brown NA; Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2576-88.

117) Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803–806.

118) Frenette CT, Gish RG. To "be" or not to "be": that is the question. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(8): 1948-52.

119) Andersson KL, Chung RT. Monitoring During and After Antiviral Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S166–S173.

120) Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D; BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1001-10.

121) Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA; Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2576-88.

122) Piratvisuth T, Lau G, Chao Y. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008; 2: 102–110.

123) Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803–806.

124) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48(3): 750-8.

125) Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonna R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1437-44.

126) Heathcote JE, Gane E, deMan R. Two-year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103) (abstract no. 158). *Hepatology* 2008;4 8(suppl 1): 376A.

- 127) Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-95.
- 128) Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, Wang Y, Zhu L, He Y, Ren H, Wan M, Chen C, Wu S, Chen Y, Xu J, Wang Q, Wei L, Chao G, Constance BF, Harb G, Brown NA, Jia J. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology* 2008; 47(2): 447-54.
- 129) Jia JD, Hou JL, Yin YK, et al. Two-year results of a phase III comparative trial of telbivudine vs. lamivudine in Chinese patients (abstract no.497). *J Hepatol* 2007; 46(1 Suppl): S189.
- 130) Hsu CW, Chen YC, Liaw YF, et al. Prolonged efficacy and safety of 3 years of continuous telbivudine treatment in pooled data from globe and 015 studies in chronic hepatitis B patients (abstract no. 911). *J Hepatol* 2009; 50: S331.
- 131) Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw YF, Jia J, Hou J, Chan HL, Papatheodoridis G, Wan M, Niu J, Bao W, Trylesinski A, Naoumov NV. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013 Apr; 20(4): e37-46.
- 132) Chien RN, Liaw YF, Atkins M, Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 770–774.
- 133) Wang Y, Hou JL, Chutaputti A. Sustained durability of HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with telbivudine or lamivudine. *Hepatol Int* 2008; 2: S165. (Abstract no. PP-363)
- 134) Myeong Jun Song, Do Seon Song, Hee Yeon Kim, Sun Hong Yoo, Si Hyun Bae, Jong Young Choi, Seung Kew Yoon, Yong-Han Paik, June Sung Lee, Hyun Woong Lee, Hyung Joon Kim. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2012; 18(43): 6277-6283.
- 135) Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267–1273.
- 136) Pan X, Zhang K, Yang X, Liang J, Sun H, Li X, Zou Y, Xu Q, An G, Li G, Xu Q. Relapse Rate and Associated-Factor of Recurrence after Stopping NUCs Therapy with Different Prolonged Consolidation Therapy in HBeAg Positive CHB Patients. *PLOS ONE* 2013; 8(7): 1-6.

- 137) Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, Kim H, Shin JW, Lim YS, Chung YH, Lee YS. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut* 2003; 52(12): 1779-83.
- 138) Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonna R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133(5): 1437-44.
- 139) Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
- 140) Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; 2(3): 263-83.
- 141) Dan YY, Aung MO, Lim SG. The economics of treating chronic hepatitis B in Asia. *Hepatology* 2008; 2: 284-295.
- 142) Lee KM, Cho SW, Kim SW, Kim HJ, Hahm KB, Kim JH. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2002; 9: 208-212.
- 143) Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, Lee YS, Lee CD, Chung KW, Sun HS, Kim BS. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005; 48(6): 341-9.
- 144) III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 10 ARALIK 2011.
- 145) Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. The incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 1991; 13: 627-632.
- 146) Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatology* 2002; 36(2): 263-70.
- 147) Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51(2): 435-44.

- 148) Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Curr Hepat Rep* 2006; 5: 5–13.
- 149) Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, Xu D, Liu J, Xu D, Llamoso C. Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study. *Hepatol Int* 2008; 2(4): 486-93.
- 150) Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, Lesmana L, Yuen MF, Jeffers L, Sherman M, Min A, Mencarini K, Diva U, Cross A, Wilber R, Lopez-Talavera J. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009; 49(1): 72-9.
- 151) Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. *J Viral Hepat* 2009; 16(3): 149–55.
- 152) Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol* 2002; 37(6): 824-30.
- 153) Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 628–38.
- 154) Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL Revealed? *Liver Int* 2012; 32: 1333–41.
- 155) Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686.
- 156) Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. REVEAL-HBV Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 989–991.
- 157) Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36: 1408–1415.
- 158) Wu IC, Chow NH, Cheng PN, Liu WC, Young KC, Chang WL, Chen CY, Tseng KC, Chang TT. Characterization of viral kinetics in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2007; 79(6): 663-9.
- 159) Leblebicioglu H, Eroglu C; Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(6): 537-41.

- 160) Ferns RB, Naoumov NV, Gilson RJ, Tedder RS. Presence of hepatitis B virus core promoter mutations pre-seroconversion predict persistent viral replication after HBeAg loss. *J Clin Virol* 2007; 39 (3): 199–204.
- 161) Yamaura T, Tanaka E, Matsumoto A, Rokuhara A, Orii K, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Kiyosawa K. A case-control study for early prediction of hepatitis B e antigen seroconversion by hepatitis B virus DNA levels and mutations in the precore region and core promoter. *J Med Virol* 2003; 70(4): 545-52.
- 162) Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Lin FY, Wang T, Kao JH, Chen DS. Viral factors correlate with hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26(8): 949-55.
- 163) Ferns RB, Naoumov NV, Gilson RJ, Tedder RS. Presence of hepatitis B virus core promoter mutations pre-seroconversion predict persistent viral replication after HBeAg loss. *J Clin Virology* 2007; 39: 199–204.
- 164) Alexander J.V. Thompson, Tin Nguyen, David Iser, Anna Ayres, Kathy Jackson, Margaret Littlejohn, John Slavin, Scott Bowden, Edward J. Gane, William Abbott, George K.K. Lau, Sharon R. Lewin, Kumar Visvanathan, Paul V. Desmond, and Stephen A. Locarnini. Serum Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B e Antigen Titers: Disease Phase Influences Correlation with Viral Load and Intrahepatic Hepatitis B Virus Markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933-1944.
- 165) Liaw YF. Current therapeutic trends in therapy for chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(9-10): S346-53.
- 166) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013 Jul 16. doi: 10.1111/hepr.12208.
- 167) Chu CM, Liaw YF. Spontaneous relapse of hepatitis in inactive HBsAg carriers. *Hepatol Int* 2007; 1: 311–315.

EK-1

Re: Fw: permission

↑ ↓ × ^



Wang, Jin-Lei (BPG) (j.l.wang@wjgnet.com) [Kişilere ekle](#) 12:23 |
Kime: hsedabilgin ✕

Dear Dr. Aydın,
Thank you.

You can use this figure with your permission.

Best regards,

Jin-Lei Wang, Director, Editorial Office

Baishideng Publishing Group Inc

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>

<http://www.wjgnet.com>

2014-06-17

Wang JL

发件人 : hayriye seda aydin
发送时间 : 2014-06-10 21:51:10
收件人 : bpgoffice@wjgnet.com
抄送 :
主题 : permission

Dear Lian-Sheng Ma,

President and Company Editor-in-Chief

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

I am a research assistant in Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University and preparing a thesis in residency at Department of Infectious Diseases. In our work, I want to use Figure 1 (Geographic distribution of hepatitis B virus genotypes worldwide) in which entitled "**Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance**". I would be most appreciative if you would kindly provide me a permission of the article which was published in *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5427-5434.

Thank you for your kindness, in advance.

Dr.Hayriye Seda AYDIN

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine,

Department of Infectious Diseases

Kurupelit Kampusu, 55139-Samsun TURKEY

© 2014 Microsoft Koşullar Gizlilik ve tanımlama bilgileri Geliştiriciler Türkçe