

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ANTİVİRAL TEDAVİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif KUMBUZOĞLU

TRABZON - 2016

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ANTİVİRAL TEDAVİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif KUMBUZOĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet ARSLAN**

TRABZON - 2016

ÖZET

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ANTİVİRAL TEDAVİLERİNDEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik HBV enfeksiyonu karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Kronik HBV tedavi edilmediği takdirde hastalarda siroz, dekompanseasyon ve hepatosellüler kanser gelişme riskine sahiptirler. Mevcut antiviral tedavinin hedefleri HBV DNA replikasyonunu baskılayarak saptanamaz düzeye indirmek, biyokimyasal ve histopatolojik düzelme sağlamak, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlamaktır.

Bu tez çalışmasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında, Ocak 2007 - Mayıs 2014 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısı konmuş ve antiviral tedavi başlanmış hastalar (n:335) değerlendirildi. Retrospektif dosya taraması yapılarak hastaların demografik özellikleri ve antiviral ajanlara tedavi yanıtları incelendi.

Çalışmamıza 227'si (%67,8) erkek, 108'i (%32,2) kadın olmak üzere toplam 335 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 40,3 olup erkek hastaların yaş ortalaması 40,7, kadın hastaların yaş ortalaması 39,4 bulundu. HBeAg 239 hastada (%71,3) negatif iken 96 hastada (%28,7) pozitif saptandı. HBeAg negatif hastaların yaş ortalaması (41,9) pozitiflere göre (31,8) daha yüksek bulundu. HBeAg pozitif olan hastaların başlangıç HBV DNA düzeyi ortalama 4×10^8 IU/ml (median 1×10^8 IU/ml), HbeAg negatif olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyi ortalama 3×10^7 IU/ml (median 9×10^5 IU/ml) bulundu.

Kronik hepatit B tedavisinde 28 (%8,4) hastaya interferon, 60 (%17,9) hastaya lamivudin, 52 (%15,5) hastaya telbivudin, 91 (%27,2) hastaya tenofovir, 94 (%28,1) hastaya entekavir ve 10 (%3) hastaya adefovir tedavisi başlandı. İnterferon ve adefovir grubunda tedavi yanıt değerlendirilmesi yapılmadı.

Lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için birinci yıl yanıt değerlendirmesi yapıldı. Virolojik yanıt oranları sırasıyla %56,9, %84,3, %81 ve %80,9 olarak bulundu. Biyokimyasal yanıt oranları sırasıyla %73,2, %83,3, %91,4 ve %93,3 olarak bulundu. HBeAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin kullanan grupta saptanmadı. Tenofovir ve entekavir kullanan grupta HBeAg serokonversiyonu oranı %20 ve % 3,4 bulundu. HBsAg serokonversiyonu izlenmedi.

Beş yıllık tedavi yanıt sonuçları 96 hastadan elde edilmiş olup başlangıç tedavisi olarak hastalardan 26'sı (%27,1) tenofovir, 47'si (%48,9) entekavir ve 23'ü (%24) lamivudin kullanmaktaydı. Beş yıllık takipte lamivudin kullanan 20 (%87) hastada, entekavir kullanan 4 (%8) hastada direnç geliştiği düşünülerek tedavileri tenofovir ile değiştirildi. Virolojik yanıt oranları lamivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %13, %100 ve %91,7 bulundu. Biyokimyasal yanıtın tüm hastalarda devam ettiği gözlemlendi. HBeAg serokonversiyonu oranı tenofovir ve entekavir

grubunda %45.4 ve %53.8 bulundu. HBsAg serokonversiyonu tenofovir ve entekavir grubunda %3,8 ve %2,1 bulundu.

Sonuç olarak güncel rehberlerde önerilen entekavir ve tenofovir klinik yanıt oranları açısından birbirine benzer oranda bulunmuştur. Telbivudin yüksek düzeyde başarı ile ilişkili olsa da sadece viral yükü düşük hastalarda kullanılmış olması ve beş yıllık verilerinin olmaması değerlendirilmesini kısıtlayan faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler:Kronik Hepatit B, Tedavi, Oral Antiviraller.



SUMMARY

EVALUTION OF ANTIVIRAL TREATMENTS IN PATIENTS WITH CHRONICAL HEPATITIS B

Chronic Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most important causes of liver-related morbidity and mortality. Patients with chronic HBV infection, if untreated, have an increased risk for developing cirrhosis, decompensation, and hepatocellular carcinoma. The objectives for current antiviral therapy include suppressing HBV DNA replication until an undetectable level is achieved, to provide biochemical and histopathological improvements, and to achieve HBeAg seroconversion in HBeAg-positive patients.

In this study, patients who were diagnosed to have chronic hepatitis B and initiated antiviral treatment between January 2007 - May 2014 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Division of Gastroenterology (n:335) were evaluated. Demographic features and responses to antiviral treatment of the patients were investigated using a retrospective review of medical records.

227 male (67,8%) and 108 female (32,2%) totaling 335 patients were included in our study. The average age of the patients was 40,3, and it was found to be 40,7 for the male patients and 39,4 for the female patients. HBeAg was negative in 239 patients (71,3%) and HBeAg was found positive in 96 patients (28,7%). Average age of HBeAg negative patients (41,9) was found higher than HBeAg positive patients (31,8). Initial average HBV DNA level was found 4×10^8 IU/ml (median 1×10^8 IU/ml) in HBeAg positive patients, whereas it was found 3×10^7 IU/ml (median 9×10^5 IU/ml) in HBeAg negative patients.

28 patients were initiated on interferon (8,4%), 60 (17,9%) patients on lamivudine, 52 (15,5%) patients on telbivudine, 91 (27,2%) patients on tenofovir, 94 (28,1%) patients on entecavir, and 10 (3%) patients on adefovir therapy for the treatment of chronic hepatitis B infection. No treatment response evaluation was made for the interferon and adefovir groups.

First-year response to therapy with lamivudine, telbivudine, tenofovir, and entecavir was evaluated. Virologic responses were found as 56,9%, 84,3%, 81%, and 80,9% respectively. Biochemical responses were found as 73,2%, 83,3%, 91,4%, and 93,3% respectively. No HBeAg seroconversion was found in the group treated with lamivudine and telbivudine. HBeAg seroconversion ratios in the group treated with tenofovir and entecavir were found as 20% and 3,4% respectively. HBsAg seroconversion was not observed.

Five-year treatment outcomes were obtained from 96 patients, of whom 26 (27,1%) received tenofovir, 47 (48,9%) entecavir, and 23 (24%) lamivudine as initial therapy.

During five-year follow-up, treatment resistance was considered in 20 (87%) patients receiving lamivudine and 4 (8%) patients receiving entecavir and their treatments were changed with tenofovir. Virologic response ratios were found 13%, 100% and 91,7% for lamivudine, tenofovir and entecavir respectively. On-going biochemical response was observed in all patients. HBeAg seroconversion ratios in tenofovir and entecavir groups were found 45,4% and 53,8% respectively. HBsAg seroconversion was found 3,8% and 2,1% in tenofovir and entecavir groups.

As a consequence, according to the clinical response ratios entecavir and tenofovir which both are recommended medications at current guidelines were found similar to each other. Telbivudine although is related to high success level, it's usage only in patients with low viral load and lacking of it's five-year data were limitations for evaluation.

Key Words:Chronic Hepatitis B, Treatment, Oral Antivirals.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Viroloji.....	8
2.3.1. Virüs Genomu.....	9
2.3.2. Genotip ve Serotipler	11
2.3.3. HBV Mutantları	12
2.3.4. Virüs Replikasyonu.....	13
2.4. Patogenez.....	14
2.4.1. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri	15
2.5. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik.....	16
2.5.1. Akut HBV Enfeksiyonu.....	17
2.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu	19
2.6. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Tanısı	23
2.6.1. Serolojik Tanı	24
2.6.2. Moleküler Tanı	25
2.7. HBV Enfeksiyonunun Tedavisi	27
2.7.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi:.....	27
2.7.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ADV	: Adefovir
ALT	: Alanin aminotransferaz
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AST	: Aspartat aminotransferaz
cccDNA	: Kovalent bağılı sirküler DNA
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ELISA	: Enzyme- Linked İmmunuassay
ETV	: Entekavir
FDA	: Food and Drug Administration
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	: Çekirdek antijeni
HBeAg	: e antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBV DNA	: Hepatit B virusu DNA'sı
HCV	: Hepatit C virüsü
HSK	: Hepatoselüler karsinom
HDV	: Hepatit D virüsü
HSK	: Hepatoselüler kanser
INFα	: İnterferon alfa
IU	: International Unit
KHB	: Kronik Hepatit B
L	: Litre
LAM	: Lamivudin
LdT	: Telbivudin
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
NÜS	: Normalin üst sınırı

PCR	: Polimerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PEG INF	: Pegile interferon
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği
YMDD	: Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat



TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı	5
Tablo 2. HBV Genotip ve Subtiplerin Coğrafik Dağılımı	11
Tablo 3. Modifiye Ishak Histolojik Aktivite İndeksi	16
Tablo 4. HBV Enfeksiyonu Tanısında ve İzlenmesinde Serolojik Göstergeler	26
Tablo 5. HBeAg (-) Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 6. HBeAg (+) Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 7. Sirotik Hastalarda Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. HBV Genotipleri (A-H) ve Klinik İlişkileri.....	34
Tablo 9. İnterferon ile Oral Antiviral Ajanların Kullanımında Avantaj ve Dezavantajları.....	35
Tablo 10. KHB Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlara Klinik Cevabın Tanımlamaları	42
Tablo 11. Antiviral İlaç Direnci İçin AASLD ve EASL Kılavuzlarında Tedavi Önerileri	45
Tablo 12. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Genel Özellikleri.....	49
Tablo 13. ALT, HBV DNA Düzeyi ile Karaciğer Biyopsisi Arasındaki İlişki.....	51
Tablo 14. Hastaların Gruplara Göre Tedavi Öncesi Verileri.....	53
Tablo 15. Virolojik Yanıt Sağlanması için Geçen Süre	54
Tablo 16. Gruplara Göre Tedavi Sonrası Birinci Yıl Verileri.....	56
Tablo 17. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Birinci Yıl Tedavi Sonuçları.....	57
Tablo 18. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Üçüncü Yıl Tedavi Sonuçları.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı 5
Şekil 2.	Türkiye’de HBV Taşıyıcılık Oranlarının Bölgesel Dağılımı 6
Şekil 3.	A) HBV’nin Elektron Mikroskopik Görüntüsü B) ‘Dane partikülü’ C) ‘Tübüler Partiküller’ 9
Şekil 4.	A) HBV Şematik Görünümü B) HBV Genomunun Şematik Görünümü..... 10
Şekil 5.	Akut HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri 18
Şekil 6.	Akut HBV Enfeksiyonunda Tanısal Göstergeler 19
Şekil 7.	Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri..... 20
Şekil 8.	Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Gelişim Dönemleri 23
Şekil 9.	Kronik HBV İnfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 36
Şekil 10.	Kronik Hepatit B tedavisi Sırasında Tedavi Başarısızlığına Neden Olan Virolojik Formlarının Oluşum Zamanlaması ve Tanımları. Primer Yanıtsızlık, Genotipik Direnç ve Virolojik Atılımı İçermektedir. 44
Şekil 11.	Bir Antiviral Ajanla Tedavi Gören Kronik Hepatit B Hastasında Genotipik Direnç, Virolojik ve Biyokimyasal Kırılma, Virolojik Rebound ve Hepatit Alevlenmesi Şeması. 45
Şekil 12.	Karaciğer Biyopsisi Değerlendirilmesinde HAI ve Fibrozis Skoru..... 50
Şekil 13.	Tedavide Kullanılan Antivirallerin Gruplara Dağılımı 51
Şekil 14.	Tedavide Kullanılan Antivirallerin Yıllara Göre Dağılımı 52
Şekil 15.	Birinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları 54
Şekil 16.	Gruplara Göre Bir Yıllık ALT Düzeyleri..... 55
Şekil 17.	Birinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları 55
Şekil 18.	Birinci Yıl HBeAg Serokonversiyon Oranları 56
Şekil 19.	Üçüncü Yıl Virolojik Yanıt Oranları 57
Şekil 20.	Üçüncü Yıl HBeAg Serokonversiyon Oranları..... 58
Şekil 21.	Beşinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları 59
Şekil 22.	Tenofovir ve Entekavir için Beş Yıllık ALT Düzeyleri..... 59
Şekil 23.	Beşinci Yıl HBeAg Serokonversiyonu Oranı 60
Şekil 24.	Lamivudin Direnci Düşünülen Hastaların Tedavi Sürelerine Göre Dağılımı..... 61
Şekil 25.	Telbivudin Direnci Düşünülen Hastaların Tedavi Sürelerine Göre Dağılımı..... 61
Şekil 26.	Antiviral Direnç Oranları 62



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadna viridae ailesi, ortohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virüstdür (1). Akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun (HSK) en önemli etkenlerinden birisidir.

Dünyada tahminen 350-400 milyon kişi hepatit B virüsü (HBV) ile kronik olarak enfektidir. Bu kişilerin %75'i Asya ve Batı Pasifikte yaşamaktadır. Türkiye hepatit B enfeksiyonu yönünden endemik bir bölgedir. Ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte, Avrupa hastalık kontrol ve önleme merkezinin (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) hepatit B'ye ilişkin teknik raporunda Türkiye'de genel popülasyonda HBsAg pozitifliği seroprevalansı %2-8 arasında, HBV ile karşılaşma prevalansı ise %20-60 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin batı illerinde %3-4,5 gibi daha düşük oranda HBsAg pozitifliği bildirilirken, güneydoğu ve doğu anadolu illerinde %8-14,3 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir. Bu rapora göre Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında genel popülasyonda hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir (2,3). 1980'lerin başından beri HBV'ye karşı etkin aşılardan mevcut olmakla birlikte, prevalansın yüksek olduğu yerlerde perinatal bulaş ve yaşamın erken dönemlerindeki geçiş enfeksiyonunun en önemli kaynağı olmaya devam etmektedir. Kronikleşen HBV enfeksiyonu, siroz gibi son dönem karaciğer hastalığının komplikasyonları ve hepatosellüler karsinom (HSK) nedeniyle dünyada her yıl bir milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda viral yük ile siroz ve HSK arasında pozitif korelasyon bulunması virüs miktarının azaltılmasının önemini ortaya koymaktadır (4,5).

Hepatit B tedavisinde HBV enfeksiyonunu eradike etmek esas amaç olmasına rağmen virüsün hepatosit nükleusunda yerleşerek cccDNA oluşturması nedeniyle günümüzde hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlarla bu hedefe ulaşmak mümkün görünmemektedir. Bu nedenle tedaviden beklenen en başarılı sonuç HBsAg serokonversiyonunun sağlanarak hastalığın ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu sonuca ulaşmak az sayıda hastada mümkün olmaktadır. Mevcut antiviral tedavinin hedefleri serum HBV DNA supresyonu sağlanarak HBV DNA'yı ölçülemez düzeyde tutmak, biyokimyasal ve histopatolojik düzelme sağlamak, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg

serokonversiyonu sağlamaktır. Böylece hastalığın seyrini yavaşlatıp siroz, HSK gibi istenmeyen sonuçların oluşmasının engellenmesi hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşmak için immün modulatörler (pegile interferon) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleotid ve nükleozid analogları) kullanılan antiviral ilaçlardır (6).

Bu tez çalışmasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında, Ocak 2007-Mayıs 2014 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısı konmuş ve antiviral tedavi başlanmış hastalar değerlendirildi. Retrospektif dosya taraması yapılarak hastaların demografik özellikleri, tedavi uyumları, tedavi öncesi ve sonrası verilerin istatistiksel değerlendirmesinin yapılması, kullandıkları antiviral ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda tanımlanmıştır. Tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu sanılmakla birlikte HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (7). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır. Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (8). Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immun profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamıştı. II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde enfeksiyöz sarılık ciddi sorunlara neden olmuştur.

Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır. Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda günümüzde HBsAg olarak bilinen Avustralya antijenini (Au antijeni) saptamasıyla virus hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş. Sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (9).

Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma

kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılardan kullanılmaya başlanmıştır (10).

2.2. Epidemiyoloji

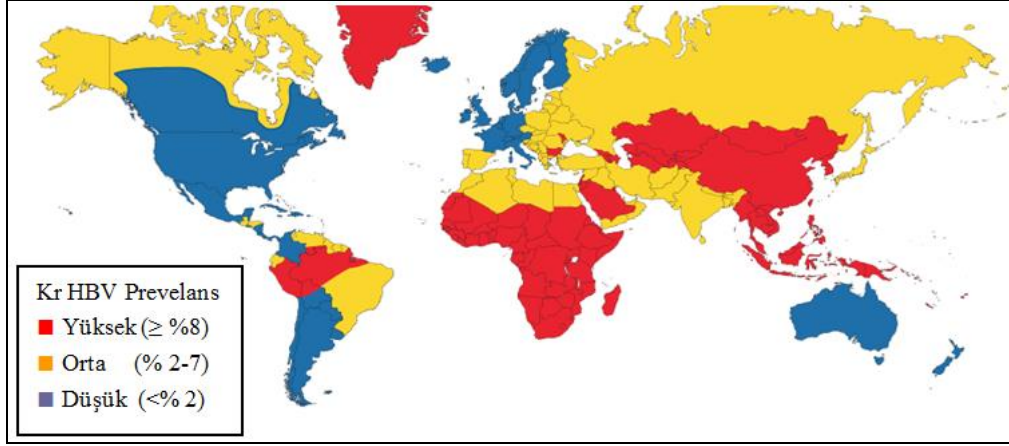
Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyonu olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 500-700 bin kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir. Karaciğer sirozu vakalarının %57'si ile primer karaciğer kanseri olgularının %78'i HBV ve HCV enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır (11,12).

HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma yolu dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir (13). Buna göre dünya HBsAg ve AntiHBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1- Düşük endemik bölgeler: Toplumda HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır.

2- Orta endemik bölgeler: Türkiye'nin dâhil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin bulunduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ve horizontaldir.

3- Yüksek endemik bölgeler: HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nin bulaşması çoğunlukla perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (14,15).



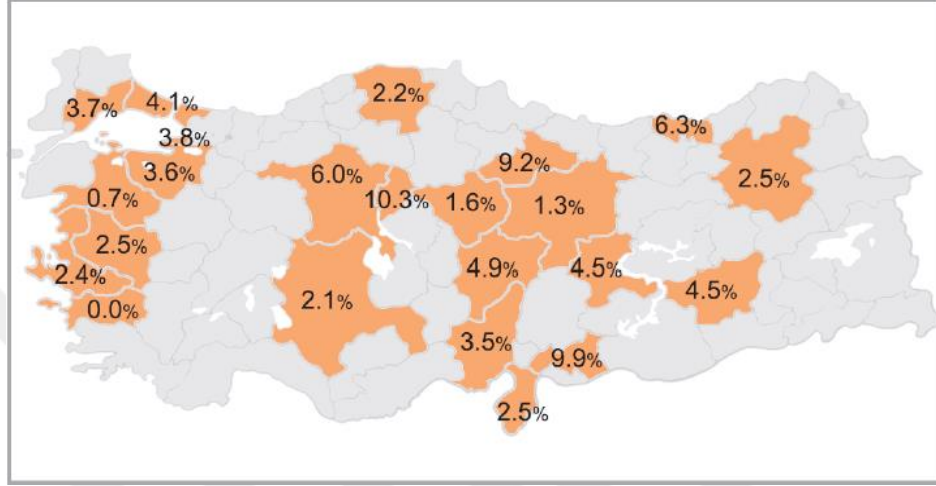
Şekil 1. Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı

Tablo 1. Dünyada Hepatit B Enfeksiyonu Prevelansı

Özellik	Yüksek Endemik	Orta Endemik	Düşük Endemik
HBsAg pozitiflik	≥ %8	%2-7	< %2
Kronik enfeksiyon	% 5-20	% 2-5	% 0,1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı dönem	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin dönem
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Cinsel, perkütan

Türkiye’de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, çocuklar ve çeşitli risk gruplarında HBsAg seroprevelansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Elde edilen verilere göre, Türkiye’deki HBsAg seroprevelansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirlenmiştir. Ülkemizin batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %3-4 arasında değişirken, doğu ve güneydoğu anadolu bölgelerinde pozitiflik oranı %8’ler civarındadır. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (16). Anti-HBs’nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20,6-52,3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye’de HBV enfeksiyonu seroprevelansının

(HBsAg pozitifliği/Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oran gelişmiş ülkelere oranla oldukça yüksektir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar HBV'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir.



Şekil 2. Türkiye’de HBV Taşıyıcılık Oranlarının Bölgesel Dağılımı

Tek önemli bulaş kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virüsün dört ana bulaşma şekli vardır. Bunlar; enfekte kan veya vücut salgılarıyla perkütan temas, cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastır (horizontal) (17).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Fekal-oral bulaşmadığı için enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (18).

1-Perkütan (parenteral) bulaşma; En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) ve akupunktur perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan

veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (19).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taraması başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon hepatit B enfeksiyonu oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif enfeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (18).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. Plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (18).

2-Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozularsa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar (20).

3-Perinatal-vertikal bulaşma: HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde bu oran %5-20'dir (21). Enfekte annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, enfeksiyonun kronikleşme olasılığı %40-70'dir (22). Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (23).

4-Horizontal bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir. Kötü hijyen şartları, düşük sosyoekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır. Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır. Bunun sebebi havlu, jilet, makas, manikür, pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (9).

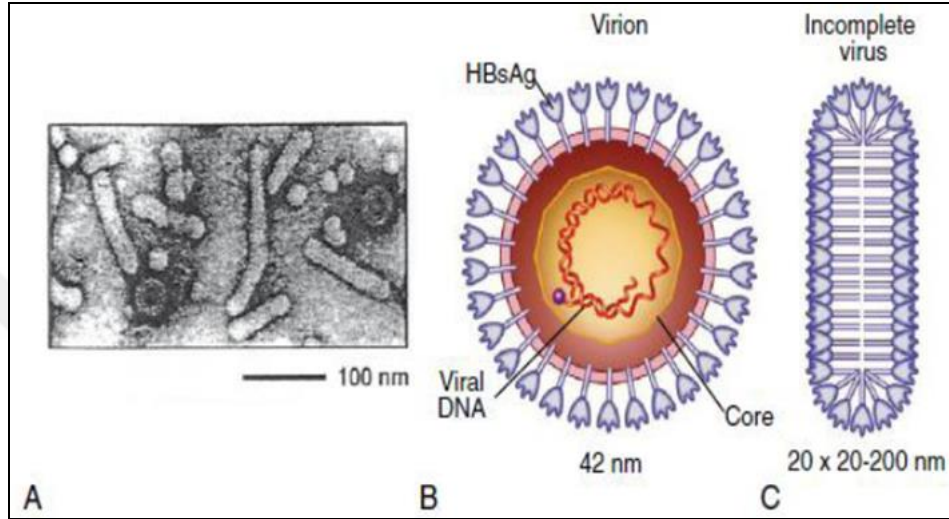
2.3. Viroloji

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinin ortohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişte etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır.

HBV sadece insan ve şempazeleri enfekte ederek hepatositlerde replike olur. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın reverz transkriptaz enzimini kodlar ve RNA aracılığı ile replike olur. Enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açmakta olup elektron mikroskopunda incelendiğinde büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (1,16,24,25).

1. Yaklaşık 42 nm (42-47 nm) çapında yuvarlak partiküller; tam bir viriyon yapısında, küresel şekilli olup enfeksiyözdür. Dane partikülü olarak adlandırılır.
2. Yaklaşık 22 nm (16-25nm) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, enfektif olmayan, küresel partiküller
3. Yaklaşık 22 nm (17-25) çapında ve değişken uzunlukta, özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, içerisinde nükleik asit bulunmayan enfeksiyöz olmayan tübüler partiküller.

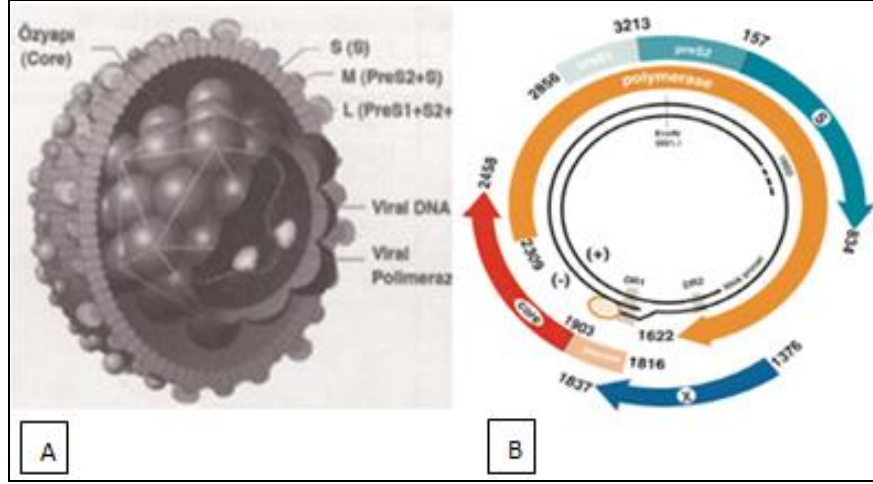
Her üç form da enfekte konak serumunda yüksek miktarda saptanırlar. HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktirler. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. Enfektif olmayan formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur (9,16).



Şekil 3. A) HBV'nin Elektron Mikroskopik Görüntüsü B) 'Dane partikülü' C) 'Tübüler Partiküller'

2.3.1. Virüs Genomu

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve yaklaşık %70 çift, %30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Kapsid dışında üç farklı yüzey antijenini taşıyan konak hücreden kazanılmış lipid yapılı zarf yer alır. Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur (26).



Şekil 4. A) HBV Şematik Görünümü B)HBV Genomunun Şematik Görünümü

HBV'nin dört majör geni mevcuttur:

S geni: Pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüsün yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen-HBsAg) kodlayan genidir. Önceleri Avustralya (Au) antijeni olarak adlandırılan S proteini, hepatositlerden salınır ve hepatik hasarda önemli rol oynar. HBsAg viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir. HBsAg'deki aminoasit farklılıklarına göre a, d, y, w ve r antijenik yapı farklılıkları oluşur. Ancak "a" bütün HBsAg pozitif hastalarda olup, buna karşı oluşan anti-HBs antikorlu bağışıklığı sağlar. Antijenik farklılıktan dolayı adw, ayw, adr, ayr diye 4 alt tipi vardır.

C geni: Kor ve nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan 'hepatitis B core antijen (HBcAg)'ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. HBcAg hepatosit endoplazmik retikulumda yapısal değişikliğe uğrayarak HBeAg'e dönüşür. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

P geni: P proteini (polimeraz geni), viral genomun büyük bir kısmını (dörtte üçünü) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar

X geni: X proteinini kodlar. X proteini de sitoplazmada mitojenik sinyal yolunu aktive etmekte, çekirdekte ise transkripsiyon faktörlerini etkileyerek hepatokarsinogenezi desteklemektedir (27).

2.3.2. Genotip ve Serotipler

HBV genotipleri, tüm genom dizisinde %8'i ve S geninde %4'ü aşan farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanmaktadır. Buna göre HBV'nin, A'dan H'ye kadar 8 majör genotipi mevcuttur. Coğrafi olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir (28). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, dominant olarak D genotipi ile karşılaşmıştır (29).

Tablo 2. HBV Genotip ve Subtiplerin Coğrafi Dağılımı

Genotip	Subtip	Coğrafi Dağılım
A	adw2 ayw1 adw2	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika
B	adr ayr adw2	Endonezya, Çin, Vietnam
C	adr ayr	Doğu Asya, Kore Çin, Japonya
D	ayw2 ayw3	Akdeniz Bölgesi, Hindistan
E	ayw4	Batı Afrika
F	adw4 adw	Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	adw2	Abd, Avrupa
H	adw3	Orta Amerika

Ayrıca viral zarf glikoproteinlerinin antijenik farklılıklarına göre de en az dört stabil serolojik HBV alt tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerin tümü “a” olarak belirtilen majör serolojik belirteç taşırlar. Buna göre HBV alt tipleri adw, ayw, adr ve ayr olarak isimlendirilmiştir (30). Ancak bu tipler arasında önemli biyolojik ya da patojenik farklılıklar saptanmamıştır. Dolayısıyla immünodominant olan ve nötralizan antikor yapımını indükleyen “a” antijeni hepsinde ortak olduğundan, herhangi bir serotipe karşı immünizasyon, tüm tiplere karşı çapraz koruma sağlamaktadır.

Virüsün coğrafi dağılımı ile genotipler arasındaki ilişki, serotiplere göre daha uyumlu olduğundan moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotip tespitinin daha yararlı olduğu ifade edilmektedir (31).

2.3.3. HBV Mutantları

Hepatit B virüsü yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. İlaçlar ya da immün sistem tarafından replikasyon baskılanmadığı takdirde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği sanılmaktadır. Ancak revers transkriptaz enziminin onarıcı fonksiyonu olmaması, yüksek virion üretimi ile bir araya geldiğinde replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olur. HBV polimerazının yıllık hata oranının nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran retroviruslarla eşit, ancak diğer DNA virüslerinden 104 kat daha fazladır. Mutasyon olduğu durumlarda enfekte kişilerde genetik olarak birbirine yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu oluşur. Enfekte konaktaki virüsten daha avantajlı bir özellik oluşur ise mutant virüs baskın hale gelmektedir (32).

HBV’de oluşabilecek mutasyonlar klinik açıdan önemlidir. Bunlar;

- virüsün replikasyonunu arttırabilir
- virüsün antijenik yapısını değiştirerek bağışık yanıtta kaçabilmesine yol açabilir
- virüsün hücreye girişini kolaylaştırabilir
- antiviral ilaçlara direnç gelişmesine yol açabilir (33,34).

Precore/Core Gen Mutasyonu: Bu mutasyonlar HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır. Precore mutasyonları precore gen bölgesinde translasyonel stop-kodon mutasyonu sonucu meydana gelir. Böylece HBeAg üretimi baskılanır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir. Diğer bir mutasyon grubu olan core mutasyonu, bazal core promoter’i etkilemekte ve transkripsiyonel precore ve core mRNA azalmasına neden olmaktadır. Böylece HBeAg salınımı %70 oranında azalmaktadır (13,35).

Zarf Bölgesi Mutasyonu: HBV’ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden olan ‘a’ determinantındaki 124-147. aminoasitler arası subtiplerde oldukça korunmuş bir bölgedir. 145. pozisyonda bulunan glisinin arjinine dönüşmesine neden olan mutasyon virüste büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg’nin yapısında oluşan bu değişiklik, anti-HBs’nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve

replikasyona devam etmesine neden olur. Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti-HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklendiği için ‘‘aşı kaçak mutantlar’’ olarak adlandırılmıştır. HBV re-enfeksiyonunu engellemek için karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B immünglobulin (HBIG) kullanımı sırasında da 12 ay içinde hastaların %20’sinde ‘a mutantları’ seçilmektedir. A determinanti mutantları, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamamaktadır. Bu durumda da ‘tanısal kaçak mutantlar’ olarak adlandırılırlar (13).

Polimeraz Bölgesi Mutasyonu: KHB tedavisinde nükleozit/ nükleotid analoglarının kullanımı ile polimeraz geninde mutasyon taşıyan virüslerin seçilerek ilaçların klinik etkinliğinde azalmaya neden olurlar. Lamivudin alan hastalarda ilk yılda % 14-32, 4. yılın sonunda ise % 70 direnç görülür. HBV de izlenen ve nükelozit analoglarına direnç oluşturan mutasyonların büyük kısmı polimeraz proteininin dNTP bağlayan bölgesinde (domain C, YMDD motifi) izlenmektedir (13)

X Bölgesi Mutasyonu: Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (13)

2.3.4. Virüs Replikasyonu

HBV’nin replikasyon kapasitesi yüksektir ve günde 10^{11} ve 10^{13} virüs salınır. Kronik HBV enfeksiyonunda her gün vücutta bulunan virüslerin %50’si kadar yeniden oluşur. Virüsün plazma yarı ömrü dört saattir ve hepatosite girdikten sonra replikasyon 17-36 saat kadar sürer. HBV replikasyonu sitopatik değildir ve hücrede belirgin morfolojik değişiklik yapmaz. HBV’nin tek kanıtlanmış replikasyon bölgesi hepatositlerdir. Safra kanalı epitelyum hücreleri, pankreasın bazı endokrin ve ekzokrin hücreleri, böbrek ve lenfoid doku da enfeksiyon hedefi olabilir. Fakat hepatosit dışı replikasyon bölgelerinin viral patogeneizde rolü olmadığı düşünülmektedir (25,36).

Replikasyon hepatosite tutunma ile başlar ve serbest virüs salınımına kadar devam eder. Viral tutunma ve hücre içine giriş için henüz tanımlanmamış olan hepatosit reseptörü ile virüsün preS proteinini etkileşir. Viral tutunmayı takiben

membran füzyonu ile nükleokapsit sitoplazmaya girer, pasif difüzyon ve tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Enfeksiyöz viryonun hücreye tutunmasının ardından nükleusta çift iplikli viral genom kovalan olarak kapalı çembersel DNA (ccc DNA)'ya dönüşür. Nüveler içerisinde negatif iplikçikli bir DNA kopyasının revers transkripsiyonu ile viral polimeraz sentezlenir. Polimeraz pozitif DNA iplikçığı sentezlemeye başlar. Ancak süreç tamamlanmaz. Nüveler HBsAg içeren kılıfları kazanarak pregolgi membranlarından tomurcuklanır ve hücreden dışarı çıkabilirler. Alternatif olarak nüveler tekrar nukleusa taşınırlar ve aynı hücrede bir başka replikasyon döngüsüne katılırlar (13,37)

2.4. Patogenez

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yeni doğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bunun tam tersi HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük HBV DNA düzeyine rağmen yaygın hepatosellüler nekroz mevcuttur. Yeni doğanlarda virüse karşı immün yanıt yokken, fulminan hepatitte güçlü bir immün yanıt vardır (13)

Yapılan araştırmalar, virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarının, özgül immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (13). Sitotoksik T lenfositleri enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlarken diğer taraftan karaciğer hasarına katkıda bulunarak aminotransferazların düzeyleri artmakta ve hastalığın kliniği ortaya çıkmaktadır. T hepler-2 yanıtı ile interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgısı başlayan immün yanıt virüsün sitotoksik T lenfositlerince temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirir (32,38).

Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren iyileşenlerde HBV'nin karaciğerden tamamen temizlendiği düşünülmekteydi. Ancak viral antijen, antikor ve spesifik sitotoksik T hücrelerin kaybolmasına karşın, yüksek duyarlılıklı HBV DNA ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi neticesinde akut hepatit B enfeksiyonunun klinik iyileşmesinden 10 yıl sonra dahi serum veya karaciğerde HBV genom izleri saptanmıştır. Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren iyileşmiş, daha sonra immünsupresif veya kanser tedavisi almış birçok hastada HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu gözlemler akut enfeksiyondan sonra HBV'nin vücuttan tamamen eradike edilemediğini göstermektedir.

cccDNA, HBV'nin hepatositlerde sürekli bir şekilde kalışında etkili olan moleküldür ve antiviral tedavi sonrasında izlenen viral reaktivasyonlardan sorumludur. Yani çekirdekte bulunan cccDNA, replikasyon için kaynak oluşturur. Antiviral tedaviler, cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir (39).

2.4.1. Hastalığın Karakteristik Histopatolojik Özellikleri

Kronik hepatit B'nin karaciğer histopatolojik incelemesinde en karakteristik bulgusu hematoksilen-eozin boyası ile saptanan buzlu cam tarzında sitoplazma ve kumsu nükleustur. Bazen çevrede bir halo bulunur. HBsAg içeren endoplazmik retikulum varlığı nedeniyle bu değişiklik oluşur. Buzlu cam tarzında sitoplazma kronik B hepatiti için patognomonik değildir. Ancak bu görüntüdeki sitoplazmada, immünhistokimyasal olarak HBsAg'nin saptanması kronik B hepatiti için patognomoniktir. Bir diğer özgün bulgu kumsu nükleustur. Nükleusta HBcAg toplanmasına bağlıdır (40).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem, bizim çalışmamızda da kullandığımız Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (41).

Tablo 3. Modifiye Ishak Histolojik Aktivite İndeksi

<i>Modifiye HAI Derecelendirilmesi</i>	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatit	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz, apopitozis ve fokal enflamasyon	
Yok	0
1 veya daha fazla odak (100'lük büyütmede)	1
2-4 odak	2
5-10 odak	3
10'dan fazla odak	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye HAI evrelendirmesi: Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz	
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genisleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genisleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genisleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genisleme ve belirgin köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz	6

2.5. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik

Hepatit B virüs enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda incelenir.

2.5.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut viral hepatit enfeksiyonunun seyri inkübasyon dönemi, prodromal dönem, ikterik dönem ve konvalesan dönem olmak üzere dört kategoride incelenebilir. İnkübasyon dönemi alınan virüs miktarına ve kişinin immünite durumuna bağlı olarak 45-120 gün arasında değişir. Enfeksiyonun klinik bulguları ve seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immünitesi önemli faktörlerdendir.

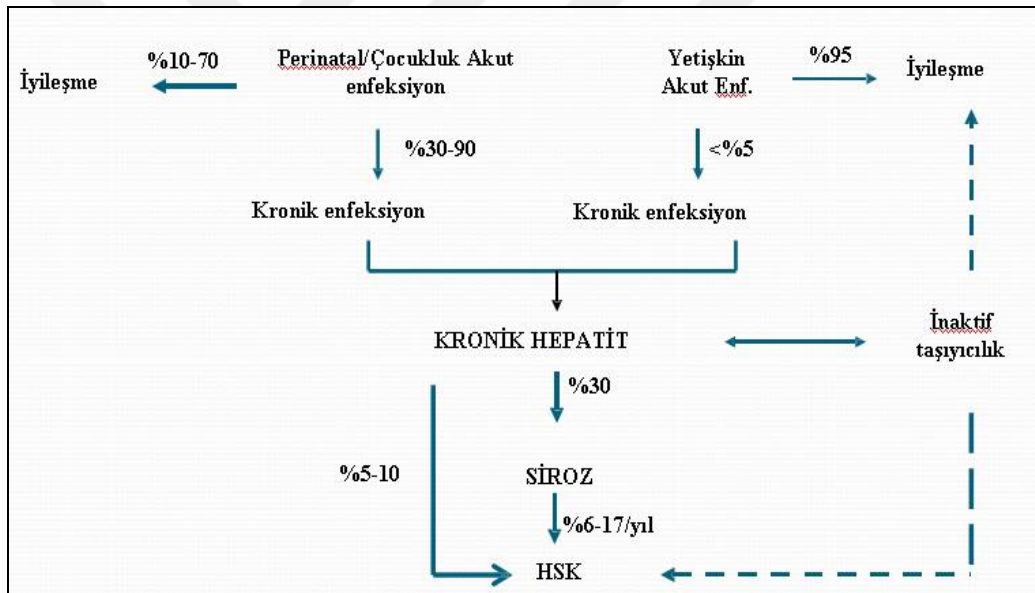
Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayıran klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastada, sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu, geçirilmiş cerrahi ya da hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas öyküsü olabilir.

HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkin olgularda %50 dir. Bulantı-kusma, grip benzeri şikâyetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt ağrı en belirgin semptomlardır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmün kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve ürtikeryal veya makulopapuler raş, artraljinin eşlik ettiği bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit gelişebilir. Preikterik dönemde, bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. İkterik dönemde, semptomlarda genellikle düzelme olurken sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, gayta renginde açılma gözlenebilir. Sarılığın süresi genellikle 1-3 hafta kadar sürmekte olup 6 ayı bulabilir.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetinin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5) ve splenomegali (%5) saptanabilir (42). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, eritema nodozum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomeni yansıtan ekstrahepatik

bulgulara da rastlanılabilir (43). Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu tam olarak iyileşme gösterir.

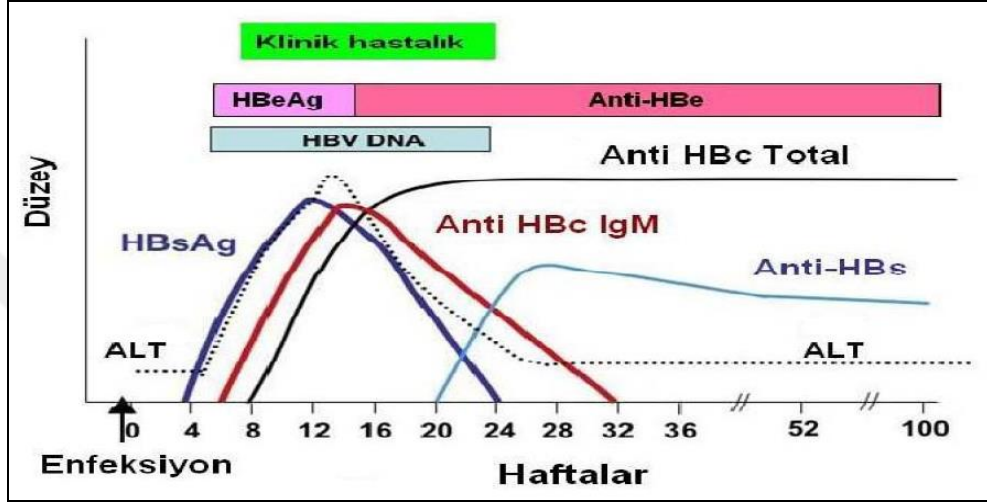
Akut hepatit B enfeksiyonu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Patogenezinde konağın immünitesi ve precore/core promoter mutasyonlar gibi virüse bağlı pek çok faktörler etkili olmaktadır (44). Eşlik eden HCV veya HDV enfeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığı artmaktadır. Nadir görülen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalginlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flaping tremor, serum transaminaz düzeyinde ani azalma, protrombin zamanında uzama, oligoüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (45).



Şekil 5. Akut HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri

Akut hepatit B enfeksiyonunda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), inkubasyon periyodu sonrası kanda belirlemeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV core antijenine karşı oluşan antikorların (anti-HBc) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken enfeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut enfeksiyonda mililitredeki miktarı 10^{10} viriyon civarında olup oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Bu dönemde hem vertikal hem de horizontal bulaş olasılığı çok yüksek orandadır. Enfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg

ve HBeAg kaybolur. Anti-HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Viral antijenlerin kaybı ve anti-HBs antikorların görülmesinden sonra dahi kanda düşük düzeyde HBV DNA yıllar boyu saptanabilir. Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu enfeksiyon ile sonlanmamıştır (46).

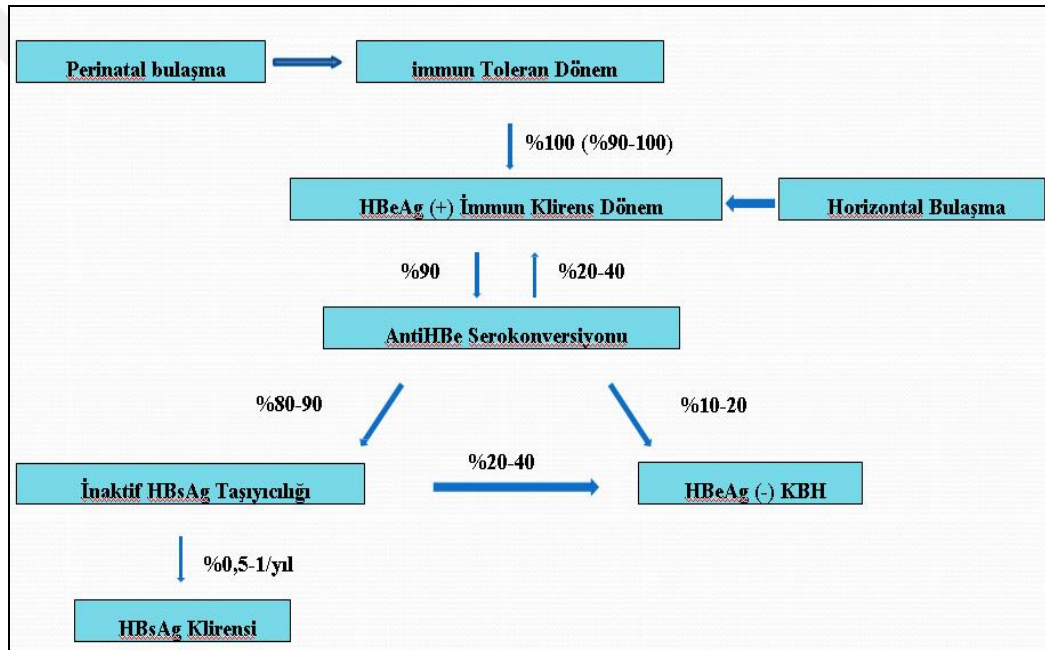


Şekil 6. Akut HBV Enfeksiyonunda Tamsal Göstergeler

2.5.2. Kronik HBV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda HBV'nin bulaşması çoğunlukla perinatal ve horizontal yolla olmaktadır. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. Düşük endemik alanlarda enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyrederek (47).

Kronik HBV hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (48). Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskulitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. (49,50,51).



Şekil 7. Kronik HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal gelişimi beş dönemde gruplandırılabilir. Ancak bunların ardışık olarak ortaya çıkma şartı yoktur.

İmmün Toleran Faz: Doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ya da erişkin dönemde de olabilmektedir. Sağlıklı erişkinlerde bu evre iki-dört hafta sürerken çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yeni doğanlarda yıllarca sürebilmektedir. Bu durumda yüksek HBV replikasyonu olmakta fakat immün yanıt oluşmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu nedenle transaminaz değerleri

normal olmaktadır. HBeAg pozitifdir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur; ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit B gözlenir. Bu fazda spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Yüksek viremi düzeyleri nedeniyle, bu hastalarda yüksek bulaştırıcılık bulunur (52).

İmmün Klirens Faz (HBeAg pozitif KHB): Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir ve immün yanıtın gelişmesi ile karakterizedir. HBeAg pozitifliği, düşük replikasyon düzeyi (düşük serum HBV DNA düzeyleri ile ortaya çıkar), artmış veya dalgalanan transaminaz düzeyleri, orta veya şiddetli karaciğer nekroenflamasyonu veya önceki faza oranla daha hızlı fibrozis progresyonu ile karakterize olur (53). Bu faz haftalar veya yıllarca sürebilir. Ayrıca, spontan HBeAg kaybı oranı da artmıştır.

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı: İmmün reaktif döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virüsün replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün yanıtın yatışması sonucunda bu döneme girilir. Taşıyıcılık durumu tanımlanmadan önce 3-4 ayda bir seri olarak, bir yıl süreyle DNA ve ALT testleri yapılmalıdır.

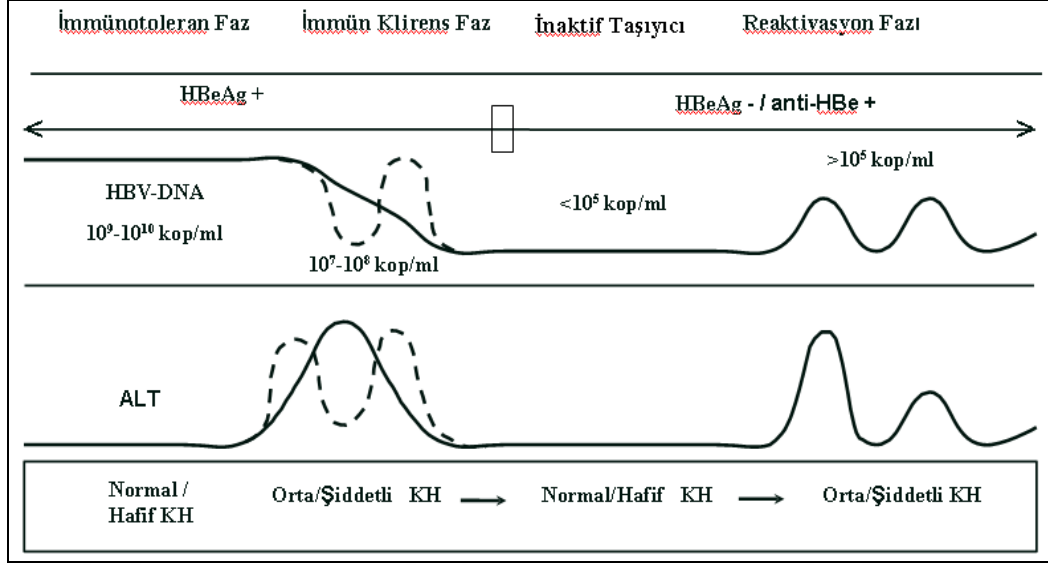
HBV ile enfekte hastalarda en geniş grubu inaktif taşıyıcılar oluşturur. Bu grupta HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, DNA düzeyi PCR ile düşük (DNA<2000 IU/ml) veya saptanamaz düzeydedir. ALT seviyesi sürekli normaldir. Biyopside nekroenflamasyon yoktur veya minimal düzeydedir ve genellikle normal histoloji şeklindedir. İnaktif taşıyıcılığın prognozu iyidir. Rutin uygulamada bu hastalara karaciğer biyopsisi ve tedavi önerilmez (6,54).

Uzun süreli izlemlerde (yaklaşık 18 yıllık) kalıcı biyokimyasal iyileşme oranı oldukça yüksek, siroz ve HSK gelişme riski ise oldukça düşük bulunmuştur (55). Ancak 50 yaş üstünde ve aile öyküsü bulunanlarda HSK gelişimi açısından 6-12 ayda bir alfa fetoprotein (AFP) düzeylerine bakılması ve ultrasonografi (USG) yapılması gereklidir.

İnaktif taşıyıcıların yaklaşık %20-30'unda izlem sırasında hepatit B'nin spontan reaktivasyonuna rastlanılabilir. Bazı taşıyıcılarda HBsAg negatifleşip, anti-HBs oluşabilir. HBsAg klirensinin insidansı her yıl batı ülkelerinde %1-2 iken, enfeksiyonun sıklıkla perinatal ve erken çocuklukta gözleendiği endemik alanlarda %0,05-0,8'dir. HBsAg klirensi kadınlarda ve ileri yaşlarda daha fazla saptanmıştır.

Reaktivasyon Fazı (HBeAg negatif KHB):Bu durum HBeAg pozitifliğinden anti-HBe'ye serokonversiyonu izleyerek immun klirens fazdan veya inaktif taşıyıcılık durumundan yıllar sonra meydana gelebilir. HBeAg negatiftir. HBV DNA düzeyleri HBeAg pozitif olanlara göre daha düşüktür. Uzun süreli hastalık remisyon oranı düşüktür (54,56,57). Bu nedenle uzun dönem prognozu HBeAg-pozitif hastalardan kötüdür ve siroz gelişme riski HBeAg pozitif olanlara göre iki kat daha fazladır. Doğal seyri tamamen anlaşılabilmiş olmamasına rağmen, bu faz başlıca iki farklı şekilde görülebilir. Hastaların %30-40'ını oluşturan birinci durumda orta-yüksek HBV DNA seviyeleri ile birlikte sürekli yüksek ALT seviyeleri gözlenir. İkinci şekilde ise dalgalı seyreden ALT yükseklikleri ile birlikte düşük veya negatif HBV DNA seviyeleri gözlenir ve bu grup hastaların %45-60'ını oluşturur. Dolayısıyla bu hastalardan inaktif HBV taşıyıcılığını ayırt etmek önemli ve bazen zordur. Taşıyıcılar çok düşük komplikasyon riskine ve iyi bir prognoza sahiptir. Oysa diğerleri siroz ve HSK gelişme riski yüksek olan gruptur. Bu nedenle aktivite dalgalanmalarını saptamak için, inaktif taşıyıcılıkta belirtildiği gibi minimum 1 yıl boyunca her 3-4 ayda bir ALT ve DNA seviyelerinin takibi gerekir (58,59).

HBsAg-negatif Faz: HBsAg'nin negatifleşmesinden sonra gelişen evrede, düşük düzey HBV replikasyonu, karaciğerde HBV DNA tespiti ile devam edebilir. Genel olarak anti-HBs ile birlikte ya da tek başına anti-HBc saptanır. HBsAg ve HBV DNA negatifliğine bağlı olarak siroz, dekompanseasyon ve HSK riski azalmaktadır. Ancak bu hastalarda immün süpresyon, HBV reaktivasyonuna yol açabilir. Bu dönemin gizli (okült) HBV enfeksiyonu ile ilişkisi ise belirli değildir (60).



Şekil 8. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Gelişim Dönemleri

Gizli Hepatit B Enfeksiyonu: Gizli (okült) hepatit B enfeksiyonu, periferik kan ya da karaciğerde HBsAg saptanamazken, duyarlı nükleik asit saptama yöntemleri ile HBV DNA'nın tespit edildiği durumlar olarak tanımlanır. Okült hepatit B; açıklanamayan karaciğer hastalığı (HSK ve kriptojenik siroz) olanlarda, spontan olarak veya interferon tedavisinden sonra iyileşen kronik enfeksiyonlu HBV seropozitif hastalarda ve karaciğer hastalığı bulgusu olmayan hemodiyaliz hastaları ve kan vericileri gibi HBV seronegatif kişilerde görülmektedir. Okült HBV enfeksiyonunun prevalansı ile ilgili veriler yeterli olmamakla birlikte, Kuzey Amerika'da HSK'lu hastalarda %16, anti-HBc pozitif kan vericilerinde %2 ve hemodiyaliz hastalarında %4 oranında bildirilmektedir. Okült HBV enfeksiyonunun, HBsAg'yi kodlayan ya da transkripsiyonu kontrol eden bölgelerin mutasyonu sonucunda antijenite ya da ekspresyon düzeylerinin değişimine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir.

2.6. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Tanısı

Hepatit B virüsünün in vitro olarak hücre kültürlerinde üretilmemesi nedeniyle HBV enfeksiyonlarının tanısı temel olarak serolojik ve moleküler yöntemlere dayanmaktadır.

2.6.1. Serolojik Tanı

Bu amaçla, virüse ait antijenler ve bunlara karşı konak tarafından oluşturulan antikorlar saptanmaktadır.

HBsAg: HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilir. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (61).

Anti-HBs: HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Anti-HBs pozitifliği, geçirilmiş akut enfeksiyon dışında hepatit B aşısı ile bağışıklama, hepatit B immünoglobulin uygulaması, kan transfüzyonu ve anneden bebeğe pasif geçiş durumlarında da saptanabilmektedir. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra anti-HBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu dönem dikkate alınarak anti-HBc IgM araştırılmazsa tanı gözden kaçabilir. Akut hepatit B geçirenlerin %5-15'inde anti-HBs oluşmamaktadır (22). Kandaki anti-HBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (61). Anti-HBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (62). Serum anti-HBs düzeyinin >10 mIU/ml olması enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Ancak daha düşük düzeylerde de koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (63).

HBcAg: Enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (22).

Anti-HBc: HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir. Anti-HBc IgM pozitifliği virüsle yeni karşılaşmayı işaret ettiğinden, akut HBV enfeksiyonu için tanısız değer taşır. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır (64). Kronik enfeksiyon sırasında reaktivasyon ile düzeyi artar. Daha sonra anti-HBc IgM, yerini anti-HBc IgG/total antikorlarına bırakmakta ve bu antikorlar da genellikle serumda hayat boyu

kalmaktadırlar. Bu nedenle anti-HBc IgG pozitifliği anti- HBs varlığı ile birlikte doğal olarak geçirilen enfeksiyona karşı gelişen bağışık yanıtı gösterir (62).

HBeAg: Hem akut hem de kronik hepatitlerde enfektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (61). Serumda HBeAg'nin varlığı, bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme olasılığını artırır (62).

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HBeAg kaybolduktan kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bu serokonversiyon viral replikasyonda azalmayı ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. Anti-HBe saptanan taşıyıcıların enfektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (22).

2.6.2. Moleküler Tanı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısında moleküler yöntemlerin kullanım alanları; kantitatif viral yük testleri, genotiplendirme testleri, ilaç direncinde mutasyon varlığını saptayan testler ve core promotor/precore bölge mutasyon testleri olmak üzere dört amaca yöneliktir.

HBV DNA: Viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (15,48). HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonun kanıtı olarak değerlendirilir. HBV DNA, HBV enfeksiyonu tanısında, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (okült HBV enfeksiyonu ya da mutant HBV enfeksiyonları) son derece yararlıdır (15).

Tablo 4. HBV Enfeksiyonu Tanısında ve İzlenmesinde Serolojik Göstergeler

HepatitB enfeksiyonu evreleri	HBsAg	AntiHBs	HBeAg	AntiHBe	AntiHBc	HBV DNA
Akut enfeksiyon erken dönem	+	-	+	-	Ig M	+
Akut enfeksiyon pencere dönemi	-	-	-	-	Ig M	+/_
Akut enfeksiyon düzelme dönemi	-	+	-	+	Ig G	+/_
Kronik enfeksiyon replikatif dönem	+	-	+	-	IgM,IgG	>100.000 kopya/ml
Kronik enfeksiyon inaktif taşıyıcılık dönemi	+	-	-	+	Ig G	<100.000 kopya/ml
Kronik enfeksiyon reaktivasyon dönemi	+	-	+/_	-	Ig M	>100.000 kopya/ml
Kronik enfeksiyon HbeAg(-) (prekor veya kor mutant) dönem	+	-	-	+	Ig G	>100.000 kopya/ml

HBV genotipleri ile kronik enfeksiyon gelişim riski ve tedaviye yanıt arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir. Örneğin genotip B ile enfekte olan hastalar, genotip C ile enfekte olanlara göre daha iyi progresyon göstermektedir. Benzer olarak farklı genotiplerin antiviral tedaviye olan yanıtları da farklı olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı moleküler yöntemler ile HBV genotiplendirmesinin yapılması önerilmektedir. Ülkemizde neredeyse tüm kronik hepatit B hastaları genotip D ile enfekte dirler (65).

Tedavi alan kronik hepatit B'li hastalarda, antiviral ilaçlara karşı direnç gelişiminin izlenmesinde viral yük takibinin yapılması ve tedaviye yanıt sızlığın olduğu durumlarda dirence neden olan mutasyonların saptanması için de yine moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır.

2.7. HBV Enfeksiyonunun Tedavisi

2.7.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi:

Akut HBV enfeksiyonu olan erişkinlerin %90-95'inde anti-HBs serokonversiyonu gelişerek kendiliğinden iyileştiğinden antiviral tedavi uygulanmamaktadır. Semptomatik akut hepatit B'li hastalara destekleyici tedavinin uygulanması yeterlidir. Bunlar arasında yatak istirahati, kusma ve diyare nedeniyle ortaya çıkan sıvı kaybının giderilmesi, ateş ve eklem ağrılarının antipiretik ve analjeziklerle semptomatik tedavisi yer almaktadır.

Fulminan veya şiddetli hepatit gelişen hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. Bu hastalar nükleoz(t)id analogları (NA) ile tedaviden fayda görebilirler. Bu konuda bildirilen az sayıdaki çalışmaların çoğu lamivudin ile yapılmıştır. Kronik hepatit B' de olduğu gibi entekavir veya tenofovir de kullanılabilir. Tedavi süresi oluşturulmamıştır. Ancak anti-HBs serokonversiyonu sonrası en az 3 ay veya HBsAg kaybı olmadan anti-HBe serokonversiyonu sonrası en az 12 ay tedavinin sürdürülmesi önerilir.

2.7.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi

2.7.2.1. Kronik Hepatit B Tedavisinde Hedefler

Kronik hepatit B tedavisinin hedefi hastalığın siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HSK ve ölüme ilerlemesini engellemek, yaşam kalitesini arttırmaktır. Hedefe ulaşmak için öncelikle HBV replikasyonunun sürekli baskılanması gerekir. Bu süreçte kronik hepatit B'nin histolojik aktivitesinde azalma gerçekleştiğinde, özellikle siroz olmayan olgularda siroz ve HSK gelişme riski de azalacaktır (66).

Günümüzde kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğer hasarı ve hastalığın ilerlemesi için kilit noktanın HBV replikasyonu olduğu kabul edildiğinden, hastalığın tedavi edilmesinde kalıcı viral baskılama primer hedef olarak bildirilmektedir. Tedaviye başlandığında kısa vadede ilk tedavi hedefleri biyokimyasal remisyon,

virolojik yanıt, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg seronversiyonu ve histolojik düzelme olmalıdır (3).

2.7.2.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonu

Hastanın kronik HBV enfeksiyonu ve tedavi için aday olduğunu söyleyebilmek için en az 6 aydır serum HBsAg pozitifliği olduğunun doğrulanması gerekir. Kronik hepatit B olgularında tedavinin planlanabilmesi için öncelikle hastalığı hangi fazda olduğunu belirlenmesi gereklidir. Siroz, immünsupresif tedavi alımı ve gebelik gibi nedenler dışında immün toleran ve inaktif hepatit B taşıyıcılarında tedavi önerilmez (67).

Bütün kılavuzlarda tedavi kararı için, HBV replikasyon durumu, ALT düzeyleri ve karaciğer histolojisinin yanı sıra hasta yaşı, HBeAg durumu, ailede HSK öyküsü, mesleki gereklilikler, aile planlaması (gebelik vb) ve hasta tercihi gibi durumların da değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir. Non-sirotik olgularda bütün kılavuzların görüş birliğine vardığı durum, serum HBV DNA düzeyinin 20,000 IU/ml'den fazla olduğu ve ALT düzeyinin sürekli yüksek seyrettiği ve/veya histolojik olarak orta/ciddi enflamasyon veya fibrozis olan olgularda tedaviye başlanması gerekliliğidir. Ancak önerilen HBV DNA ve ALT sınır düzeyleri ile karaciğer biyopsisi gerekliliği konusunda, kılavuzlar arasında tedavi endikasyonları bakımından küçük farklılıklar bulunmaktadır. AASLD ve APASL kılavuzunda HBV DNA sınır düzeyi, HBeAg pozitif hastalar için 20,000 IU/ml ve HBeAg negatif hastalar için 2000 IU/ml olarak önerilmekte; buna karşılık EASL kılavuzunda HBeAg durumundan bağımsız olarak tedaviye başlanması için HBV DNA eşik değeri 2000 IU/ml olarak önerilmektedir (3,67,68). Bütün kılavuzların birleştiği bir başka nokta, HBV DNA ve ALT'nin tek bir değerinden çok, seri değerlerinin tedavi kararında daha fazla önem taşımasıdır.

HBV DNA kriterini karşılayan olgularda EASL kılavuzunun tedaviye başlama önerisi, karaciğer biyopsisi (veya HBV enfekte hastalar için valide edilmiş non-invazif marker) sonucunda orta-ciddi enflamasyon ve/veya en az orta derecede fibrozis varken ALT'nin üst sınırından daha yüksek değerde olmasıdır. APASL ve AASLD'de ise, HBV DNA kriterini karşılayan hastalarda tedaviye başlanması

durumu, ALT düzeyinin üst sınırın iki katından fazla olması şeklinde belirtilmektedir. AASLD kılavuzu, ALT üst sınırını erkekler için 30 U/L, kadınlar için ise 19 U/L gibi düşük değerler olarak bildirmektedir (3,67,68).

EASL ve AASLD kılavuzlarında, kompanse siroz olgularından serumda HBV DNA'nın herhangi bir düzeyde saptanabilmesi halinde ALT düzeyinden bağımsız olarak tedaviye başlanmasını önermektedir (3,68). APASL kılavuzunda, kompanse siroz olgularından serum HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'den yüksek olanlarda, ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir (67).

Tablo 5. HBeAg (-) Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması.

AASLD (2016)	APASL (2012)	EASL (2012)
HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >2X NÜS veya önemli histolojik hastalık kanıtı -Tedavi et.	HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >2X NÜS -Tedavi et. -Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir	HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT >2X NÜS -Tedavi et -Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir
HBV DNA >2000 IU/ml, ALT 1-2xNÜS - KC biyopsisi (veya noninvazif fibrozis markerleri) önerilir - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon ve/veya en az orta derecede fibrozis ise tedavi et	HBV DNA >2000 IU/ml, ALT 1-2xNÜS - ALT ve HBV DNA'yı 1-3 ayda bir izleme - Hasta \geq 40 yaş ise biyopsi öner - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon veya fibrozis ise tedavi et	HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >NÜS - Karaciğer biyopsisi (veya noninvazif fibrozis markerleri) önerilir - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon ve/veya en azından orta düzey fibrozis ise tedavi et
HBV DNA <2000 IU/ml, ALT <2X NÜS - Önemli histolojik hastalık kanıtı olan >40 yaş hasta, ailede HSK öyküsü, önceden tedavi öyküsü olanlar, ekstrahepatik bulgular varsa tedavi et.		HBV DNA >2000-20.000 IU/ml, ALT <NÜS -İzle
HBV DNA \leq2000 IU/ml, IU/ml, ALT \leqNÜS - İzle	HBV DNA \leq2000 IU/ml, IU/ml, ALT \leqNÜS - İzle	HBV DNA \leq2000 IU/ml, ALT \leqNÜS - İzle

Tablo 6.HBeAg (+) Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması.

AASLD (2016)	APASL (2012)	EASL (2012)
HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT >2X NÜS veya önemli histolojik hastalık kanıtı -Tedavi et	HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT >2X NÜS - 3-6 ay izle -Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi et - Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi opsiyonel	HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT >2X NÜS -Tedavi et -Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir
HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT 1-2xNÜS - KC biyopsisi (veya noninvazif fibrozis markerleri) önerilir - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon ve/veya en az orta derecede fibrozis ise tedavi et	HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT 1-2X NÜS - 1-3 ayda bir izle - Hasta >40 yaş, ALT ısrarla 1-2x NÜS veya ailede HSK öyküsü varsa biyopsi öner - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon veya fibrozis ise tedavi et	HBV DNA >2000 IU/ml, ALT >NÜS - 3-6 ay izle - KC biyopsisi (veya noninvazif fibrozis markerleri) önerilir - Spontan HBeAg kaybı yoksa ve biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon ve/veya en az orta derecede fibrozis ise tedavi et
HBV DNA <20,000 IU/ml, ALT <2X NÜS - Önemli histolojik hastalık kanıtı olan >40 yaş hasta, ailede HSK öyküsü, önceden tedavi öyküsü olanlar, ekstrahepatik bulguları olanlar varsa tedavi et.		HBV DNA >20,000 IU/ml, ALT <NÜS - 3-6 ayda bir izle - Hasta >30 yaş, ALT ısrarla 1-2x NÜS veya ailede HSK öyküsü varsa biyopsi öner - Biyopsi sonucu orta/ciddi enflamasyon veya belirgin fibrozis ise tedavi et

Tablo 7. Sirotik Hastalarda Kronik HBV Tedavisinde AASLD, APASL ve EASL Kılavuzlarının Önerilerinin Karşılaştırılması

Siroz	AASLD (2016)	APASL (2012)	EASL (2012)
	HBV DNA >2000 IU/ml	HBV DNA >2000 IU/ml	HBV DNA saptanabilir düzeyde
Kompanse	-ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et	-ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et HBV DNA <2000 IU/ml ALT >NÜS - Tedavi öner	-ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et
Dekompanse	- HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner	- HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner	- HBV DNA veya ALT düzeyinden bağımsız olarak tedavi et ve karaciğer transplantasyonu için öner

Sağlık Uygulama Tebliği (SUT): Ülkemizde hepatit B tedavi endikasyonları ve tedavinin geri ödeme koşulları sağlık bakanlığı tarafından belli aralıklarla yayınlanan tebliğlerle düzenlenmektedir. Çalışmada 2007-2014 yılları arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış ve antiviral tedavi başlanmış hastalar

değerlendirilmiş olup tedavi endikasyonları dönemin sağlık uygulama tebliğine göre yapılmıştır.

SUT (2007): Kronik hepatit B'de 6 aydan uzun süredir ALT düzeyinin 2 katından yüksek, HBV DNA seviyesi HBeAg pozitif olanlarda 10^5 kopya/ml ve daha yüksek, HBeAg negatif olanlarda 10^4 kopya/ml ve daha yüksek olması koşuluyla biyopsi şartı aranmaksızın antiviral tedavi başlanabilir. Konvansiyonel ya da pegile interferon tedavisi için ayrıca karaciğer biyopsi şartı olup biyopsi sonucuna göre KNOVELL aktivite indeksi > 4 veya fibrozis ≥ 2 olan hastalarda başlanabilir.

SUT (2010): Kronik hepatit B'de ilk tedaviye başlamak için HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml (2000 IU/ml) olan hastalarda yapılan karaciğer biyopsi sonucunda HAI >7 veya fibrozis ≥ 2 olması koşuluyla tedavi başlanabilir. Erişkin hastalarda pegile interferonlar ALT değeri normalin 2 katını geçen ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda kullanılabilir ve tedavi süresi en fazla 48 haftadır. Oral antiviral tedaviye HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (2×10^6 IU/ml) ise lamivudin ile başlanabilir. Tedavinin 24. haftasında HBV DNA seviyesi 300 kopya/ml (50 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller başlanabilir. HBV DNA $> 10^7$ kopya/ml olanlarda diğer oral antivirallerden biri ile tedaviye başlanabilir. Tedavinin süresi HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra en fazla 12 ay daha oral antiviral tedavi kullanılabilir. HBeAg negatif hastalarda oral antiviraller HBsAg kayboluncaya kadar kullanılabilir. Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanabilir. Karaciğer biyopsisi yapmak için kontrendikasyonu bulunanlarda ve dekompanse sirozlarda biyopsi koşulu aranmaz.

SUT (2012): HBV DNA düzeyi 10^4 kopya/ml (2000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda yapılan karaciğer biyopsi sonucunda HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olması koşuluyla tedavi başlanabilir. Erişkin hastalarda pegile interferonlar ALT değeri normalin 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml olan hastalarda kullanılabilir. Tedavi süresi en fazla 48 haftadır. Oral antiviral tedaviye HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (2×10^6 IU/ml) ise lamivudin veya telbivudin ile başlanabilir. Tedavinin 24. haftasında HBV DNA seviyesi 300 kopya/ml (50 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller başlanabilir. HBV DNA $> 10^7$ kopya/ml olanlarda diğer oral antivirallerden biri ile tedaviye başlanabilir. Oral

antiviral tedavi HBsAg negatifleşip anti-HBs pozitifleştikten sonra maksimum 12 ay daha sürdürülür. Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda biyopsi şartı aranmaksızın tedaviye başlanabilir.

SUT (2014): HBV DNA düzeyi 10^4 kopya/ml (2000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda yapılan karaciğer biyopsi sonucunda HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olması koşuluyla tedavi başlanabilir. Erişkin hastalarda pegile interferonlar ALT değeri normalin 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/ml olan hastalarda kullanılabilir. Tedavi süresi en fazla 48 haftadır. Oral antiviral tedaviye lamivudin, telbivudin, tenofovir veya entekavir ile başlanabilir. Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanabilir.

2.7.2.3. Özel Hasta Gruplarında HBV Enfeksiyonunun Tedavisi

İmmünsupresif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi: İnaktif taşıyıcı hastalara immünsupresyondan önce antiviral tedavi başlanmalıdır. İmmün supresyon süresi bir yıldan kısa ise lamivudin veya telbivudin kullanılabilir. Daha uzun immünsupresyonlarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. İmmünsupresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir. HBV DNA > 2000 IU/ml olan hastalarda biyopsi şartı aranmaksızın tercihen tenofovir veya entekavir başlanmalıdır. İzole antiHBc pozitifliği olan hastalar [HBsAg (-), AntiHBc (+)] HBV DNA ile takip edilmelidir. HBV DNA pozitif olduğu takdirde tedavi başlanmalıdır (69).

Hamilelik ve Kronik Hepatit B; Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B hastası gebede gebeliğin 3. trimestri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral yükü düşürerek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişini azaltabilir. Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimester başında viral yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir.

HBeAg pozitif, başlangıç HBV DNA $< 10^6$ kopya/ml olan ya da Anti-HBe pozitif, HBV DNA $< 10^5$ kopya/ml olan hastalarda gebelik süresince izlemek koşulu ile tedavi beklenebilir. Bu hastalarda gebeliğin geç dönemlerinde (28-32 hafta) testler

tekrarlanmalıdır. Gebeliğin son trimestirinde HBV DNA > 10⁷ kopya/ml olan veya önceki gebeliğinde hepatit B pozitif çocuk hikâyesi olup HBV DNA > 10⁶ kopya/ml olanlarda antiviral tedavi başlanmalıdır. Tedavi gebeliğin 28-30. haftaları arasında başlanıp doğum sonrası 4 haftaya kadar sürdürülür. Tedavi kesilmeden önce hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır. Persistan aktif karaciğer hastalığı olan, ALT'si yüksek, HBV DNA düzeyleri artmış ve/veya önemli hepatik fibrozu saptanan gebelerde gebeliğin erken döneminde dahi tedavi düşünülmelidir.

Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte güvenlik çalışmalarının yapılmış olması nedeni ile lamivudin ve tenofovir daha güçlü olarak önerilir. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir. Entekavirin gebelikte kullanımına dair yeterli veri olmadığı dikkate alınmalıdır (70). Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda interferon alıyorsa kesilmelidir. Nükleoz(t)id analogları alanlarda tedavi kesilmeli ya da güvenlik kategorisi B olan ilaçlarla devam edilmesi önerilir (71).

Doğum şekli için yapılan bazı çalışmalarda sezeryanla doğumun vajinal yolla doğuma oranla bulaşı azalttığı saptanmış olmakla birlikte dört büyük çalışmanın metaanaliz sonuçlarına göre HBV pozitif gebelerde sezeryan yapılması bulaşı önlemek için rutin olarak önerilmemektedir. HBV pozitif annenin bebeğinde anne sütü ile beslenme konusunda Amerikan Pediatri Akademisi, hepatit B aşısı ve hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) yapılması şartıyla anne sütünün esirgenmemesi gerektiğini savunmuştur. Süt verme döneminde anne nükleoz(t)id analogları kullanmamalıdır (70).

2.7.2.4. Genotiplerin Önemi

Klinik seyir, tedavide kullanılacak ilaç ve tedavi cevabı genotiplere göre farklılık gösterdiğinden tedavi öncesinde aday tüm hastalarda genotip tayini yapılmalıdır. Dünyada prevelansı coğrafik bölgelere göre farklılık gösteren 8 HBV genotipi tanımlanmıştır. Ülkemizde ise neredeyse tüm kronik hepatit B hastalarında genotip D mevcuttur (29).

Genotip C genellikle HBeAg pozitif hastalıkla ilişkilidir ve genotip C'de HSK riski diğer genotiplere göre daha yüksektir. Genotip B Asya'da dominant olan genotip olup spontan HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu genotipte hastalığın siroza ilerlemesi daha yavaş ve HSK gelişme hızı daha düşük bulunmuştur (72,73,74).

HBV genotipleri interferon tedavisine cevap için de dikkate alınmalıdır. Genotip A HBV enfeksiyonlarında pegile interferon alfa ile tedavide serokonversiyon oranları önemli oranda yüksek bulunmuştur (75,76). Prekor ve kor promotör mutasyonların prevelansıda genotiplere göre farklılık gösterebilir. Prekor mutasyonların prevelansı en yüksek genotip D'li hastalardayken, genotip C'li hastalarda kor promotör mutasyonların prevelansı yüksektir (73). Genotip D tedavi cevabı bakımından en kötü genotiptir.

Tablo 8. HBV Genotipleri (A-H) ve Klinik İlişkileri

Klinik ilişki	Genotip
HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı olasılığı	B<C
İnterferon alfa tedavisine cevap	A>B≥C>D
Karaciğer hastalık aktivitesi ve hastalık ilerlemesi riski	B<C
Kronik karaciğer hastalığına dönüşüm	A<D

2.7.2.5. İlaç Seçimini Etkileyen Faktörler

Uygun tedaviyi belirlenmesinde serum ALT seviyesi, serum HBV DNA düzeyi ve karaciğer histolojisinin yanı sıra ilaç yan etkileri ve hastanın tolerasyonu, yaş, komorbid faktörler ve izlem için ayrılacak zaman esas alınmalıdır. İnterferon ve nükleoz(t)id analoglarının her birinin avantajı ve dezavantajı vardır.

Tablo 9. İnterferon ile Oral Antiviral Ajanların Kullanımında Avantaj ve Dezavantajları

İlaçlar	Avantajları	Dezavantajları
Peginterferon	Süresi belirli tedavi (12 ay) Direnc yokluğu Daha yüksek HbeAg/HbsAg serokonversiyonu	Cilt altı enjeksiyon Yan etki sıklığı Orta antiviral etki
Nikleosi(t)d analogları	Güçlü antiviral etki İyi tolerans Oral alım kolaylığı	Belirsiz kullanım süresi Direnc varlığı Daha düşük HbeAg/HbsAg serokonversiyonu

İnterferon bazlı tedavide, tedavi öncesi HBeAg serokonversiyonu tahmininde düşük viral yük ($<10^7$ IU/ml), yüksek ALT (>3 kat) ve karaciğer biyopsisinde yüksek histolojik aktivite (en az A2) önemlidir. Tedavi sırasında 12. haftada HBV DNA'nın 20.000 IU/ml'nin altına düşmesi, HBeAg pozitiflerde %50 HBeAg serokonversiyonu şansı ve HBeAg negatif hastalarda %50 kalıcı yanıt söz konusu olmaktadır. Genotip A ve B, C ve D ye oranla interferona daha iyi yanıt vermektedir.

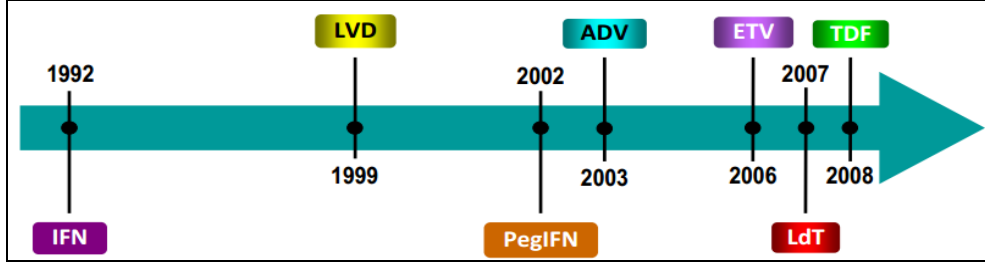
Oral antiviral tedavide, tedavi öncesi HBeAg serokonversiyonu tahmininde düşük viral yük ($<10^7$ IU/ml), yüksek ALT (>3 kat) ve karaciğer biyopsisinde yüksek histolojik aktivite (en az A2) önemlidir. Tedavi sırasında lamivudine, adefovir ve telbivudin ile 24-48. haftalarda virolojik yanıt varlığı daha düşük ilaç rezistansı ile ilişkilidir. HBeAg serokonversiyon olasılığı artmaktadır. HBV genotipi bu tedaviye yanıtı etkilemiyor görünmektedir.

2.7.2.6. Tedavide Kullanılan ilaçlar

Günümüzde kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi için iki grup ilaç kullanılmaktadır.

İmmün modölatör ilaçlar: Standart interferonlar ve pegileinterferonlar

Viral polimeraz inhibitörleri: Nükleozid ve nükleotid analogları



Şekil 9. Kronik HBV İnfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İnterferonlar: İnterferon alfa 1992’de lisans almıştır. Kullanım süreleri bellidir ve nükleosid analoglarından farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar immün modülatör özelliği olan ilaçlardır. Bu etkisini konağın hücresel immün yanıtını güçlendirip virüsün klirensini sağlayarak gösterir. Enfekte hepatosit yüzeyinde HLA class 1 antijen ekspresyonunu artırır ve CD8+ sitotoksit T lenfosit aktivitesini zenginleştirir. Böylelikle viral DNA sentezini inhibe eder ve antiviral enzimleri aktive eder. Bu etkiler HBV cccDNA’nın miktarını azaltmada önemli. ALT alevlenmeleri yüksek viremili hastalarda kalıcı virolojik cevabın habercisi olarak değerlendirilebilir (77,78).

Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferonlar, hem daha etkili olması hem de uygulama kolaylığı nedeniyle standart interferonların yerini almıştır. Tolerans ve yan etkiler standart interferon ile aynıdır (77,79). Peginterferon alfa-2b 1,5 mcg/kg, peginterferon alfa-2a 180 mcg haftada tek doz uygulanır. Farmakokinetikleri farklı olmasına rağmen yapılan çalışmalarda klinik olarak etkinlikleri birbirine benzer olduğu görülmüştür.

Direkt antiviral etkinliğin yanı sıra immün sistem üzerine de etkili olması nedeniyle, oral antiviral tedavilere göre daha yüksek oranda HBeAg serokonversiyonu ile HBsAg serokonversiyonu söz konusudur. Direnç gelişiminin de olmaması önemlidir. Ancak oral antiviral tedavilere göre HBV DNA’yı daha düşük oranda baskılaması, subkutan enjeksiyon sıkıntısının yanında interferon kullanıma bağlı oluşan yan etkiler bu tedavinin en önemli dezavantajlarıdır. Kısa vadede; grip benzeri semptomlar ve kemik iliği supresyonuna bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkilerle karşılaşılırken, uzun vadede psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerle

karşılaşılmaktadır. Uygulama dozunu ve süresini etkileyen en önemli toksisite, kemik iliği depresyonudur.

Pegileinterferon tedavilerine iyi yanıtta bir takım faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar; kadın cinsiyet, düşük HBV DNA düzeyi, yüksek ALT düzeyi, karaciğerde yüksek inflamatuvar skor ile düşük fibrozis skoru ve genotip A ve B varlığıdır.

HBeAg pozitif hastaların yer aldığı çok merkezli bir çalışmada genotip A'da %47, genotip B' de %44, genotip C ve D' de sırasıyla %28 ve %25 oranda HBeAg kaybı bulunmuştur. Üç yıllık izlemde genotip A (%96) ve B'de (%86) devam eden virolojik cevap oranları çok yüksek bulunmuştur. HBsAg klirensi ise genotip A' %58, B'de %14, genotip D'de %6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar genotip A'da tedavi cevabının çok yüksek, genotip D'de en düşük olduğunu göstermektedir (80). HBeAg negatif hastalarda HBV genotipleri ile kalıcı virolojik cevap arasındaki ilişki çok açık olmamakla birlikte genotip C'de kalıcı biyokimyasal ve virolojik cevap (%50), genotip D'ye (%21) göre daha yüksek bulunmuştur. Türkiye'de genotip D dominant olup interferon tedavisine düşük cevap oranları bu genotipe bağlıdır (81).

Nükleot(z)id Analoglar: HBV'nin replikasyonunu durdurarak etkileri gösterirler. HBV DNA'nın sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedir. Bu ilaçlar viral reverse transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. Polimeraz inhibitörü olarak etki gösterebilmeleri için fosforile edilerek aktive olmaları gereklidir. Bu ilaçlar önce hücrel kinazlarla nükleozid monofosfatlara, daha sonra da yine hücrel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına dönüşmektedir.

Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ancak uzun süreli monoterapide en büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişimidir. Nükleot(z)id analoglarının cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle bu ilaçlarla bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir. İnterferonlardan önemli farkı immün sistem üzerine etkili değildirler (78).

Günümüzde L-nükleozidler (lamivudin, telbivudin, emtrisitabin, klevudin), asiklik fosfonat nükleotidler (adefovir, tenofovir) ve siklopentan deoksiguanozin analogları (entekavir, abakavir/karbovirin) olmak üzere üç grup ajan mevcuttur (82).

Lamivudin (LAM): Lamivudin, 1998 yılında kronik hepatit B tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleozid analogudur. İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyon durmaktadır (79). HBV replikasyonunu çok etkin biçimde bloke etmektedir. Ancak hücre içinde replike olmayan ve viral mRNA sentezini yürüten cccDNA'ya etkisi yoktur (83).

Kronik hepatit B tedavisinde lamivudin 100 mg/gün oral olarak kullanılır. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3 mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde kullanılır. Biyoyararlanımı erişkinlerde %80, çocuklarda %68'dir. Renal yolla değişmeden atılır. Bu nedenle glomerül filtrasyon hızı (GFR)≤50 mL/dk olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekir. Genel olarak lamivudin çok iyi tolere edilir. İlimli (2-3 kat) ALT yükseklikleri bildirilmekle birlikte kontrollerle arasında fark saptanmamıştır.

HBeAg pozitif, kalıcı veya aralıklı ALT yüksekliği olan, toplam 731 hasta içeren 3 klinik çalışmanın değerlendirilmesinde, lamivudin ile tedavi edilen hastalarda 1 yılın sonunda, HBeAg serokonversiyonu %16-18 iken bu oran tedavi verilmeyen kontrol grubunda %4-6 olarak bildirilmiştir. Nekroinflamatuvar skorun ≥2 puan düşmesi şeklinde tanımlanan histolojik iyileşme oranı da tedavi grubunda %49-56 iken, kontrol grubunda %23-25'tir. Tedavi süresi 5 yıla uzatıldığında HBeAg serokonversiyon oranı %50 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi en az 2 kez ALT düzeyi normal saptanan hastalarda HBeAg serokonversiyonu 1 yılda %10'dan az, 3 yılın sonunda %19 bulunmuştur.

Lamivudin tedavisinin HBeAg negatif hastalarda da yararlı olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda tedavinin birinci yılında, hastaların %60-70'inde HBV DNA'nın PCR ile saptanamayan düzeylere indiği gösterilmiştir. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların yaklaşık %90'ında relaps izlenmiştir. Tedavi süresi uzadığında ise lamivudin dirençli mutantların seçilmesine bağlı tedaviye yanıt oranı giderek azalmaktadır. 201 hastayla yapılan bir çalışmada virolojik remisyonun 12. ayda %73 iken 48. ayda %34'e düştüğü, biyokimyasal remisyonun da %84'den %36'ya düştüğü bildirilmiştir (6).

Lamivudin kullanımını sınırlandıran en önemli sorun, tedavide kullanıldığı sürenin uzamasıyla doğru orantılı olarak artan ilaca karşı direnç gelişimidir. Başlıca gelişen mutasyon, HBV polimeraz geninin C bölgesindeki YMDD (tirozin, metionin, aspartat, aspartat) motifi içinde bulunan 204. aminoasit olan metioninin, sırasıyla valin, izolösin ve serin ile yer değiştirmesiyle YVDD, YIDD, YSDD mutasyon paternleridir (84). YMDD aminoasit motifi, HBV ve HIV polimerazlarının her ikisinde de görülmekte olup, bu motif lamivudin, emtrisitabin ve telbivudine karşı dirence neden olmakta ve aynı zamanda entekavir ile tedavi için de direnç riski taşımaktadır (85,86).

Yapılan bazı çalışmalarda lamivudin ile tedavi sonrası direnç insidansı 1. yılda %24, 2. yılda %42, 3. yılda %53, 4. yılda %67 ve 5. yılda %68 olarak bildirilmiştir (87). Benzer şekilde uzun dönem lamivudin monoterapisi alan hastalarda 52 haftalık tedavi sonrası hastaların %16-32'sinde HBV DNA polimeraz geni YMDD motifinde viral mutasyon geliştiği bildirilmiştir. Bu mutasyonların sıklığının sonra gelen her yıl için yaklaşık olarak %15 arttığı ve tedavinin 4. yılında %67'ye ulaştığı gösterilmiştir (88).

Telbivudine(LdT): Telbivudin ya da L-deoksitimidin (LdT), nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası aktif formu, HBV DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. 2006 yılında A.B.D'de kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda, telbivudinin lamivudine oranla hepatit B replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorun olup lamivudine oranla daha düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir (79). Telbivudin direnci ya tek başına M204I ya da L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç lamivudinide etkilediğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilmez (77).

Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve GFR <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzerdir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, nazofarenjit, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. Serum kreatinin kinaz yüksekliğine sebep olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir (79).

Adefovir: Asiklik nükleosit fosfonatın oral biyoyararlanımı yüksek bir üyesidir. Eylül 2002 tarihinden itibaren kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif formu, hem reverse transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. İn-vitro ve klinik çalışmalarda hem vahşi tip virüsü hem de lamivudin dirençli kökenleri inhibe ettiği gösterilmiştir (79).

52 haftalık tedavi sonunda elde edilen HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu lamivudinden daha düşük bulunmuştur. Yavaş etkili bir ilaç olup etkinlik için tedavinin ikinci yılında değerlendirme yapmak gerekir.

Lamivudinden farklı bir direnç profiline sahiptir. HBV polimeraz geninin B ve D domainlerinde nokta mutasyonlar (A181V, N236T) meydana gelerek direnç geliştiği gösterilmiştir. N236T mutasyonu gelişen hastalarda lamivudin duyarlılığı, dolayısıyla telbivudin ve entekavir duyarlılığı devam etmektedir. (77).

Potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır. Tenofovirin HBeAg negatif ve pozitif hastalarda, etkinlik açısından adefovirden üstün olması nedeniyle son yıllarda yayınlanan tedavi rehberlerinde adefovir yerini tenofovire bıraktı (79).

Entekavir (ETV): Türkiye’de 2007 yılında ruhsat alarak kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Aktif formu entekavir trifosfattır. HBV replikasyonunu diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak üç ayrı basamakta inhibe ettiği için HBV DNA’nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamıştır (79).

Erişkin dozu, daha önceden nükleozid analogu tedavisi almamış hastalarda 0,5 mg/gün, lamivudin dirençli hastalarda 1 mg/gün’dür. Gıdalar emilimini geciktirir. Bu nedenle yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Atılımı renal yol ile olduğundan (%60-70’i değiştirilmeden atılır) GFR \leq 50 mL/dk olduğunda renal doz ayarı yapılmalıdır. Yan etkiler açısından, klinik çalışmalarda lamivudin ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (6).

HBeAg pozitif hastalarla yapılan faz 3 bir çalışmada, kompanse karaciğer hastalığı olan 715 hastada entekavir 0,5 mg/gün ile lamivudin 100 mg/gün etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 48. haftada entekavir, lamivudin ile karşılaştırıldığında histolojik düzelme %72 ve %62, virolojik yanıt %67 ve %36 ve biyokimyasal yanıt

%68 ve %60 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte HBeAg serokonversiyonları iki grupta da benzerdir (%21 ve %18). İkinci yılda HBV DNA negatifliği entekavir ile %81, lamivudin ile %39, ALT normalizasyonu ise sırasıyla %79 ve %68 bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonları iki grupta da benzerdir (%13 ve %11).

HBeAg negatif hastalarda yapılan faz 3 bir çalışmada da kompanse karaciğer hastalığı olan 648 hasta entekavir 0,5 mg/gün ve lamivudin 100 mg/gün almak üzere randomize edilmiştir. 48. hafta sonunda histolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıtlar entecavir grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (6).

Entekavir direncinin gelişmesi için lamivudin direnç mutasyonlarının yanında HBV polimerazda ek mutasyonlarında olması gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda beş yıldan uzun süredir entekavir kullanan hastalarda düşük direnç oranları görülmüştür (<%1). Bunun entekavirin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısına da bağlı olduğu bildirilmektedir (79).

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF): 2008 yılında A.B.D. ve ülkemizde kronik hepatit B'nin tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahiptir (79). Tenofovire karşı naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir (77).

Tenofovir genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Atılımı renal yol ile olduğundan (%70-80'i değiştirilmeden atılır) $GFR \leq 50$ mL/dk olduğunda renal doz ayarı yapılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir. Fanconi sendromu, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma, tenofovir yan etkileri olarak bildirilmiştir. Gebelikte kullanımında risk kategorisi B'dir (89).

2.7.2.7. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Günümüzde kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarı ve hastalığın ilerlemesi için kilit noktanın HBV replikasyonu olduğu kabul edildiğinden, hastalığın

tedavi edilmesinde kalıcı viral baskılama, primer hedef olarak bildirilmektedir. Viral replikasyonun baskılanması sonrasında virüsün enfektivitesi ve patojenliği ile birlikte hepatik nekroenflamasyon da azalacaktır. Bunun sonucunda da nihai hedef olan siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser gelişmesi önlenecektir.

Kronik HBV tedavisinde yanıt değerlendirilmesi, biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik yanıt olarak değerlendirilir.

Tablo 10. KHB Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlara Klinik Cevabın Tanımlamaları

İnterferon Tedavisi Altında	
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 3. ayı sonunda HBV DNA'nın başlangıca göre 1 log'dan az düşmesi
Virolojik yanıt	Tedavinin 24. haftasında HBV DNA'nın 2000 IU/ml'nin altında olması
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyon gelişmesi
Biyokimyasal yanıt	ALT'nin sürekli normal seyretmesi. En az bir ay arayla takip edilen 2 ALT değerinin normal bulunması şartı gerekir
Histolojik yanıt	Knodell skorunda, fibrozis kötüleşmeden nekroinflamatuvar aktivitede ≥ 2 puan azalma. Fibroziste iyileşme için en az 1 puan düzelmesi gerekir.
Oral Antiviral Tedavi Altında	
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 3. ayı sonunda HBV DNA'nın başlangıca göre 1 log'dan az düşmesi
Virolojik yanıt	Tedavinin 48.haftasında rtPCR'da saptanamaz HBV DNA düzeyi
Biyokimyasal yanıt	ALT'nin sürekli normal seyretmesi. En az 1 ay arayla takip edilen iki ALT değerinin normal bulunması şartı gerekir
Histolojik yanıt	Knodell skorunda, fibrozis kötüleşmeden nekroinflamatuvar aktivitede ≥ 2 puan azalma. Fibroziste iyileşme için en az 1 puan düzelmesi gerekir.
Parsiyel virolojik yanıt*	Tedavinin 24. haftasında HBV DNA'nın 1 log'dan fazla düşmesi.
Virolojik kırılma (breakthrough)	Tedavi altında yanıt elde edildikten sonra HBV DNA düzeyinde en alt değere göre 10 kat (1 log IU/ml) artış. Bunu biyokimyasal (ALT) kırılma izler. Oral antiviral tedavi altında bu kırılmanın asıl nedeni kötü ilaç uyumu ve ilaca dirençli HBV varyantlarının seçilmesidir

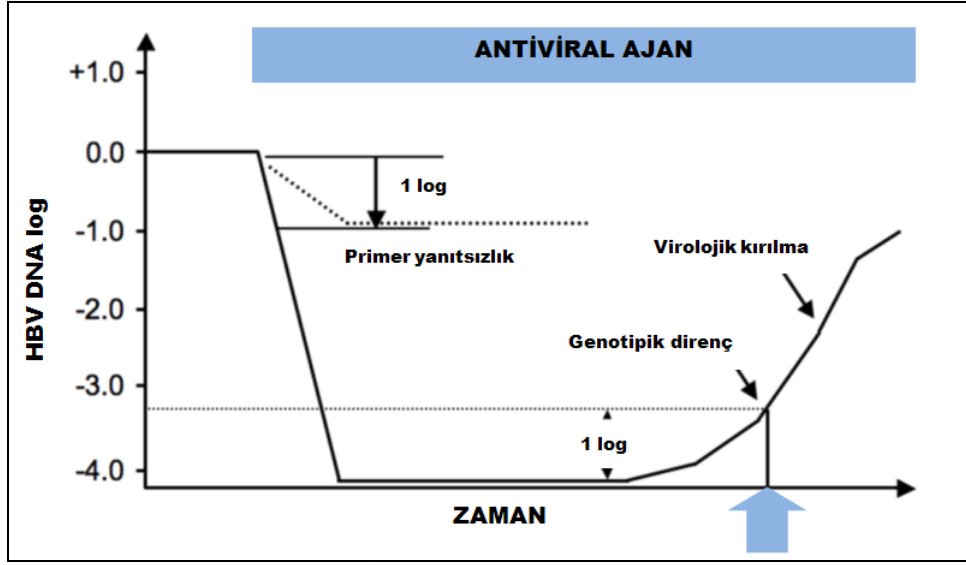
* Parsiyel yanıtın değerlendirilmesinde amaç; a) Lamivudine veya telbivudine gibi orta potent, düşük genetik bariyer sahibi ilaçlar için 24. haftada tedaviyi modifiye etmek, b) Entekavir ve tenofovir gibi yüksek potent, rezistansa yüksek genetik bariyerli veya geç direnç oluşan ilaçlarla tedaviyi 48. hafta modifiye etmek

2.7.2.8. Antiviral Direnç

Antivirallerin kronik hepatit B tedavisinde kullanıma girmesi ile birlikte bu ilaçlara karşı direnç bildirilmeye başlanmış ve yıllar içinde direnç sıklığında artış gözlenmiştir. Antiviral ilaç direnci, virüste mutasyon sıklığı, ilacın selektif baskısı, virüsün çoğalma hızı gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavi sırasında kullanılan ilaçlar duyarlı virüslere etkili olurken dirençli mutantlar seçilir. Özellikle yüksek viral yüke sahip olgularda virüs replikasyonunun baskılanması yavaş olursa direnç gelişme riski de artmaktadır. Ayrıca çapraz direnç mekanizmasına sahip olan antivirallerin dirençli olgularda kullanılması da direnç gelişme riskini arttırmaktadır (90).

Antiviral direnç, tedavi uyumsuzluğu ile birlikte tedavi başarısızlığındaki en önemli etkendir. Direnç gelişimi sonucunda hepatit alevlenmesi ortaya çıkabilmekte ve klinik tablo bazen çok ağırlaşarak ölümle sonuçlanabilmektedir. Antiviral direncin saptanması ve yönetiminde bazı önemli tanımlamalar mevcuttur.

Primer yanıtızsızlık: Antiviral tedavinin üçüncü ayında HBV DNA düzeylerinde $\geq 1 \log_{10}$ düşüş olmaması olarak tanımlanmaktadır. Primer yanıtızsızlık, antiviral ajanın gücü ya da ön ilacın aktif forma dönmesinde etkili enzimlerin polimorfizmi ile ilişkili olabilir. Önceden mevcut olan mutasyonların primer yanıtızsızlık ile ilişkisine dair kanıt bulunamamıştır. Bu durumda tedavinin değiştirilmesi gerekmektedir (91).



Şekil 10. Kronik Hepatit B tedavisi sırasında tedavi başarısızlığına neden olan virolojik formlarının oluşum zamanlaması ve tanımları. Primer yanıtızsızlık, genotipik direnç ve virolojik atılımı içermektedir.

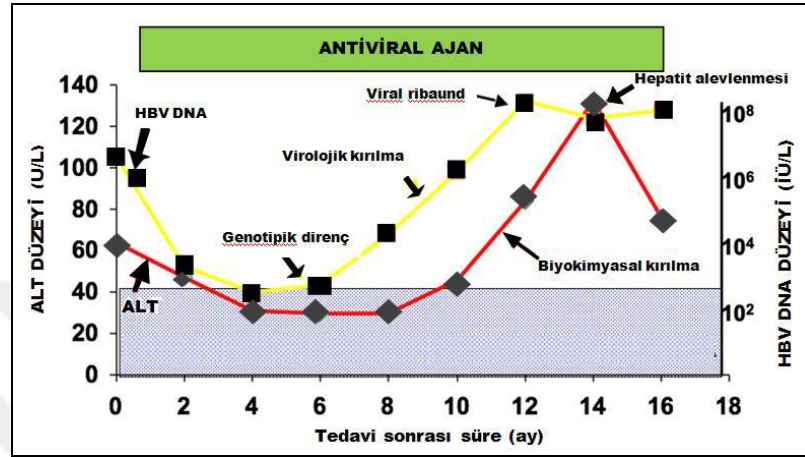
Virolojik kırılma (breakthrough): Antiviral ilaç direnci gelişiminin ilk klinik belirtisidir. Antiviral tedaviye uyumlu hastalarda, tedavi yanıtı sonrası iki veya daha fazla ardışık izlemde HBV DNA düzeyinde $\geq 1 \log_{10}$ artış olması olarak tanımlanmaktadır. Serum HBV DNA düzeyleri başlangıçta düşük olma eğilimindedir. Çünkü antiviral dirençli mutantlar düşük replikasyon düzeyine sahiptirler. Bununla birlikte, zamanla kompensatuar mutasyonlar geliştirerek yeniden çoğalır ve viral düzey tedavi öncesi değerlerin üzerine çıkar. Bu duruma viral rebound denir (91).

Biyokimyasal kırılma: Tedavi ile ALT düzeyi normal değerlere dönen hastalarda tedavi sırasında tekrar ALT artışı olması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle virolojik kırılmadan sonra meydana gelir. Serum ALT düzeyleri antiviral direnç gelişiminden sonra haftalar ya da yıllarca normal kalabilir. Bu nedenle antiviral direnç için hassas bir göstere değildir. Serum ALT düzeylerindeki artış hepatit alevlenmesini gösterir ve hepatik dekompanseasyon için bir risk faktörüdür (91).

Genotipik direnç: Antiviral tedavi sırasında HBV genomunun revers transkriptaz bölgesinde ilaç direnciyle ilgili mutasyonların gösterilmesidir. Bu

mutasyonlar virolojik kırılma olan hastalarda çoğunlukla tespit edilmiştir. Nadiren bu mutasyonlar tedavi öncesi tespit edilebilir (91).

Fenotipik direnç: Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro olarak gösterilmesidir.



Şekil 11. Bir Antiviral Ajanla Tedavi Gören Kronik Hepatit B Hastasında Genotipik Direnç, Virolojik ve Biyokimyasal Kırılma, Virolojik Rebaund ve Hepatit Alevlenmesi Şeması.

Çapraz direnç: Aynı aminoasit dizilimini kullanarak birden fazla antiviral ilaca karşı oluşan direnç demektir. Klinik deneyimlere bakıldığında tedavi sırasında ortaya çıkan çapraz direnç art arda uygulanan tedavilerde çoklu ilaç dirençli nesillerin seçimine yol açar. Bu nedenle tedavi değişikliği stratejisinde dikkatli olunması gerekir. İlk basamak tedavinin seçimi dikkatli yapılmalıdır (92)

Tablo 11. Antiviral İlaç Direnci İçin AASLD ve EASL Kılavuzlarında Tedavi Önerileri

Direnç Gelişmiş Olan İlaç	AASLD (2016)	EASL (2012)
Lamivudin veya telbivudin direnci	- Tenofovir ekle - Lamivudini kes, Tenofovire değiştir	- Tenofovire değiştir - Tenofovir yoksa adefovir ekle
Adefovir direnci	- Entekavire değiştir veya ekle	- Adefovirden önce nükleozid almamış ise entekavir veya tenofovire değiştir - Hasta yüksek viremik ise entekavire değiştir - Öncesinde lamivudine direnci varsa tenofovire değiştir veya bir nükleozid analogu ekle
Entekavir direnci	- Tenofovir veya Tenofovir disoproksil/emtricitabine değiştir	- Tenofovire değiştir veya ekle - Tenofovir yoksa adefovir ekle

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında, Ocak 2007-Mayıs 2014 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısı konmuş ve antiviral tedavi başlanmış hastalar değerlendirildi. Retrospektif dosya taraması yapılarak hastaların demografik özellikleri ve antiviral ajanlara tedavi yanıtları incelendi.

Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Antiviral tedavi alan hastaların yaş, cinsiyet, tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsi sonucu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay, 6.ay, 9.ay, 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl, 4.yıl, 5.yıl HBsAg, anti-HBs, HBeAg, antiHBe, ALT, HBV DNA seviyeleri ve tedaviye uyum bilgileri kaydedildi.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Onsekiz yaş altındaki hastalar
- Karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser olanlar
- İmmünespresif tedavi alacağı için antiviral tedavi başlanan hastalar
- Takipleri dış merkezde yapıp tetkik amaçlı başvuranlar

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş üzeri hastalar
- En az bir yıldır, hepatit B nedeniyle antiviral tedavi alanlar

Adefovir ve interferon tedavisi alan hasta gruplarının tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesi hasta sayısının az olması nedeniyle yapılmamıştır.

Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildiği görüldü. Histopatolojik aktivite indeksi (HAİ) 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Fibroz skoru 0 ile 6 arasında

derecelendirildi. İshak evrelemesine göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3, periportal alana ulaşmış fibrozis 2, portal alana sınırlı fibrozis evre 1, fibrozis yok ise 0 olarak kabul edilmiştir.

HBV DNA Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

HBV DNA düzeyi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Abbott m2000 SP ve m2000 RT cihazı ile PCR yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Birimi IU/ml olarak ölçülmüştür. HBV DNA düzeyleri 50 IU/ml veya 300 kopya/ml' nin altında saptananlar negatif olarak kabul edildi.

ALT Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Roche C701,C502 ve Beckman Coulter AU 5800 cihazlarında spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. ALT düzeyinin referans aralığı 0-45 olup birimi IU/L olarak ölçülmüştür.

Tedaviye Yanıt Kriterleri

Rehberlerde önerildiği üzere hastalarda virolojik yanıt, antiviral tedavi sırasında 48. haftada HBV DNA düzeyinin saptanamayacak düzeylere inmesi olarak kabul edildi. ALT düzeyinin normal seviyelere gelmesi biyokimyasal yanıt olarak kabul edildi. HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olması serolojik yanıt, tam yanıt ise biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması olarak değerlendirildi. Virolojik kırılma, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde $>1 \log$ (10 kat) IU/ml artış olması olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS istatistiksel veri tabanına aktarıldı. İstatistiksel analizde SPSS 23.0 paket program kullanıldı. Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri one sample kolmogorov-smirnov testi ile test edildi. Gruplar arası farklılıklar için normal dağılım gösteren verilerde Student t testi veya One Way ANOVA testleri kullanılmış, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis

testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için minimum, maksimum, medyan (ortanca), yüzdeler değeri verilmiştir. Kategorik değışkenler için gruplar arası farklılıklarda Pearson ki-kare, Likelihood Ratio ki-kare veya Fisher exact ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ise sayı ve yüzde değeri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.08.2014 tarihli ve 2014/176 sayılı Kurul kararı ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 227'si (%67,8) erkek, 108'i (%32,2) kadın toplam 335 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $40,3 \pm 12,5$ idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 40,7, kadın hastaların yaş ortalaması 39,4 bulundu.

HBeAg, 239 hastada (%71,3) negatif iken 96 hastada (%28,7) pozitif bulundu. Kadınların (n:108) 81'inde (%75), erkeklerin (n:227) 158'inde (%69,7) HBeAg negatifken, kadınların (n:108) 27'sinde (%25), erkeklerin (n:227) 69'unda (%30,3) HBeAg pozitif olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,3$). HBeAg negatif hastaların yaş ortalaması (41,9) pozitiflere göre (31,8) daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastaların HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. HBeAg pozitif olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyi ortalama 4×10^8 IU/ml (median 1×10^8 IU/ml), HbeAg negatif olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyi ortalama 3×10^7 IU/ml (median 9×10^5 IU/ml) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

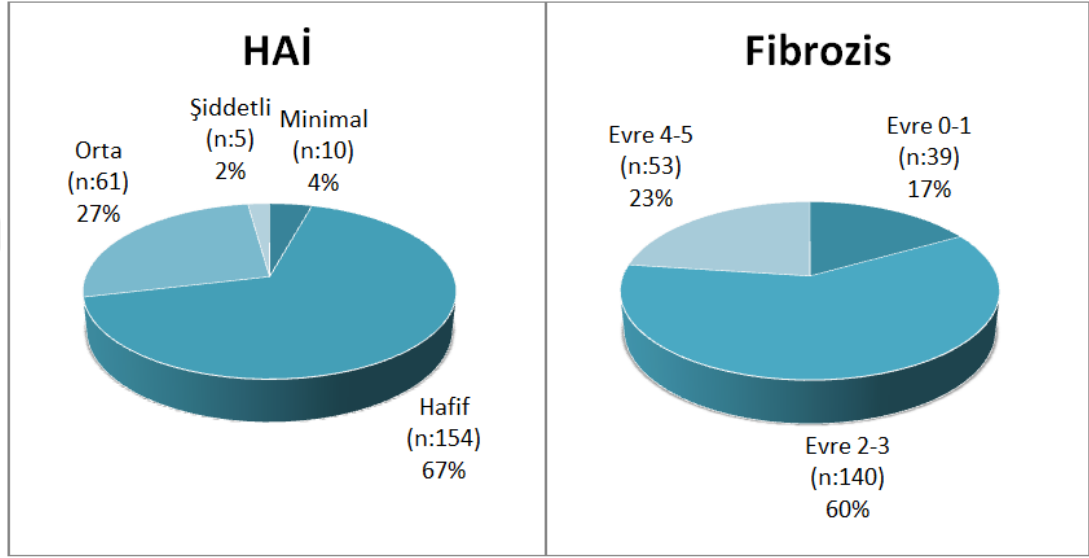
Tablo 12. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Genel Özellikleri

	HBeAg (+)	HBeAg (-)	p
Olgu sayısı (n,%)	96 (% 28,7)	239 (% 71,3)	
Kadın	27 (% 28,1)	81 (% 33,9)	<0,005
Erkek	69 (% 71,9)	158 (% 66,1)	
Yaş	33,7	43,3	
Kadın	31,8	41,9	<0,005
Erkek	33	44	
HBV DNA (IU/ml)	1×10^8 IU/ml (medyan)	9×10^5 IU/ml (medyan)	<0,005
ALT (IU/l)	76 IU/l (medyan)	80 IU/l (medyan)	>0,05

Hastaların ALT ortalama değeri 135 IU/l (median: 77 IU/l sd:198) bulundu. HBeAg pozitif hastaların ALT ortalama değeri 143 IU/l (median: 76 IU/l sd:255), HBeAg negatif olan hastaların ALT ortalama değeri 131 IU/ml (median: 80 IU/l sd: 170) olup istatistiksel farklılık anlamlı değildi ($p > 0,05$).

232 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. HAİ skoruna göre hastaların %4'ünde (n:10) minimal (1-3), %67'sinde (n:154) hafif (4-8), %27'sinde (n:61) orta (9-12), %2'sinde (n:5) şiddetli derecede (13-18) hepatit saptandı.

Fibrozis skoruna göre hastaların %17'si (n:39) evre 0-1, %60'ı (n:140) evre 2-3, %23'ü (n:53) evre 4-5 olduğu gözlemlendi.



Şekil 12. Karaciğer Biyopsisi Değerlendirilmesinde HAİ ve Fibrozis Skoru

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda HAİ ve fibrozis skoru ile tedavi öncesi HBV DNA ve ALT düzeyleri ile olan ilişkisi incelendi.

HAİ'ye göre minimal (1-3) ve hafif (4-8) derecede hepatit olan 164 hastanın median HBV DNA düzeyi $1,72 \times 10^6$ IU/ml, orta (9-12) ve şiddetli (12-18) derecede hepatit olan 65 hastanın median HBV DNA düzeyi 2×10^7 IU/ml olup istatistiksel farklılık anlamlıdır (p:0,001).

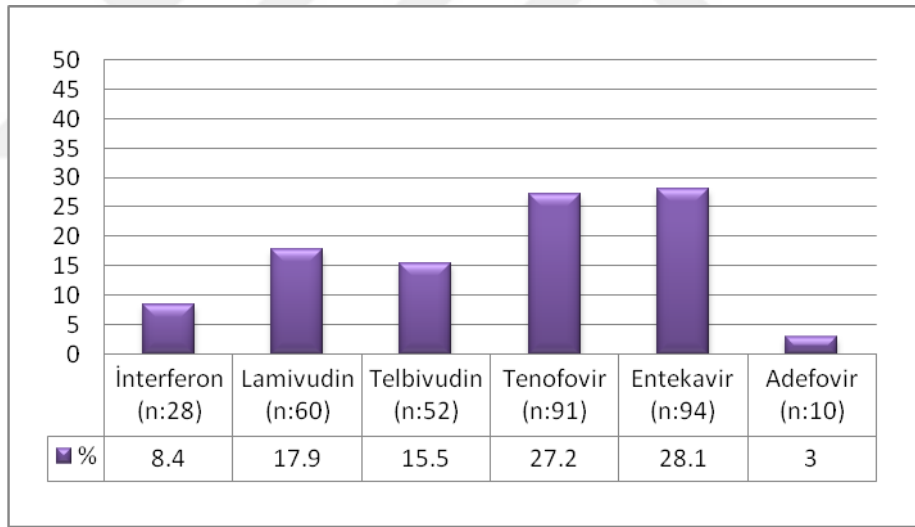
HAİ'ye göre minimal (1-3) ve hafif (4-8) derecede hepatit olan 161 hastanın ALT düzeyi ortalama 96 IU/l (median:68 IU/l), orta (9-12) ve şiddetli (12-18) derecede hepatit olan 65 hastanın ALT düzeyi ortalama 178 IU/l (median:117 IU/l) olup istatistiksel farklılık anlamlıdır (p<0,001).

Fibrozis evreleri arasında, tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ve ALT düzeyleri açısından istatistiksel farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 13. ALT, HBV DNA Düzeyi ile Karaciğer Biyopsisi Arasındaki İlişki

		Tedavi Öncesi ALT		Tedavi öncesi HBV DNA	
		Medyan	P	Medyan	P
HAI	Minimal Hafif	68 IU/l	<0.005	1.7x10 ⁶ IU/ml	0,001
	OrtaŞiddetli	117 IU/l		2x10 ⁷ IU/ml	
FİBROZİS	Evre 0-1	76 IU/l	0.678	2,3x10 ⁶ IU/ml	0,055
	Evre 2-3	75 IU/l		1,9x10 ⁶ IU/ml	
	Evre 4-5	76 IU/l		9,5x10 ⁶ IU/ml	

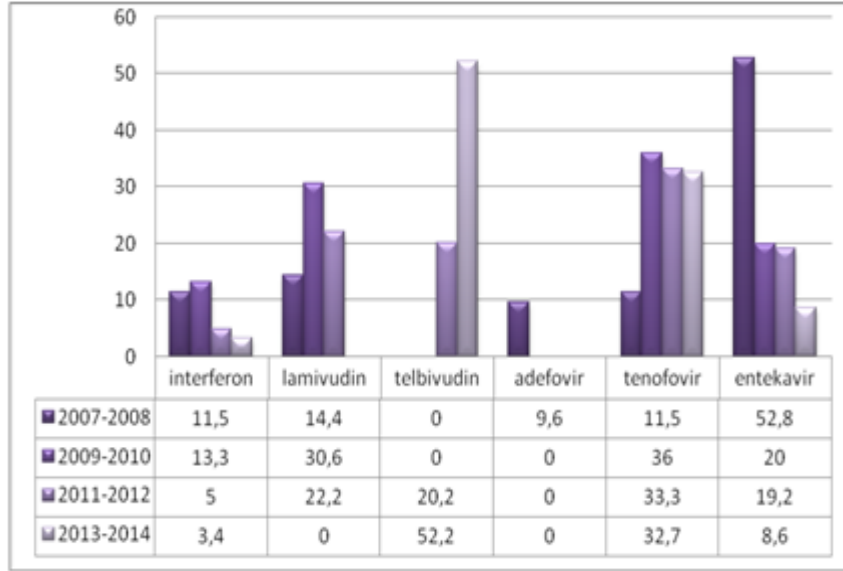
Kronik hepatit B tedavisinde 28 (%8,4) hastaya interferon, 60 (%17,9) hastaya lamivudin, 52 (%15,5) hastaya telbivudin, 91 (%27,2) hastaya tenofovir, 94 (%28,1) hastaya entekavir ve 10 (%3) hastaya adefovir tedavisi başlandı.



Şekil 13. Tedavide Kullanılan Antivirallerin Gruplara Dağılımı

Antiviral ilaçların yıllara göre dağılımına bakıldı. Adefovir 2009 yılından sonra hiçbir hastaya başlanmadığı görüldü. İnterferon tedavisinin başlanma oranı yıllara göre azalma göstermektedir. 2013-2014 yılları arasında interferon alan 2 hastada HDV süperenfeksiyonu nedeniyle tedaviye başlandığı gözlemlendi. Telbivudin'in kullanıma girmesinden sonra birinci basamak tedavi olarak lamivudine tercih edildiği ve bu nedenle 2013-2014 yılında lamivudin başlanan hasta olmadığı

gözlendi. Entekavir tedavisinin başlanma oranı yıllara göre azalma göstermektedir. Buna karşılık tenofovir tedavisinin başlanma oranı yasal düzenleme nedeniyle yıllara göre artış göstermektedir.



Şekil 14. Tedavide Kullanılan Antivirallerin Yıllara Göre Dağılımı

İnterferon ve adefovir tedavisi alan hasta sayısı az olması ve güncel tedavi rejiminde tercih edilmemeleri nedeniyle yanıt değerlendirilmesi yapılmadı. Çalışmamızda yanıt değerlendirilmesi lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda yapıldı.

Takip süreleri lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla ortalama 27 ay, 22 ay, 40 ay, 53 ay olup tenofovir ve entekavir kullanan hastaların daha uzun süre tedavi takibinde olduğu saptandı ($p<0,001$).

Hastalar gruplara göre tedavi öncesi verileri değerlendirildi. HBV DNA düzeyi lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir kullanan gruplarda sırasıyla medyan $1,74 \times 10^5$ IU/ml, $1,17 \times 10^5$ IU/ml, 4×10^7 IU/ml, 1×10^7 IU/ml olup tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda HBV DNA düzeyi daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

ALT düzeyi lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir kullanan gruplarda sırasıyla medyan 63 IU/l, 50 IU/l, 109 IU/l, 86 IU/ml bulundu. Tenofovir ve

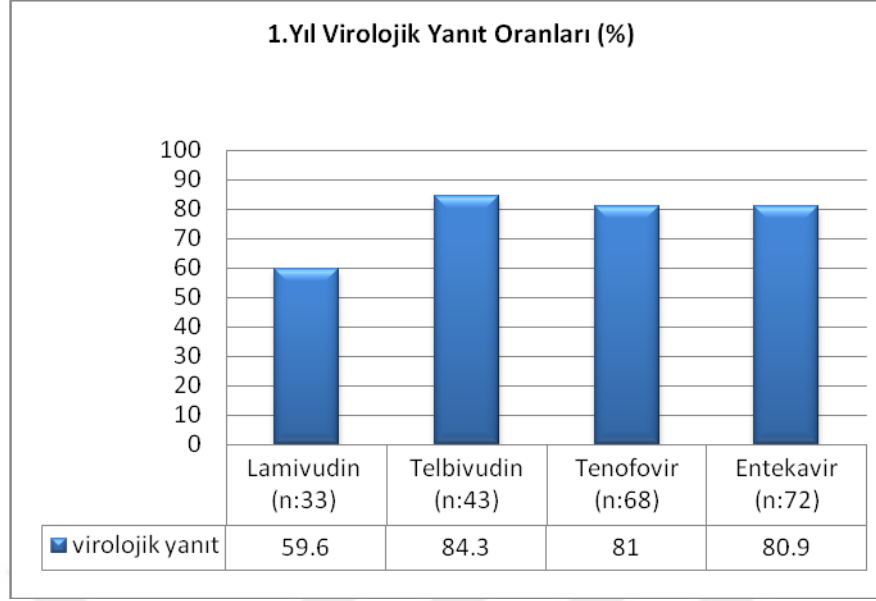
entekavir kullanan gruplarda ALT daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

HBeAg pozitif hasta sayısı lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir kullanan gruplarda sırasıyla 12 (%20), 6 (%11,5), 41 (%45,1), 31 (%33) olup tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001)

Tablo 14. Hastaların Gruplara Göre Tedavi Öncesi Verileri

Parametreler	Lamivudin n:60 (%17,9)	Telbivudin n:52 (%15,5)	Tenofovir n:91 (%27,2)	Entekavir n:94 (%28,1)	P
HBV DNA(IU/ml)	1.74x10 ⁵	1.17x10 ⁵	4x10 ⁷	1x10 ⁷	<0.001
ALT (IU/l)	63	50	109	86	<0.001
HBeAg (+) hasta (n,%)	12 (%20)	6 (%11,5)	41 (%45,1)	31 (%33)	<0.001
HAI (n,%)					
minimal/hafif	31 (%77,5)	44 (%88)	41 (%60,3)	31 (%68,9)	0.025
orta/ şiddetli	9 (%22,5)	6 (%12)	27 (%39,7)	14 (%31,1)	
Fibrozis evresi (n,%)					
0	1 (%2,5)	0	0	3 (%6,7)	
1	7 (%10)	11 (%22)	7 (%10)	6 (%13,3)	
2	19 (%47,5)	17 (%34)	20 (%28,6)	4 (%8,9)	
3	8 (%20)	16 (%32)	16 (%22,9)	21 (%46,7)	
4	2 (%5)	5 (%10)	16 (%22,9)	8 (%17,8)	
5	3 (%7,5)	1 (%2)	11 (%15,7)	3 (%6,7)	

Hastaların gruplara göre birinci yıl virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %56,9 (n:33), %84,3 (n:43), %81 (n:68), %80,9 (n:72) olarak bulundu.



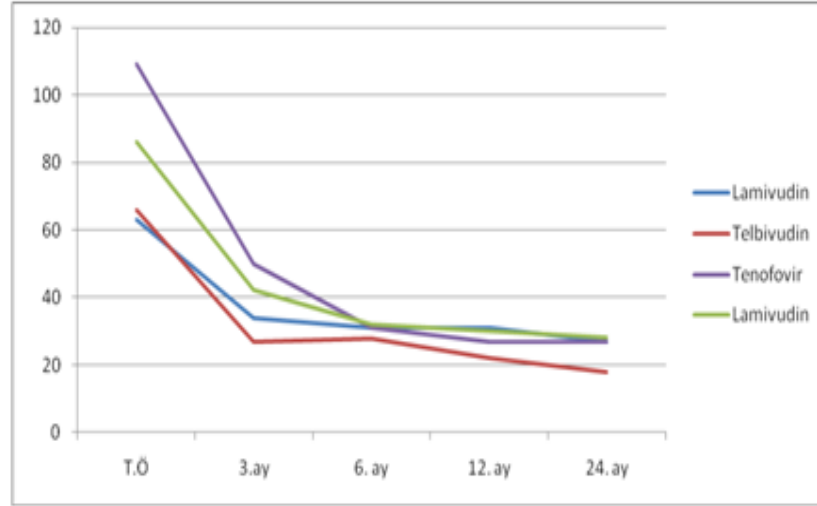
Şekil 15. Birinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları

Virolojik yanıt en erken telbivudin kullanan grupta sağlanmış olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tablo 15. Virolojik Yanıt Sağlanması için Geçen Süre

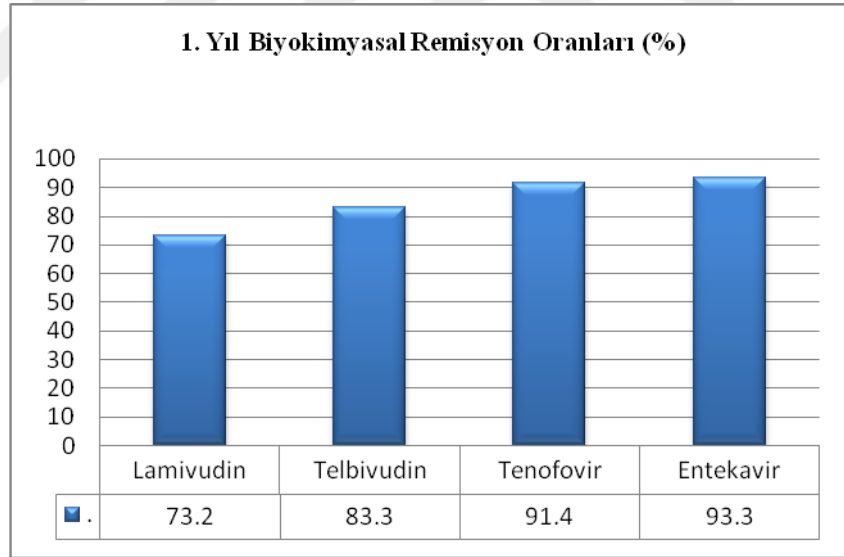
	Lamivudin (n,%)	Telbivudin (n,%)	Tenofovir (n,%)	Entekavir (n,%)	P
Virolojik yanıt	38 (% 63,3)	45 (% 86,5)	85 (% 93,4)	86 (% 91,5)	
Süre (ay)	7,5±4,3	6,2±4,9	9,1±11,9	10,1±10,5	<0.001

Çalışmamızda antiviral tedavi başlandıktan sonra üçüncü aydan itibaren bakılan ALT düzeylerinde lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda belirgin olarak düşüş sağlandığı ve altıncı ayda normal düzeylere gerilediği gözlemlendi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,167$). Fakat tenofovir kullanan hastalarda ALT düzeyinin normal sınırlara gerilemesi için geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. Diğer gruplarda ALT üçüncü ayda normal düzeylere ulaşırken, tenofovir grubunda altıncı ayda normal düzeye ulaştığı görülmüştür.



Şekil 16. Gruplara Göre Bir Yıllık ALT Düzeyleri

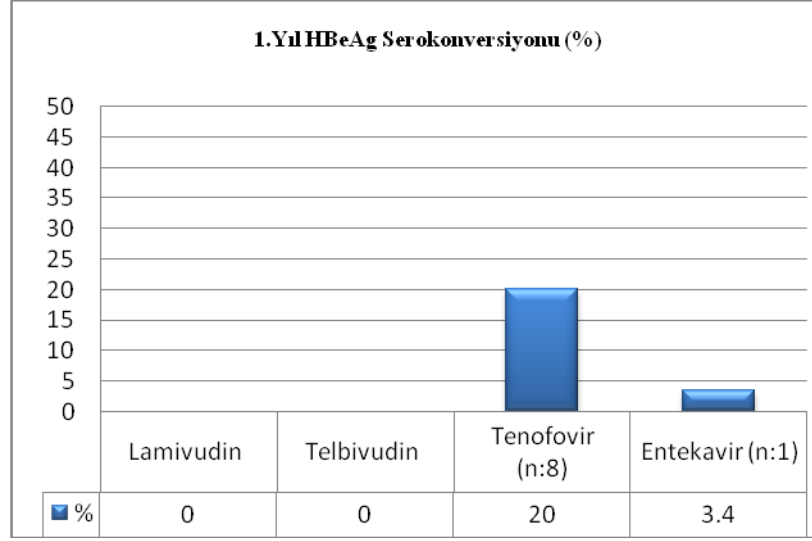
Biyokimyasal yanıt oranları lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla %73,2, %83,3, %91,4 ve %93,3 olarak bulundu.



Şekil 17. Birinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları

HBeAg serokonversiyonu oranı entekavir ve tenofovir kullanan gruplarda sırasıyla %20 (n:8) ve %3,4 (n:1) bulundu. Lamivudin ve telbivudin grubunda HBeAg serokonversiyonu izlenmedi.

HBsAg serokonversiyonu hiçbir hasta grubunda saptanmamıştır.



Şekil 18. Birinci Yıl HBeAg Serokonversiyon Oranları

Tablo 16. Gruplara Göre Tedavi Sonrası Birinci Yıl Verileri

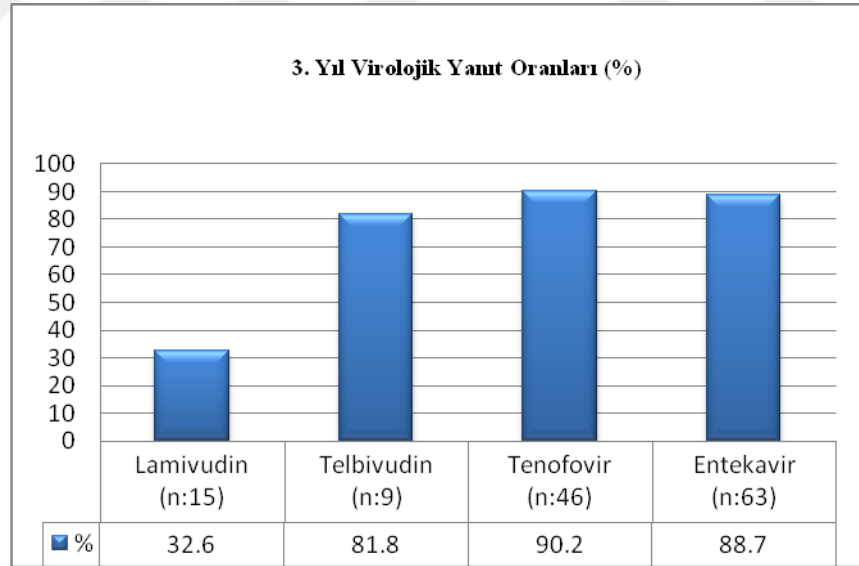
Parametreler	Lamivudin (LAM)	Telbivudin (LdT)	Tenofovir (TDF)	Entekavir (ETV)
Biyokimyasal yanıt (n,%)	31 (%73,2)	25 (%83,3)	64 (%91,4)	70 (%93,3)
Virolojik yanıt (n,%)	33 (%56,9)	43 (%84,3)	68 (%81)	72 (%80,9)
HBeAg serokonversiyon (n,%)	0	0	8 (%20)	1 (%3,4)
HbsAgserokonversiyon (n,%)	0	0	0	0

HBeAg pozitif hastaların birinci yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %25 (n:3), %66,7 (n:4), %58,3 (n:21), %61,5 (n:17) iken, HBeAg negatif hastalarda sırasıyla %66,7 (n:32), %93,4 (n:43), %95,5 (n:42), %90 (n:46) olarak bulundu. HBeAg negatif hasta grupların birinci yıl virolojik yanıt oranları HBeAg pozitif hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel fark anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 17. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Birinci Yıl Tedavi Sonuçları

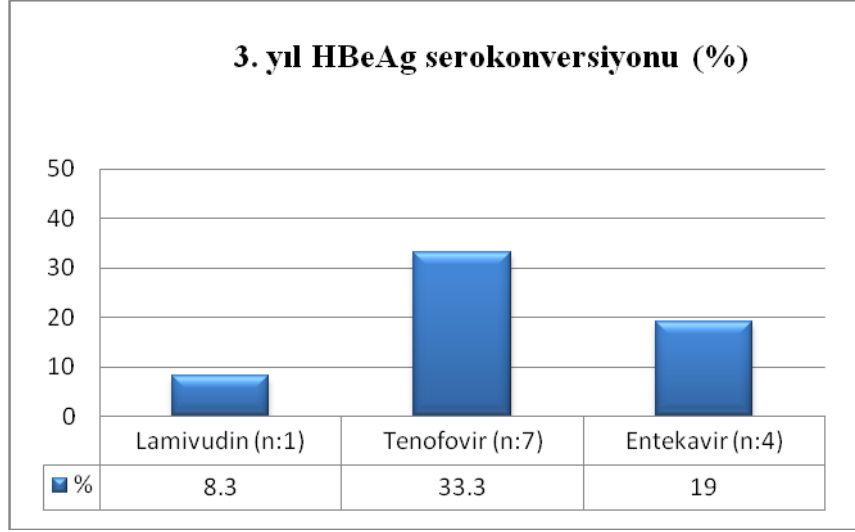
Parametreler	HBeAg Pozitif				HBeAg Negatif			
	LAM	LdT	TDF	ETV	LAM	LdT	TDF	ETV
Hasta sayısı (n,%)	12 %20,6	5 %9,8	37 %44	29 %32,6	46 %79,4	46 %90,2	47 %56	60 %67,4
Virolojik yanıt (n,%)	3 %25	4 %80	24 %64,8	17 %58,6	30 %65,2	40 %87	42 %89,3	55 %91,7
HBeAg serokonversiyon (n,%)	0	0	8 %20	1 %3,4				
HBsAg serokonversiyon (n,%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Tedavi gruplarına göre üçüncü yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %32,6 (n:15), %81,8 (n:9), %90,2 (n:46), %88,7 (n:63) olduğu görüldü. Telbivudin grubunda virolojik yanıt oranı lamivudin grubuna göre belirgin olarak yüksek, tenofovir ve entekavir grubuna yakın olduğu gözlemlendi.



Şekil 19. Üçüncü Yıl Virolojik Yanıt Oranları

HBeAg serokonversiyonu lamivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %8,3 (n:1), %33,3 (n:7) ve %19 (n:4) saptandı. HBsAg serokonversiyonu sadece tenofovir grubunda 1 (%2) hastada saptandı.



Şekil 20. Üçüncü Yıl HBeAg Serokonversiyon Oranları

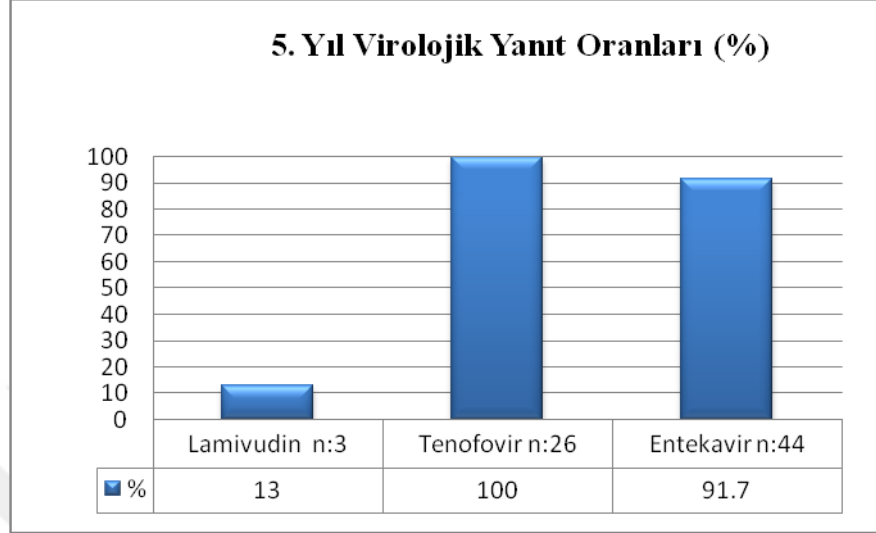
Tablo 18. HBeAg Pozitif ve HBeAg Negatif Hastaların Üçüncü Yıl Tedavi Sonuçları

Parametreler	HBeAg Pozitif				HBeAg Negatif			
	LAM	LdT	TDF	ETV	LAM	LdT	TDF	ETV
Hasta sayısı (n,%)	12 (%26,1)	0	20 (%39,2)	21 (%31,8)	34 (%73,9)	9 (%100)	31 (%60,8)	45 (%68,2)
Virolojik yanıt (n,%)	1 (%8,3)	0	16 (%80)	16 (%76,2)	14 (%41,2)	8 (%88,9)	30 (%96,8)	44 (%97,8)
HBeAg serokonversiyon (n,%)	1 (%8,3)	0	7 (%33,3)	4 (%19)				
HBsAg serokonversiyon (n,%)	0	0	1 (%5)	0	0	0	0	0

Beş yıllık tedavi yanıt sonuçları 96 hastadan elde edilmiş olup başlangıç tedavisi olarak hastalardan 26'sı (%27,1) tenofovir, 47'si (%48,9) entekavir ve 23'ü (%24) lamivudin kullanmaktaydı. Beş yıllık takipte lamivudin kullanan 20 (%87) hastada, entekavir kullanan 4 (%8) hastada direnç geliştiği düşünülerek tedavileri tenofovir ile değiştirildi. Telbivudin grubunda beşinci yıl verileri olmadığından değerlendirilme yapılmadı.

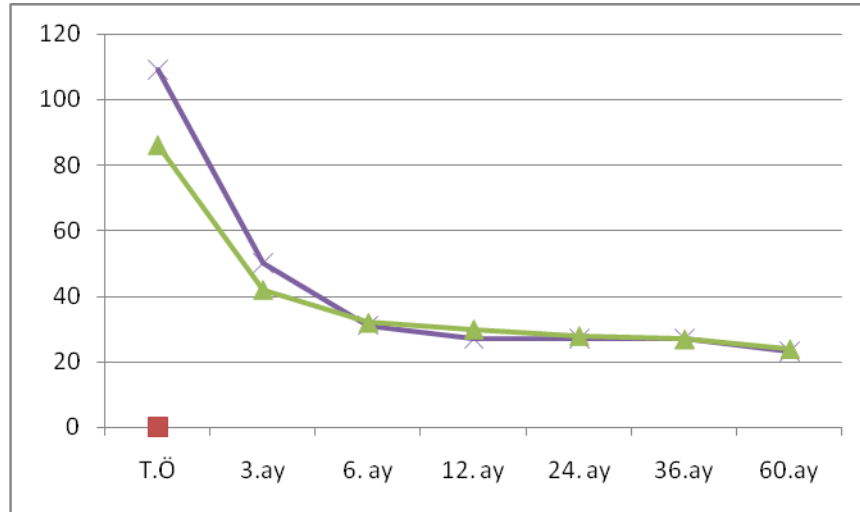
Beşinci yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, tenofovir ve entekavir grubunda sırasıyla %13, %100 ve % 91,7 olarak bulundu. HBeAg pozitif hastalarda beşinci yıl virolojik yanıt oranları tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %100 ve

%76,9 olarak bulundu. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranları lamivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %17,6, %100 ve %97 olarak bulundu.



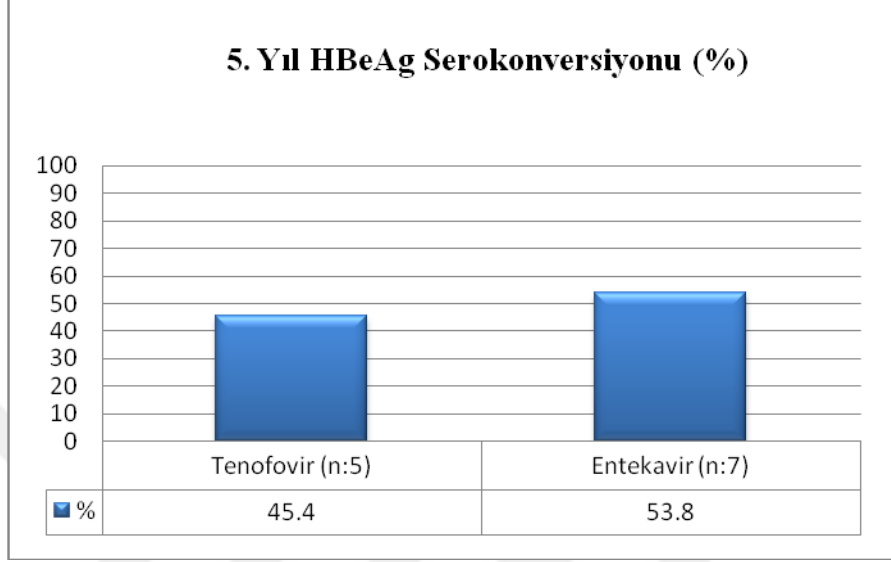
Şekil 21. Beşinci Yıl Virolojik Yanıt Oranları

Biyokimyasal yanıt tenofovir ve entekavir kullanan grupta devam ettiği saptandı. Lamivudin kullanan hasta sayısı az olduğundan değerlendirme yapılmadı.



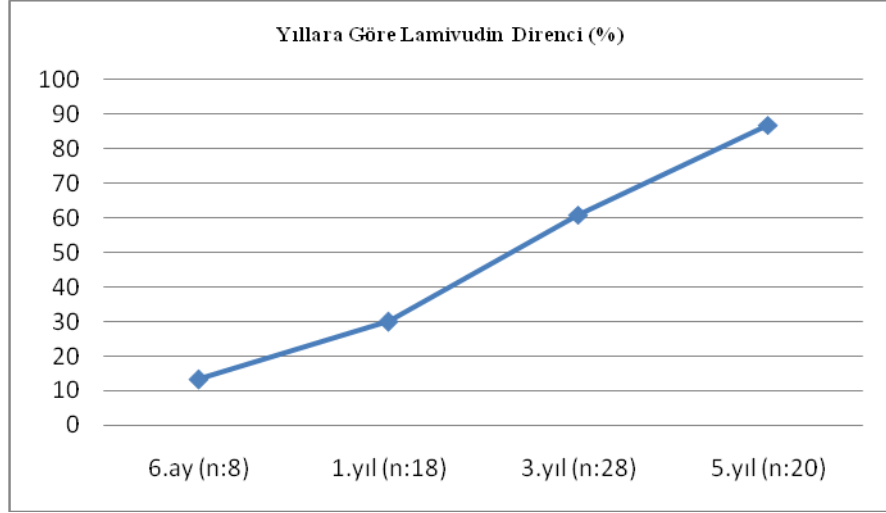
Şekil 22. Tenofovir ve Entekavir için Beş Yıllık ALT Düzeyleri

HBeAg serokonversiyonu, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda %45,4 (n:5) ve %53,8 (n:7) saptandı. HBsAg serokonversiyonu tenofovir ve entekavir için sırasıyla %3,8 (n:1) ve % 2,1 (n:1) saptandı.



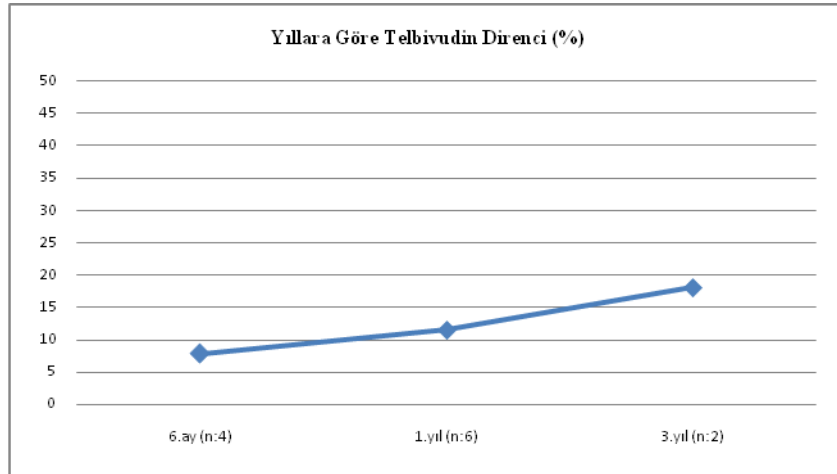
Şekil 23. Beşinci Yıl HBeAg Serokonversiyonu Oranı

Lamivudin grubunda direnç geliştiği düşünülerek tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı; 1.yıl %30 (n:18), 3.yıl %60,9 (n:28) ve 5.yıl %86,9 (n:20) olarak bulundu. Lamivudin direnci düşünülen hastaların oranı HBeAg pozitif hastalarda %83.3 (n:10) iken HBeAg negatif hastalarda %60,9 (n:28) olarak bulundu. Olguların tamamında tenofovir tedavisine geçildi. Takiplerinde virolojik yanıt oranı %100 olup ortalama 5 ayda virolojik yanıt sağlandığı görüldü.



Şekil 24. Lamivudin Direnci Düşünülen Hastaların Tedavi Sürelerine Göre Dağılımı

Telbivudin grubunda direnç geliştiği düşünülerek tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı; 1.yıl %11,5 (n:6), 3.yıl %18,1 (n:2) olarak bulundu. Telbivudin direnci düşünülen olguların oranı HBeAg pozitif hastalarda %33,3 (n:2) iken HBeAg negatif hastalarda %15,2 (n:7) bulundu. Olguların tamamında tenofovir tedavisine geçildi. Takiplerinde virolojik yanıt oranı %100 olup ortalama 5 ayda virolojik yanıt sağlandığı görüldü

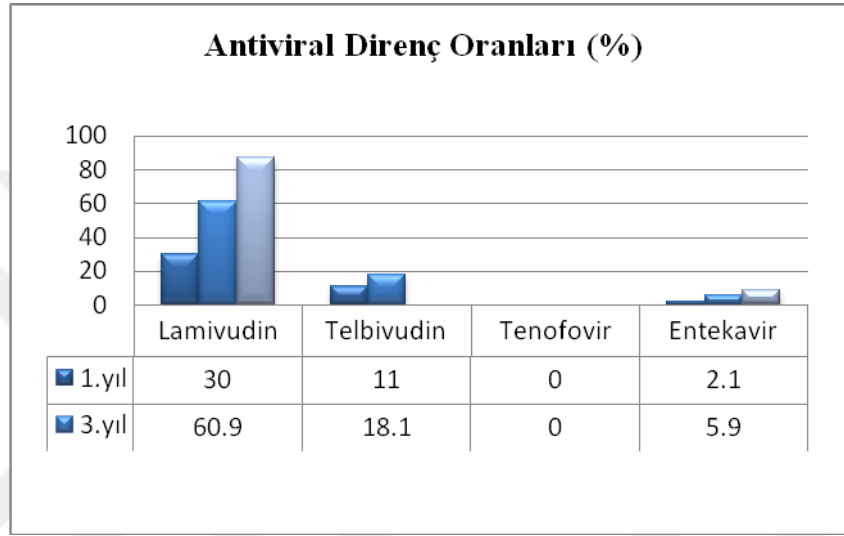


Şekil 25. Telbivudin Direnci Düşünülen Hastaların Tedavi Sürelerine Göre Dağılımı

Entekavir kullanan grupta direnç geliştiği düşünülerek tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı; 1.yılda %2,1 (n:2), 3.yılda %5,9 (n:4), 5.yılda %8,5 (n:4)

bulundu. Entekavir direnci düşünülen olguların oranı HBeAg pozitif hastalarda %20,7 (n:6), HBeAg negatif hastalarda %5 (n:3) bulundu. Tenofovir tedavisine geçildi. Takiplerinde virolojik yanıt oranı %100 olup ortalama 2 ayda virolojik yanıt sağlandığı görüldü

Tenofovir kullanan grupta, takipleri düzenli ve tedavi uyumu olan hastalarda (n:84) virolojik yanıt oranı %100 olup 7 yıllık takiplerde direnç izlenmemiştir.



Şekil 26. Antiviral Direnç Oranları

Virolojik kırılma saptanan 22 hastanın %81,8'i (n:18) lamivudin, %4,5'i (n:1) telbivudin, %13,6'sı (n:2) entekavir kullanmıştı. Tedavi uyumu olan ve düzenli takipli olan tenofovir grubunda virolojik kırılma izlenmedi. En yüksek virolojik kırılma oranı lamivudin grubunda olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Uyumsuzluk saptanmayan hastalarda virolojik kırılmanın nedeni antiviral direnç araştırması yapılmadığından bilinmemektedir.

5. TARTIŞMA

Kronik HBV infeksiyonu karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Kronik HBV tedavi edilmediği takdirde hastalarda siroz, dekompanseasyon ve hepatosellüler kanser gelişme riskine sahiptirler. Hepatit B tedavisinde HBV infeksiyonunu eradike etmek primer amaç olmasına rağmen virusün hepatosit nükleusunda yerleşerek cccDNA oluşturması ve viral genomun konak genomuna integre olabilmesi nedeniyle günümüzde hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlarla bu hedefe ulaşmak pek mümkün görünmemektedir. Bu nedenle tedaviden beklenen en başarılı sonuç HBsAg serokonversiyonunun sağlanarak hastalığın ortadan kaldırılmasıdır ki bu da çok düşük oranda gerçekleşmektedir. Mevcut antiviral tedavinin hedefleri HBV DNA'yı baskılayarak saptanamaz düzeye indirmek, biyokimyasal ve histopatolojik düzelmeye sağlamak, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu sağlamaktır. Böylece hastalığın seyrini yavaşlatıp siroz, hepatosellüler kanser gibi istenmeyen sonuçların oluşmasının engellenmesi hedeflenmektedir.

Kronik HBV infeksiyonu için ülkemizde onaylı antiviral ajanlar interferon, lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir disoproksil şeklindedir. İnterferon, bir immün modülatör protein olup HBV infeksiyonu tedavisi için ilk onay alan ilaçtır. Tedavi süresinin belli olması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir disoproksil viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral antiviral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların en önemli dezavantajıdır (3,6). Entekavir ve tenofovir potent ilaçlar olup uzun dönem tedavide viral baskılanmaya neden olması, fibrozisi yavaşlatması, hastalığın ilerlemesini ve karaciğer komplikasyonlarını azaltmasından dolayı tüm rehberlerde monoterapide ilk seçenek ilaçlar olarak önerilmektedir (93).

Çalışmada 2007-2014 yılları arasında kronik HBV infeksiyonu tanısı almış ve antiviral tedavi başlanmış hastalar değerlendirilmiş olup tedavi endikasyonları dönemin sağlık uygulama tebliğine göre yapılmıştır. Buna göre HBV DNA düzeyi

$\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda antiviral tedaviye lamivudin veya telbivudin ile başlanabilmekteydi. Çalışmamızda, tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin telbivudin ve lamivudin kullanan gruplarda daha düşük olmasının nedeni ülkemizdeki bu yasal uygulamadır.

Tedavi öncesi karaciğer biyopsinde HAI ile HBV DNA düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu gözlemlendi. HAI'nde minimal-hafif nekroinflamasyon gösteren hastaların HBV DNA düzeyleri orta-şiddetli nekroinflamasyon gösteren hastalardan daha düşük bulundu. Fibrozis skoru ile HBV DNA düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı.

Birinci yıl biyokimyasal yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplardada sırasıyla %73.2, %83.3, %91.4, %93.3 bulundu. Literatürde biyokimyasal yanıt oranları bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak genellikle yüksek bildirilmektedir. Başarır ve ark.'nın çalışmalarında birinci yılın sonunda biyokimyasal yanıt oranları entekavir ve tenofovir grubunda sırasıyla %91 ve %80 bulunmuştur (94). Güzelbulut ve ark. nın çalışmasında da entekavir ve tenofovir için sırasıyla %79,2 ve %85'lik biyokimyasal yanıt oranları verilmiştir (95).

Birinci yıl virolojik yanıt oranları telbivudin, tenofovir ve entekavir grubunda sırasıyla %84,3, %81 ve %80,9 olarak bulunmuş olup benzer oranlarda virolojik yanıt sağlandığı gözlemlendi. En düşük virolojik yanıt oranı lamivudin (%56.9) grubunda olduğu görüldü. Telbivudin ile elde edilen yüksek virolojik yanıt oran, literatürde genellikle verilen virolojik yanıt oranlarından yüksektir. Bu yükseklik muhtemelen telbivudinin sağlık uygulama talimatı gereği düşük viral yüklü hastalara verilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Başarır ve ark.'nın tenofovir ve entekavir ile yaptığı çalışmada virolojik yanıt oranları tenofovir kullanan grupta %75, entekavir grubunda %88 olup bizim bulgularımızla benzerdir (94).

Birinci yıl HBeAg pozitif hastalarda virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %25, %80, %64,8 ve %58,6 olarak bulundu. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranları ise sırasıyla %65,2, %87, %89,3 ve %91,7 olarak bulundu. Lai ve ark. tarafından 1370 hasta ile yapılan GLOBE çalışmasında telbivudin, lamivudin ile karşılaştırılmış. Bir yıl

sonunda HBeAg pozitif hasta grubunda virolojik yanıt telbivudin grubunda %75.3, lamivudin grubunda ise %67 bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda da telbivudin, lamivudin kadar etkili bulunmuştur (96). GLOBE çalışmasından farklı olarak çalışmamızda HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda telbivudin grubunda birinci yıl virolojik yanıt oranı lamivudin grubundan daha yüksek bulundu. Ayrıca HBeAg negatif lamivudin kullanan grupta virolojik yanıt oranı GLOBE çalışma sonucuna göre daha düşük bulundu

Birinci yıl HBeAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin kullanan grupta saptanmamıştır. Tenofovir ve entekavir kullanan grupta HBeAg serokonversiyonu sırasıyla %20 ve %3,4 olarak bulundu. HBsAg serokonversiyonu hiçbir hasta grubunda saptanmamıştır. Başka bir çalışmada tenofovir ile yapılan bir yıllık izlem sonuçlarında HBeAg serokonversiyonu % 21, HBsAg kaybı % 3 olarak saptanmış olup HBeAg serokonversiyon oranı yaptığımız çalışmayla benzerlik göstermektedir. Chang ve ark. yaptıkları çalışmada entekavir tedavisi alan hastalarda bir yıllık tedavi sonunda HBeAg serokonversiyonu oranı %21 olup bizim çalışmada bu oran %3,8 bulunmuştur (97).

Kwon ve ark.'nın çalışmasında hastaların bir yıllık takipleri sonrası yanıt oranlarına bakıldığında; HBeAg pozitif hasta grubunda virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %40, %60, %76, %67 bulunmuş. HBeAg serokonversiyonu oranı % 16, %22, %21, %21 bulunmuş. HBsAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin grubunda görülmemiş olup tenofovir ve entekavir için %3 ve %2 bulunmuş. Çalışmamızda HBeAg pozitif hasta grubunda virolojik yanıt oranı Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre lamivudin, tenofovir ve entekavir grubunda daha düşük, telbivudin grubunda ise daha yüksek olduğu görüldü. HBeAg serokonversiyonu lamivudin, telbivudin grubunda saptanmamış, entekavir grubunda düşük, tenofovir grubunda ise benzer oranda saptanmıştır. Aynı çalışmada HBeAg negatif hasta grubunda virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %60, %88, %93, %90 bulunmuş. HBsAg serokonversiyonu saptanmamış. Çalışmamızda HBeAg hastalarda virolojik yanıt oranları ve HBsAg serokonversiyon oranları Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer bulunmuştur (98).

Woo ve ark.'nın tenofovir ve entekavir ile yaptıkları çalışmada bir yıl sonunda HBeAg pozitif hastalarda, tenofovir ile virolojik yanıt %88, HBeAg serokonversiyonu %20, HBsAg kaybı %5 olarak saptanmış. Entekavir ile virolojik yanıt %61, HBsAg kaybı %1 oranında saptanmış (99).

Kuzu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada adefovir ve tenofovir tedavisi alan hasta gruplarında HBeAg pozitifliğinin virolojik yanıt üzerinde olumsuz etkilerinin bulunduğunu bildirmişler; bu etkiyi de tedavi başlangıcında viral yükün yüksekliğine bağlamışlardır. Servoss ve ark.'da HBeAg pozitifliğinin muhtemel başlangıç viral yükün yüksekliğine bağlı olarak virolojik yanıtta düşük oranlar bildirmişlerdir (100,101). Çalışmamızda HBeAg pozitif tüm hasta gruplarında virolojik yanıt oranların daha düşük olduğu gösterilmiş olup literatür verileri ile benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuca gerekçe gösterilen HBV DNA düzeyi ile HBeAg pozitifliği ilişkisi bizim hastalarımızda da gözlenmiştir.

Oral antivirallerde tedavi süresi uzadıkça yanıt oranlarının yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamızda entekavir ve tenofovir kullanan hastaların beşinci yıl virolojik yanıt oranları sırasıyla %91,6 ve %100 olup iki grupta benzer ve birinci yıl yanıt oranlarından yüksekti. Lamivudin kullanan hastaların beşinci yıl virolojik oranı %13 olup oldukça düşük tespit edilmiştir. Telbivudinin beş yıllık verileri olmadığından değerlendirileme yapılmadı. Ancak üçüncü yıl verilerine bakıldığında telbivudin grubunda virolojik yanıt oranı %81,8 olup lamivudin grubuna göre çok daha yüksek oranlarda virolojik yanıt sağladığı gözlenmiştir.

Beşinci yıl virolojik yanıt oranları HBeAg pozitif hastalarda tenofovir ve entekavir için %100 ve %76,9, HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranları %100 ve %97 olarak bulundu. HBeAg serokonversiyonu tenofovir ve entekavir grubunda %45,4 ve %53,8 olarak bulundu. Marcellin ve ark.'nın yaptığı çalışmada tenofovir kullanan hastaların beş yıllık tedavi sonuçları; virolojik yanıt oranı, HBeAg pozitif hastalarda % 97, HBeAg negatif hastalarda %99 ve HBeAg serokonversiyonu %40 olup çalışmamızdaki sonuçlarla benzer saptanmıştır (102). Literatürde entekavir ile yapılan beş yıllık çalışma sonunda HBeAg serokonversiyonu %23, HBsAg kaybı %1.4 olarak saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda entekavir kullanan grubun beş yıllık çalışma sonunda HBeAg serokonversiyonu %53,8, HBsAg kaybı %7,7 olup literatür çalışmalarına göre daha yüksek oranda bulundu.

Virolojik yanıt elde edilmesi için geçen ortalama süre, lamivudin ve telbivudin grubunda daha kısa bulunmuştur. SUT protokollerine göre düşük viral yüklü (HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml) hastalarda tedaviye lamivudin veya telbivudin ile başlanması bu hasta gruplarında daha kısa sürede virolojik yanıt sağlanmasını açıklayabilir.

Kronik hepatit B hastalarında tedavi başarısızlığının nedenleri tedaviye uyumsuzluk ve antiviral dirençtir. Tedavi uyumsuzluğun en önemli nedeni bilgi eksikliğidir. Güner ve ark. çalışmalarında HBV ile enfekte hastaların hastalık hakkındaki bilgilerinin eğitim düzeylerine bakılmaksızın yetersiz olduğu, konu hakkında bilgilendirme çalışmalarına ağırlık verilmesi gerektiğini saptamışlardır (104). Antiviral direnç özellikle uzun yıllar kullanılmış olması nedeni ile lamivudin için oldukça iyi bilinmektedir. Beş yıllık kullanım sonrasında %70'lere kadar ulaşmaktadır. Bir çalışmada lamivudin monoterapisi ile HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt birinci yıl % 68 saptanmışken 18. ayda % 52'ye düşmüştür. Virolojik yanıtı kaybolan bütün hastalarda antiviral direnç (YMDD mutasyonu) tespit edilmiştir (105).

Çalışmamızda virolojik kırılma saptanan 22 hastanın %81,8'i lamivudin, %4,5'i telbivudin, %13,6'sı entekavir kullanmıştı. Tedavi uyumu olan ve düzenli takipli olan tenofovir grubunda virolojik kırılma izlenmedi. En yüksek virolojik kırılma oranı lamivudin grubunda olduğu gözlemlendi. Virolojik kırılma saptanan hastalarda virolojik kırılmanın nedeni antiviral direnç mi yoksa tespit edilememiş tedavi uyumsuzluğu mu olduğu anti viral direnç araştırması yapılmadığından bilinmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; birinci yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %56,9, %84,3, %81 ve %80,9 bulundu. Biyokimyasal yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %73,2, %83,3, %91,4, %93,3 bulundu. HBeAg serokonversiyonu lamivudin ve telbivudin grubunda saptanmamış olup tenofovir ve entekavir kullanan grupta % 20 ve %3,4 bulundu. HBsAg serokonversiyonu hiçbir hasta grubunda saptanmadı.

HBeAg pozitif hastalarda birinci yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %25, %80, %64,8 ve %58,6 olarak bulundu. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranları lamivudin, telbivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla % 65,2, %87, %89,3 ve % 91,7 bulundu.

Beş yıllık tedavi sonuçları değerlendirilebilen 96 hastadan başlangıç tedavilerine göre 26'sı (%27,1) tenofovir, 47'si (%48,9) entekavir ve 23'ü (%24) lamivudin kullanmaktaydı. Beş yıllık takipte lamivudin kullanan 20 (%87) hastada, entekavir kullanan 4 (%8) hastada antiviral direnç geliştiği düşünülerek tedavileri tenofovir ile değiştirildi. Telbivudin grubu beşinci yıl verileri olmadığından değerlendirilme yapılmadı. Beşinci yıl virolojik yanıt oranları lamivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %13, %100, %91,7 bulundu. Biyokimyasal yanıt tüm hastalarda devam ettiği gözlemlendi. HBsAg serokonversiyonu beş yıllık verilerde lamivudin grubunda saptanmamış olup tenofovir ve entekavir için sırasıyla %3,8 ve %2,1 olarak bulundu.

HBeAg pozitif hastalarda beşinci yıl virolojik yanıt oranları tenofovir ve entekavir kullanan gruplarda sırasıyla %100 ve %76,9 olarak bulundu. Lamivudin grubunda virolojik yanıt izlenmedi. HBeAg serokonversiyonu tenofovir ve entekavir kullanan grupta sırasıyla %45,4 ve %53,8 olarak bulundu. HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranları lamivudin, tenofovir ve entekavir için sırasıyla %17,6, %100 ve %97 olarak bulundu.

Güncel rehberlerde önerilen entekavir ve tenofovir klinik yanıt oranları açısından birbirine benzer oranda bulunmuştur. Telbivudin yüksek düzeyde başarı ile

ilişkili olsa da sadece viral yükü düşük hastalarda kullanılmış olması ve beş yıllık verilerinin olmaması değerlendirilmesini kısıtlayan faktörlerdir.



7. KAYNAKLAR

1. Pahsa A. Yeni Hepatit Virusleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editorler). Viral Hepatit 2005 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: 22-42
2. Türkiye Hepatit B Yol Haritası Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Yayını 2012, 1-38.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infeksiyon. J. Hepatology 2012; 57; 167-188.
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.
5. Feldman RP: Hepatitis B and D, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9 th et . 2010 Saunders, Elsevier 1287-1307.
6. Lok ASF , McMahon B. J. Chronic Hepatitis B: Update 2009, AASLD Practice Guidelines Hepatology 2009; 50: 1-38.
7. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infeksiyon. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66
8. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31 57.
9. Kıyan M. Hepatit B Virusü. Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı. İstanbul: Karakter color AŞ. 2003: 86-120
10. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001;120: 1828-1853.
11. Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infeksiyon and monitoring of treatment. J Clin Virol 2001; 21: 229-37
12. But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis related hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2008; 14: 1652-6.
13. Özacar T. Hepatit B virusü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1882-901.

14. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6. Ed., Washington DC: ASM Pres; 1995: 1035-1044.
15. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
16. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.
17. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). Viral Hepatit 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998; 1-40.
18. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
19. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.
20. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
21. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.
22. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Gunumuzde virus hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: 21-30.
23. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
24. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Piels BN, Knipe DM (Eds.}. Fundamenial Virology. 2 nd ed. New York, Raven Press Lıg, 1991: 989-1021
25. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64: 51-68.
26. Akarca U. S. Hepatit B virusu mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erişim: 22 Aralık 2008http://www.vhsd.org/slayt_seti/hepatit_b.htm
27. Biringel S, Tekeli E(2007): Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H

(Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s. 11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi.

28. Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol.* 2002; 76: 6131-7.
29. Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 537-41.
30. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 14-21.
31. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005; 23: 2409-23.
32. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.
33. Thomas HC, Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994; 23(3):499-514.
34. Bertoletti A, Sette A, Chisari FV, Penna A, Levrero M, De Carli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Natural variants of cytotoxic epitopes are T cell receptor antagonists for cytotoxic T cells. *Nature.* 1994; 369(6479):407-10.
35. Arslan U, Tuncer İ, Fındık D ve ark. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/Kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2008; 22: 123-29.
36. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 2006; 44: 1117-21.
37. Jawetz E, Melnick J, Adelberg AE. Hepatit Virusları. In: *Tıbbi mikrobiyoloji*. 24.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. 466-85.
38. Locarnini S, Lee JY. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates and viral replication. *Clin Liver Dis* 2004; 8:301-20.
39. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 685-706.
40. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol.* 1973; 96: 327-30.

41. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995; 22: 696-9.
42. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990; 12: 187-92.
43. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 192-5.
44. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28: 1390-7.
45. Kurt H. Hepatit B virus enfeksiyonu . Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit* 2003. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003; 129-34.
46. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection *Tranfusion* 2001; 41: 329-32.
47. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 3-25.
48. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asıgnificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209- 12.
49. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneř Kitapevi Yayınları, 2002: 16- 23.
50. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118- 29.
51. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1281- 7.
52. Kantarçeken B. Kronik hepatit B doğal seyir. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 1-23.
53. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Acute and chronic hepatitis B – Diagnostic tests. *In Hepatology* 2009; 113-8.

54. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 813-18
55. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-27.
56. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130–41.
57. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 569-74.
58. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001; 34: 617-624
59. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003; 23: 81-88.
60. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16(2): 65-72.
61. Serter D. Hepatit Virusu ve Viral Hepatitler. Serter D (editor). *Virus riketsiya ve klamidya hastalıklarında*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: 175-206.
62. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 13 th edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478.
63. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepat* 2006; 44: 71-6.
64. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit on tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): 56-58.
65. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(8): 936-62.
66. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521–1531.

67. Liaw YF, Kajo JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update, *Hepatology International* 2012; 6(3):531-561
68. Norah A. Terrault, Natalie H. Bzowej, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, and M. Hassan Murad. Chronic Hepatitis B: AASLD Practice Guidelines *Hepatology* 2016; 1-23.
69. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284: 825-9.
70. Yogeswaran K, Fung SK Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *The Korean J Hepatol* 2011; 17(1): 661-662.
71. Jörg Petersen. HBV treatment and pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(33): 4517-21.
72. Orito E, Mizokami M. Differences of HBV genotypes an hepatocellular carcinoma in Asian countries. *Hepatol Res.* 2007; 37: 33-35.
73. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virüs genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology.* 2003; 125: 444-451.
74. Chan HL, Hui AY, Wong ML, at al. Gnotype C hepatitis B virus infection is associadet with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2004; 53: 1494-1498.
75. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alfa-2b for HBeAg pozitive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 297-303.
76. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg pozitive chronin hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365: 123-129.
77. Köksal İ. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 247-53.*
78. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 31-5.
79. Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *Ankem Derg* 2011; 25: 234-7.

80. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al: Sustained HBeAg positive patients treated with peginterferon a-2b. *Gastroenterology* 2008; 135:459-467.
81. Viral Hepatit B Tanı ve Tedavi Rehberi Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2011;158.
82. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1574-85.
83. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999; 58(1): 101-41.
84. Lok ASF, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, Jovine E, Benardi M, Andreone P. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology*, 2000; 32(5): 1145-53
85. Enomoto M, Tamori A, Kohmoto MT, Morikawa H, Habu D, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Kawada N, Shiomi S, Nishiguchi S. Mutational patterns of hepatitis B virus genome and clinical outcomes after emergence of drug-resistant variants during lamivudine therapy: analyses of the polymerase gene and full-length sequences. *J Med Virol.* 2007; 79(11): 1664-70.
86. Warner N, Locarnini S, Kuiper M, Bartholomeusz A, Ayres A, Yuen L, Shaw T. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(7): 2285-92.
87. Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. 2003. Longterm safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003; 125(6); 1714-22.
88. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstract). *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:60
89. Gürbüz Y. *Klinik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı* 43-47.
90. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüs de antiviral direnç sorunu. *Aknem derg.* 2008; 22: 48-52.
91. Ghany MG, Doo EC. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology* 2009; 49: 174-84.

92. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trèpo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver transplanted patient. *Gastroenterology* 2006; 131(84): 1253-61.
93. Santantonio T.A, Fasano M, Chronic hepatitis B: Advances in treatment; *World J Hepatol* 2014 May 27; 6(5): 284-292.
94. Başarır İ, İlikhan S, Harmandar F, Soyaltın U E, Aydemir S, Üstündağ Y; Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi: akademik gastroenteroloji dergisi, 2013; 12(2)58-65.
95. Güzelbulut F, Ovünç AO, Çetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 477-80.
96. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Globe Study Group, Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20; 357(25): 2576-88
97. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354(10): 1001–1010.
98. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2011; 8: 275.
99. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta- analyses *Gastroenterology* 2010; 139: 1218-29.
100. Kuzu F, Müderrisoğlu C, Ceylan B ve ark. Adefovir ve Tenofovir Kullanan Kronik Hepatit B'li Olgularda Tedaviye Yanıtı Belirleyen Değişkenlerin Güncelenmesi; *İstanbul Tıp Derg - Istanbul Med J* 2011; 12(1): 11-18.
101. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 47-61.
102. Marcellin P, Gane E, Buti M et al. *The Lancet*, 2012; 468-475.
103. Tang C-M, Yau T O, Yu J; Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20(20): 6262-6278.
104. Güner R, Kaya Kalem A, Hasanoğlu ve ark. Hepatit B Virüsü ile Enfekte Hastaların Hastalık Hakkında Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi; *Viral hepatitis Journal* 2012; 18.

105. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.

