

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B (KHB) İNFEKSİYONUNUN PEGİLE-İNERFERON
(PEGİFN) İLE TEDAVİSİNDE ERKEN VİROLOJİK YANITIN KALICI
VİROLOJİK YANITA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Korhan AKÇAY

Trabzon-2009

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B (KHB) İNFEKSİYONUNUN PEGİLE-İNERFERON
(PEGİFN) İLE TEDAVİSİNDE ERKEN VİROLOJİK YANITIN KALICI
VİROLOJİK YANITA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Korhan AKÇAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2- 37
3. MATERYAL VE METOD	38-42
4. BULGULAR	43- 49
5. TARTIŞMA	50 - 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57-64
8. ÖZET	65-66
9. İNGİLİZCE ÖZET	67-68

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AHB:	Akut Hepatit B
ALT:	Alanin transaminaz
ALP:	Alkalen fosfataz
Anti-HBe:	Anti HBe antikoru
AST:	Aspartat transaminaz
Anti-HBs:	Hepatit B yüzey antikoru
ccc DNA:	Kovalen bağlı sirküler deoksiribonükleik asit
EIA:	Enzimimmünoasay
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT:	Gamaglutamil Transpeptidaz
HAART:	Yüksek etkili antiretroviral tedavi
HAİ:	Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg:	Hepatit B core antijeni
HBeAg:	Hepatit B e antijeni
HBsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
HBV:	Hepatit B Virüsü
HBV DNA:	Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDV:	Hepatit D Virüsü
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü
INF:	İnterferon
NUC:	Nükleozit veya nükleotit analogları
OAS:	Oligoadenilat sentetaz
PEG-IFN:	Pegile interferon
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pg RNA:	Pregenomik ribonükleik asit
PT:	Protrombin zamanı
RIA:	Radyoimmünoasay
RT:	Ters transkriptaz
RC DNA:	Gevşek sirküler deoksiribonükleik asit
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde katkılarından dolayı, başta değerli hocamız ve tez danışmanım Prof.Dr.İftihar KÖKSAL'a, Anabilim dalımız Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Gürdal YILMAZ'a, sevgili eşim Dr.Elgiz AKÇAY'a ve aileme, Anabilim dalımızda çalışan tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve hemşirelere teşekkür ederim.

Saygılarımla...

1. GİRİŞ

Kronik Hepatit B (KHB) infeksiyonu siroz, karaciğer kanserine ve ölüme yol açan önemli bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %5'inde HBsAg'i pozitif olup KHB infeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölüm nedenleri arasında 9. sırada gösterilmektedir (1). Asya, Afrika ve Pasifik kıyılarında hepatit B virüsü (HBV)'ne bağlı hastalıklar önde gelen üç ölüm nedeninden birisidir. Ülkemizde toplumun genelinde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasında bulunmuştur (2). HBV infeksiyonu aşı ile korunabilen bir hastalık olmasına rağmen, hastalık dünyanın birçok yerinde halen önemini korumaktadır.

KHB infeksiyonu, tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak günümüzde tedavi edilebilir bir hastalıktır. KHB infeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatoselüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Antiviral tedaviden beklenen yanıt uzun süreli viral süpresyon ve virüsün tam eradikasyonu olmalıdır.

Günümüzde KHB hastalarının tedavisinde, antiviral ve immünmodülatör etkili interferon (IFN)'lar ve viral replikasyonu baskılayan nükleozid/nükleotit analogları kullanılmaktadır. HBeAg durumu, genotip, viral yük, komorbid faktörler kalıcı yanıtı belirlemede öne çıkan özellikler olmakla beraber, konuyla ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Son zamanlarda tedaviye alınan erken virolojik yanıtın tedavi cevabına etkisi araştırılan bir diğer konudur. Çalışmamızda, PEG-IFN alan hastalarda erken virolojik yanıtın kalıcı virolojik yanıtı olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONU

2.1. HBV İNFEKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüm dünyada akut ve KHB infeksiyonu önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. HBV dünyada yıllık olarak bir milyon kişinin ölümüyle sonuçlanan kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi hastalıkların en sık sebebidir (3). Neonatal immunizasyona rağmen dünyada halen 400 milyon kişi HBV taşıyıcısı konumundadır (4).Türkiye KHB infeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta, HBsAg taşıyıcılık oranı %2-7, HBsAg seropozitifliği ise %20-60 olarak bildirilmektedir (5).

KHB'de morbidite ve mortalite persistan viral replikasyonla, siroz ya da karaciğer kanseri gelişimiyle ilgilidir. KHB'li hastaların longitudinal çalışmaları 5 yıllık kümülatif siroz insidansının % 8 ile %20 arasında değiştiğini göstermektedir. Beş yıllık sağkalım olasılığı kompanse sirozlu hastalarda % 80-86 iken 5 yıllık kümülatif hepatic dekompanse sirozlu hastalar % 14-35'lik 5 yıllık sağkalım olasılığı ile kötü prognoza sahiptir. Karaciğer kanserinin dünya genelindeki insidansı HBV ve hepatit C virüs (HCV) infeksiyonları nedeniyle artmaktadır; şu anda tüm kanserler içinde %5 civarında yer tutan en yaygın beşinci kanserdir. KHB'li hastalarda HBV ye bağlı karaciğer kanserinin yıllık insidansı yüksektir, siroz tespit edildiğinde %2 ile %5 arasında değişir(11) . Bununla birlikte HBV'ye bağlı karaciğer kanserinin insidansı coğrafi dağılıma göre değişiyor ve altta yatan karaciğer hastalığının evresiyle korelasyon gösteriyor gibi görünmektedir.

2.2. TANIMLAMALAR

2.2.1. HBV İnfeksiyonu için kullanılan tanımlamalar aşağıda yapılmıştır.

Tanımlar

- **Kronik Hepatit B**
- Persistan HBV infeksiyonunun neden olduğu kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı.
- **İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı**

- Devam eden önemli derecede nekroinflamatuvar hastalık olmaksızın karaciğerin persistan HBV enfeksiyonu.
- **İyileşmiş Hepatit B**
- Aktif virüs enfeksiyonu ya da hastalığına ait virolojik, biyokimyasal ya da histolojik kanıt olmaksızın eski HBV enfeksiyonu.
- **Hepatit B'nin akut alevlenmesi ya da eksezerbasyonu**
- Aminotransferaz aktivitelerinin ara ara normalin üst sınırının 10 katından ve bazal değerinin iki katından daha fazla yükselmesi.
- **HBeAg'nin kaybolması**
- Önceden HBeAg pozitif olan kişide HBeAg'nin kaybolması.
- **HBeAg'nin serokonversiyonu**
- Önceden HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif olan kişide, HBeAg'nin kaybolması ve Anti-HBe'nin saptanması.
- **HBeAg'nin geri dönmesi**
- Önceden HBeAg negatif ve Anti-HBe pozitif olan kişide HBeAg'nin tekrar ortaya çıkması.
- **Hepatit B reaktivasyonu**
- İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş hepatiti olanlarda karaciğerdeki nekroinflamasyonun yeniden başlaması.
- **Occult (gizli) Hepatit B enfeksiyonu**
- HBsAg (-) bir olguda HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında anti-HBs ve anti-HBc pozitifliği veya sadece anti-HBc pozitifliği de görülebilir (12,13).

2.2.2. TANI KRİTERLERİ

Kronik HBV enfeksiyonu tanı kriterleri

- -HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli
- -Serum HBV DNA'sı $>10^5$ kopya/ml. Düşük değerler 10^4 - 10^5 kopya/ml, sıklıkla HBeAg-negatif kronik hepatit B'li hastalarda görülür.
- -ALT/AST düzeylerinde sürekli ya da aralıklı artış
- -Karaciğer biyopsisinde orta ya da ileri düzeyde nekroz ve enflamasyonun gözlendiği kronik hepatit

HBeAg (+) kronik hepatit B infeksiyonu tanı kriterleri

- -HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli
- -HBeAg (+)
- -HBV DNA > 10⁵ kopya/ml
- -Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği
- -Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite

HBeAg (-) kronik hepatit B infeksiyonu tanı kriterleri

- -HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli
- -HBeAg (-)/ Anti HB (+)
- -HBV DNA > 10⁴ kopya/ml
- -Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği
- -Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı tanı kriterleri

- - HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli
- - HBeAg (-) / Anti HBeAg (+)
- - HBV DNA < 10⁴ kopya/ml
- - ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal
- - Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulguların görülmemesi.

İyileşmiş hepatit B infeksiyonu tanı kriterleri

- - Önceden bilinen akut ya da kronik hepatit B öyküsü, ya da anti-HBc +/- anti-HBs
- - HBsAg negatif
- - Serumda HBV DNA'sının tespit edilemeyecek kadar düşük olması
- - Normal ALT düzeyleri

*Tanımlamalar ve tanı kriterleri 12 ve 13 numaralı kaynaklardan alınmıştır.

2.3. TARİHÇE

Viral hepatitleri ilk kez Hipokrat'ın tanımladığı bilinmesine rağmen, kayıtlara geçişi 1883 yılında Bremen'deki tersane işçileri arasında çiçek aşısını takiben oluşması sonucu olmuştur (14). Bin dokuzyüz kırk üç yılında ABD'de bulaşıcı hepatit 'infeksiyöz hepatit'

olarak isimlendirilmiş, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl kan, plazma, serum naklinden sonra gelişen sarılıkları ‘homolog serum sarılığı’ adı altında toplamıştır (15). Antik çağlardan beri bilinen sarılıkta salgın hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908’de Mc Donald düşünmüş, 1912’de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve ‘infeksiyöz hepatit’ olarak adlandırmıştır. Blumberg’in Avusturalya’lı yerli bir hastanın kanında Avusturya antijenini bulmasıyla hepatit serolojisinde yeni bir çığır açılmıştır. 1965’teki bu buluşlarıyla araştırmacılar Nobel ödülü kazanmışlardır (16). 1974’te virüsün özgül DNA’sı tanımlandı (17). 1979’da ise DNA’sı kopyalanarak tam nükleotid dizisi çıkarıldı (18). Bu buluşlarla son 35 yıl içinde HBV’nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi ile korunma yönünde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır (19).

2.4. VIROLOJİ

2.4.1. Virion yapısı ve genomik organizasyonu

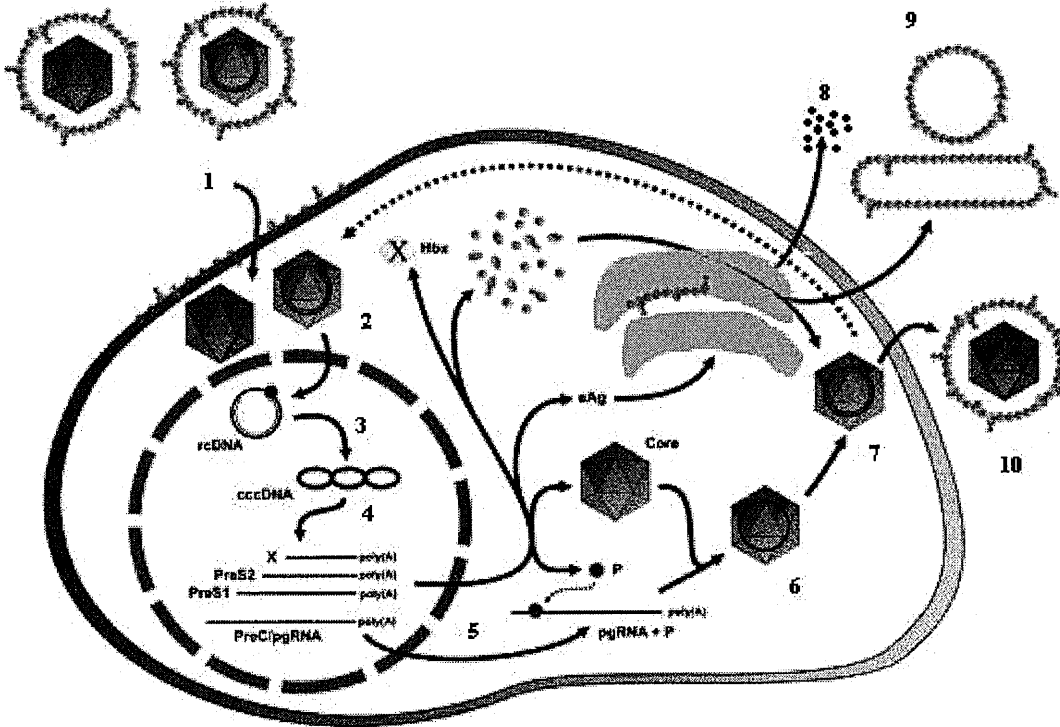
HBV *Hepadnaviridae* sınıfından kısmen çift sarmallı sirküler DNA içeren bir virüstur. Viral partikül 42 nm boyutunda olup bir dış lipoprotein zarf ve hepatit B yüzey antijen (HBsAg) içerir. HBsAg, kanda viral partiküle bağlı bir protein veya 22 nm sferik ve tubuler partiküllerden oluşan serbest noninfeksiyöz bir protein olmak üzere iki şekilde dolaşır. Serbest formlar predominanttır. HBsAg kanda yalnızca noninfeksiyöz ve viral partikülle ilişkisiz serbest formlarıyla bulunabildiği için serumda HBsAg’nın tesbit edilmesi tek başına infertiliteyi veya viral replikasyonu işaret etmez. HBsAg, HBV enfeksiyonuna karşı uzun bir dönem etkili koruyucu nötralizan antikorları indükleyen HBV aşısının bir komponentidir. HBV partikülünün viral iç merkezi, bir çift sarmallı DNA molekülü olan HBcAg’ni ve sıklıkla HBcAg ile birlikte sunulan partiküler olmayan çözünebilir bir molekül olan HBeAg’ini içerir. HBeAg’nin tespiti viral replikasyona ait yararlı bir belirleyicidir. Son olarak viral iç merkez bir DNA bağımlı polimerazıda içerir. HBcAg infeksiyöz virüsün bir belirleyicidir ve viral replikasyonun en doğru göstergesidir (20).

HBV genomu HBsAg için kodlanan S genini, hepatosit reseptör bağlanma bölgesi için kodlanan iki pre-S genini(pre-S1,pre-S2), HBcAg ve HBeAg için kodlanan C genini, bir DNA polimeraz için kodlanan P genini ve viral ve hücrel promotörleri aktive eden bir X genini içerir. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen aracı bir RNA transkripti yaparak retroviruslarla benzer bir yoldan replike olur (20).

2.4.2. Yaşam siklusu

HBV hepatosit üzerinde bilinmeyen bir reseptöre bağlanır, hücre içine girer ve zarfını dışarıda bırakır. Relaxed-circular DNA(RC DNA) genomunu çekirdeğe bağlar, genom transkripsiyonel kalıp olarak kullanılan kovalan kapalı sirküler DNA (cccDNA)'yı oluşturmak için onarılır. Epizomal cccDNA, konak RNA polimeraz II tarafından pregenomik RNA(pgRNA) ve diğer mRNA'ların transkripsiyonu için bir kalıp oluşturur. Pregenomic RNA (pgRNA)'yı içeren viral RNA'lar viral proteinlerin translasyonunun meydana geleceği stoplazmaya pompalanır. pgRNA core proteininden oluşan immatür nükleokapsitler içinde reverse transkriptaz (RT) ile birlikte paketlenir. Daha sonra nükleokapsitler içinde matür RC DNA formuna reverstranskripte olur. Matür rcDNA içeren nükleokapsitler daha sonra viral zarf proteinleri ile kaplanır ve virionlar olarak hücre dışına salgılanır ya da cccDNA havuzunu büyötmek için çekirdeğe geri döner.(21,22) Grafik A'da HBV replikasyonunun şematik gösterimi belirtilmektedir (23).

Grafik A: HBV replikasyonunun şematik gösterimi



1. Tutunma, adsorpsiyon ve penetrasyon
2. Özyapının (core) çekirdeğe taşınması
3. cccDNA'nın oluşması
4. Transkripsiyon / viral RNA'ların sentezi
5. Translasyon / viral proteinlerin sentezi
6. Pre-genomik RNA ve viral polimerazın enkapsidasyonu
7. Revers transkripsiyon ile DNA sentezi
8. HBe antijeni salınımı
9. Sferik ve filamentöz partiküllerin salınımı
10. Olgun, infeksiyöz virionun (Dane partikülü) salınımı

2.5. HBV MUTANLARI

Çeşitli HBV mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonların hastalığın tanısı, tedavisi ve patogeneğinde önemlidir. Yüzey antijen mutasyonları tanı konmasında, aktif veya pasif immünizasyonda yetersizliğe (anti-HBs'nin etki edemeyeceği) neden olabilir. HBsAg "a" antijenik yapısındaki glisinini yerini arginin aminoasidinin alması sonucu meydana gelir. Bu tür mutantların, hepatit B aşısı virüsü ile veya uzun süre uygulanan hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) ile karşılaşma sonucu gelişebileceği bildirilmektedir. Polimeraz gen mutasyonları da lamivudin, adefovir, telbuvudin ve entekavire direnç gelişmesine neden olabilir. Prekor stop kodon mutasyonları HBeAg üretimine engel olur, böylece HBeAg(-) KHB oluşumuna neden olur. Bazal kor-promotor bölgesindeki pre-S delesyonu ve dinükleotit mutasyonunun, karaciğer hastalığında ilerleme ve HCC riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (24,25).

2.6. GENOTİPLER

Dünya çapında HBV'nin sekiz genotipi saptanmış ve A'dan H'ye kadar etiketlenmiştir. Klasik olarak genotip A Kuzey Amerika ve Batı Avrupa toplumlarına atfedilmesine rağmen bugün pratikte en yaygın olarak karşılaşılan genotipler, genotip B ve Genotip C'dir. Çünkü KHB infeksiyonu olan hastaların çoğu Asya ırkındadır. HBV genotiplerinin yaygınlığı coğrafi konuma göre değişmektedir.

Son veriler HBV genotiplerinin interferon tedavisi yanıtının yanı sıra HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ilerlemesi üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Asya'da yapılan çalışmalar, HBV B genotipinin, C genotipine kıyasla daha erken yaşta HBeAg serokonversiyonu, HBeAg serokonversiyonundan sonra daha sürdürülebilir bir remisyon, daha az aktif hepatik nekroinflamasyon, daha düşük bir siroza ilerleme hızı ve daha düşük bir karaciğer kanseri geliştirme oranı ile ilişkilendirildiğini belirlemiştir. Diğer HBV genotipleri ile karaciğer hastalığı ilerlemesi arasındaki ilişki belirsizdir. Birkaç standart interferon-alfa (IFN- α) çalışması ve bir pegile IFN-alfa (pegIFN- α) tedavisi çalışması, A ve B genotiplerinin C ve D genotiplerine göre daha yüksek HBeAg serokonversiyonu oranları ile ilişkilendirildiklerini göstermiştir. Başka bir pegIFN- α çalışması B genotipinin değil A genotipinin daha yüksek bir HBeAg serokonversiyonu oranı ile ilişkilendirildiğini bildirmiştir. Nükleot(z)it analogları (NA) tedavileri çalışmaları HBV genotipleri ve yanıt arasında hiçbir ilişki ortaya koymamıştır. Dolayısıyla, klinik uygulamada HBV genotipleri için test yapılmasının önerilmesinden

önce, HBV genotipleri ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (12).

2.7. HBV BULAŞ YOLLARI

HBV serumda kolay tespit edilen bir virüstür. Semende, vaginal sekresyonlarda, tükürük ve gözyaşında düşük seviyede görülür. Virüs idrar, dışkı ve terde tespit edilememiştir. -20⁰C'de uzun süre saklanabilir ve 60⁰C'de 4 saat yaşayabilir. 100⁰C'de veya sodyum hipokloritle muamele ile 10 dakikada inaktive olur. Hastalığın bulaşma yollarından aşağıda bahsedilmektedir.

1. Perinatal Bulaş

Doğum sırasında annenin infekte kanı ile temas sonrasında ve nadiren transplental olarak meydana gelen bulaş yoludur. Doğum sırasında meydana gelen infeksiyon genellikle asemptomatiktir. Anne sütü virüs içermemektedir.

2..Seksüel bulaş

HBV cinsel yolla HIV ve HCV'den daha kolay bulaşır. Vajinal, genital-rektal, oral-genital yollardan herhangi biri ile bulaşabilir.

3. Parenteral Bulaş

HBV, önceleri transfüzyona bağlı hepatitlerin en önemli sebebi iken, kan donörlerinin günümüzde taranıyor olması bu riski çok azaltmıştır. Günümüzde 250.000 transfüzyonda bir risk söz konusudur. Hemofili, diyaliz hastaları ve organ nakli yapılan bireyler ve damar içi uyuşturucu kullananlar, infeksiyon riski yüksek olan bireylerdir. Kazai yaralanmalarda risk %5 dolayındadır.

4. Sporadik Hepatit B Vakaları

HBV virüs infeksiyonu vakalarının yaklaşık %27'sinde bulaş yolu bilinmemektedir. Bu vakalar büyük olasılıkla cinsel yolla veya kan teması ile infekte olmuş vakalardır (26).

2.8. PATOGENEZ

Birçok HBV taşıyıcısının, yoğun ve devamlı intrahepatik virus replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarıyla asemptomatik olduğu gözlemi, HBV'nin hepatositlere doğrudan sitotoksik olmadığı görüşünü desteklemektedir. Hepatoselüler hasarın şiddeti konakçı immun yanıtlarının gücüyle belirlenir. Fulminan HBV infeksiyonu olan hastalarda geniş bir konakçı immun yanıtının bir sonucu olarak şiddetli karaciğer hasarından sonra hızlı viral klirens elde edilir. Bununla birlikte immatür bir immün sistemi olan yeni doğanlarda HBV ile karşılaşma sıklıkla minimal akut karaciğer hasarı, fakat yüksek oranlarda (%90'a varan) kronik infeksiyon ile sonuçlanır. Aksine hafif karaciğer hastalığı olan ya da olmayan HBV taşıyıcıları kanser kemoterapisine yada organ nakli için

immünespresif tedaviye girdiklerinde hepatitte şiddetli bir alevlenme olabilir. Kısıtlı veriler çok şiddetli derecede viral replikasyonun canlılık için gerekli hücresel işlevleri ele geçirdiğini ve HBV'yi az miktarda sitopatik yaptığını göstermektedir.

Eskiden HBV'nin akut hepatit B (AHB) infeksiyonundan iyileşenlerde temizlendiği düşünülürdü. Bununla birlikte HBVDNA'nın tespiti için hassas incelemelerin gelişmesiyle birlikte AHB infeksiyonunun klinik olarak iyileşmesinden sonra 10 yıla kadar viral antijenlerin görülmemesine ve antiviral antikorlar ile spesifik T lenfositlerin görülmesine rağmen karaciğerde veya serumda sıklıkla HBV genomuna ait bulgular tanımlanmaktadır. Bu gözlemler HBV infeksiyonundan iyileştiği gösteren serolojik markırları olan kişilerde, akut infeksiyondan sonra HBV'nin, nadiren eradike olduğunu gösterir ve birçok bildiri için HBV replikasyonunun reaktivasyonu sayılır (27).

2.9. KRONİK HBV İNFEKSİYONU FAZLARI

Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri 4 fazda incelenebilir:

Faz 1: İmmün Tolerans Faz

Persistan HBV infeksiyonu, yüksek bir viral replikasyon oranına bağlı olarak HBeAg varlığı ve yüksek serum HBV DNA seviyeleri ile karakterize edilebilecek bir başlangıç immün tolerans fazına sahiptir. Bu faz sıklıkla enfeksiyonu doğumda yada erken çocukluk döneminde kazanmış hastalarda görülür, nadiren enfeksiyonu geç çocukluk yada yetişkin dönemde kazanmış hastalarda da görülebilir ve daha sonra kronik HBV infeksiyonu gelişir. Yüksek seviyede HBV replikasyonuna rağmen karaciğer hastalığının olmayışı, HBeAg'ye karşı immün toleransın bir sonucu olarak düşünülür. Bununla birlikte bu toleransın altında yatan mekanizma tamamen aydınlatılamamıştır. Farelerdeki deneyler maternal HBeAg'nin transplasental transferinin, T hücrelerinin HBeAg'ye ve HBcAg'ye karşı spesifik yanıtınlığını indükleyebilir, buda enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücreleri tarafından inefektif lizisi ile sonuçlanır. Bu faz normal ALT düzeyleri, HBeAg(+)'liği, yüksek HBVDNA düzeyleri ve normal/minimal hepatik aktivite indeksi ile karakterizedir (27).

Faz 2: İmmün Klirens Faz/ HBeAg(+) KHB

İmmünesistem geliştikçe HBV hepatositler üzerindeki HBV ilişkili bölgeleri tanımaya başladıkça immün aracılı hepatosit hasarı meydana gelişir. Karaciğerde HBV replikasyonu ve viremi devamlı olmasına rağmen serumdaki viral seviye immün tolerans fazından daha düşük olur. HBV infeksiyonunu perinatal olarak almış hastalarda, immüntolerans fazından HBeAg(+) kronik hepatit fazına geçiş yaşamın 2. veya 3. dekatında olur. Bu faz HBeAg varlığı, yüksek serum HBV DNA seviyeleri, yüksek ALT seviyeleri ve karaciğerde aktif inflamasyon ile sıklıkla fibroze ait histolojik bulgularla karakterizedir. HBeAg(+) KHB'li

birçok hasta asemptomatik kalarak immun tolerans fazından geçişin yalnızca klinik zemine dayalı olan tespitini zorlaştırır, bununla birlikte hastalar akut hepatiti taklit eden semptomatik alevlenme ile veya fulminan hepatik yetmezlikle gelebilir. Bu alevlenmeler HBeAg'nin kaybolmasından ve buna karşı hepatik aktivasyonunun remisyonda son nokta olan anti-HBe gelişiminden önce olabilir. Yine de bazı alevlenmeler HBeAg klirensi olmaksızın serum HBVDNA seviyelerinde yalnızca geçici bir düşme ile sonuçlanır. HBeAg(+) hastaların %10-20'sinde meydana gelen spontan HBeAg serokonversiyonu kronik HBV infeksiyonunun doğal seyrinde önemli bir köşe taşıdır. Yüksek oranda spontan HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili faktörler ileri yaş(55 yaş üstü), yüksek ALT seviyeleri ve bazı HBV genotiplerini içerir. Yüksek ALT seviyelerinin yüksek oranda spontan ve tedavi ile elde edilen HBeAg serokonversiyonu ile sonuçlanan güçlü bir konak immün yanıtını temsil eden markırlar olduğu düşünülür. Tersine normal veya hafif yüksek ALT seviyeleri olan hastaların %5'inden azında spontan HBeAg klirensi ya da serokonversiyonu meydana gelir. Birçok HBeAg pozitif kişi zamanla serokonversiyon geliştirir. Birçok HBeAg(+) kişi zamanla serokonversiyon geliştirir. Bununla birlikte HBeAg(+) kalan hastalar ilerleyici karaciğer hastalığı için risk altında olmaya devam eder. Bunların yaklaşık %12-20'si kronik hepatitin süresine ve alevlenmelerin sıklığı ve şiddetine bağlı olarak 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı geliştirecektir. HBeAg(+) hastaların küçük bir bölümünde siroz olmaksızın hepatoselüler kanser geliştirecektir (27).

Faz:3: Non Replikatif (İnaktif Taşıyıcı) Faz

HBeAg serokonversiyonundan sonra birçok hasta HBeAg(-) ve anti-HBe(+) kalır. Serokonversiyon genellikle ALT'nin normalizasyonu ve HBV DNA seviyelerinin düşük ya da tespit edilemez seviyelere inmesiyle karakterize hepatit stabilizasyonuna eşlik eder. Bu durum genellikle inaktif taşıyıcılık olarak nitelendirilir. Histolojik olarak fibrozisin derecesi değişkenlik(minimal/hafif şiddette hepatit bulguları) gösterebilir. Çoğu hasta eğer belirlenemez ise yıllarca bu fazda kalabilir, bunların prognozu (özellikle hastalığın gidişatında erken dönemde bu faza girilmişse) genellikle iyidir. Gecikmiş spontan HBsAg klirensi olan hastaların eğer siroza progresyonu yoksa iyi bir prognozu olacağı düşünülür. Bununla birlikte sirozu ve HBsAg klirensi olan hastalar, HBsAg klirensi bu hastalarda siroz veya karaciğer kanseri gibi komplikasyonların gelişimini engellemek için yeterli olamayacağından yakından takip edilmeye devam edilmelidir.

Faz 4: Reaktivasyon/HBeAg(-) KHB

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde serumda HBeAg dönüşümü olmaksızın kronik hepatit B ortaya çıkar. Bu taşıyıcılardan bazıları, HBV genomunun precore veya core promotör bölgelerindeki mutasyonlar nedeniyle, HBeAg üretemeyen HBV varyantlarından biriyle infekte olmaya eğilimlidir. Birçok hasta inaktif hepatit B taşıyıcılığı durumundan değişken zaman aralığında bu faza ilerlerken bazıları HBeAg(+) kronik hepatitten doğrudan HBeAg(-) kronik hepatite ilerler.

Bu faz HBeAg(-)'liği anti-HBe(+)'liği, tespit edilebilir seviyelerde HBVDNA, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerde devam eden nekroinflamasyonun histolojik bulguları ile karakterizedir. HBeAg(+) KHB'li hastalar ile karşılaştırıldığında, HBeAg(-) hastalar genellikle daha yaşlıdır, karaciğer histolojisi ile kanıtlanmış daha ilerlemiş hastalığa sahiptir ve serum HBVDNA seviyeleri daha düşüktür. Hastalığın gidişatı dalgalanmalar gösterebilir ve bu dalgalanmadan dolayı HBeAg(-) kronik hepatit B'li hastaları inaktif HBV taşıyıcılarından ayırmak için ardışık olarak serum ALT seviyeleri (HBVDNA seviyeleri ile birlikte ya da değil) ölçülmelidir.

HBeAg(-) KHB doğal seyri tamamen anlaşılammıştır. Bazı hastalarda hastalık, klinik tanıdan kaçarak yıllarca sessizce ilerleyebilir. Böyle hastalarda serum ALT seviyeleri yükselmeden önce serum HBVDNA seviyeleri geçici olarak yükselebilir. Genelde HBeAg(-) kronik hepatit B potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir kronik karaciğer hastalığı şeklinde karşımıza çıkar. Bu hastaların birçoğu HBeAg(+) kronik hepatit B fazına geçeceğinden değişik derecelerde hepatik fibrozis zaten bulunmaktadır. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konulduğu anda yapılan karaciğer histolojik çalışmaları göstermektedir ki hastaların %50'sinde orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve fibrozis ve %25-40'ında siroz bulunmaktadır. Spontan kalıcı remisyonun olmaması halinde devam eden hepatit aktivitesi (persistan yada aralıklı) fibrozis riskini artırır. Spontan HBsAg klirensi nadir olup insidansı %0.05-1'dir (27). KHB enfeksiyonunun fazları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : KHB İnfeksiyonunun Dört Dinamik Fazı

	İmmün tolerans faz	İmmünklerens faz/ HBeAg(+) KHB	Düşük replikasyon /(inaktif taşıyıcı) faz	Reaktivasyon/ HBeAg(-) KHB
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA düzeyi(IU/mL)	10^5-10^{10}	10^4-10^{10}	$<10^4$	10^3-10^8
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer patolojisi	Normal veya minimal değişiklik	Kronik inflamasyon ve fibrozis	Normal veya minimal değişiklik	Kronik inflamasyon ve fibrozis
Tedavi için aday mı?	Hayır	Evet	Hayır	Evet

*Yim HJ,et al. Hepatology 2006;43:S173-S181'den adapte edilmiştir.

2.10. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN SEKELLERİ VE HASTA PROGNOZU

KHB infeksiyonunun sekelleri; hafif-orta fibrozis, kompanse siroz, hepatik dekompanzasyon ve karaciğer kanserini kapsar. Sirozun yıllık insidansı HBeAg(+) kronik hepatitli hastalardaki %2-5'lik oranla karşılaştırıldığında, HBeAg(-) kronik hepatitli hastalarda %8-10'a kadar yüksek olabilir. HBeAg(-) hastalarda hepatik aktivitesinin uzun dönem remisyonu, HBeAg serokonversiyonundan sonra karaciğer hastalığı hafifleyen veya geri bile dönebilen HBeAg(+) KHB'li hastalara göre daha düşük bir olasılıktır. HBeAg'in geri döndüğü HBeAg(-) hastalar, kalıcı HBeAg serokonversiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek siroz riskine sahiptir. HBeAg durumuna ek olarak, HBV genotip ve HBV replikasyonunun yüksek seviyelerinin HBV infeksiyonunun doğal seyrini etkilediği bulunmuştur(27).

2.10.1. Kronik HBV ve Hepatik Dekompanzasyon

Bir kez siroz tespit edildiğinde hepatik dekompanzasyon insidansı yıllık yaklaşık %3'dür. Risk aktif viral replikasyonu olan hastalarda inaktif taşıyıcılardan çok daha yüksektir(27).

2.10.2. Kronik Hepatit B ve Karaciğer Kanseri

HBV karsinojen olarak iyi tanımlanmış bir virüstur. KHB infeksiyonlu hastalarda karaciğer kanseri riski infeksiyonu olmayan kişilere göre 100 kat fazladır. Karaciğer kanseri için en önemli risk faktörü sirozdur. Karaciğer kanserinin yıllık insidansı sirozu olmayan hepatit B taşıyıcıları için %1'den az ve sirozu olanlar için %2-3 olarak tespit edilmiştir. Siroz ve karaciğer kanseri için risk faktörleri dikkat çekici benzerlik gösterir ve bunlar yüksek HBV DNA seviyeleri, HBeAg(+)'liği, ileri yaş ve erkek cinsiyettir. Çeşitli çalışmalar karaciğer kanseri için ek risk faktörleri bulmuştur. Anormal ALT seviyeleri, uzun süreli infeksiyon, HCV veya HDV ile koinfeksiyon, karaciğer kanseri aile öyküsü, aşırı alkol alımı, sigara, HBV genotip C (genotip B'ye kıyasla), core promotor mutasyonları bunlardandır. Büyük olasılıkla enfeksiyon erken çocukluk döneminde alındığından Asya ve Afrikalı toplumlar beyaz toplumlara göre karaciğer kanseri için çok daha yüksek risk altındadır (27).

2.11. HBV İNFEKSİYONUNUN SEROLOJİK TANISI

HBV infeksiyonunun tanısı HBsAg'nin keşfiyle kökten değişmiştir. Geçen 2 dekat boyunca HBsAg ve diğer HBV antijenleri ile antikorları için serolojik incelemeler geliştirildi. Moleküler viroloji tekniklerindeki ilerlemeler HBV DNA'sının doğrudan tespiti için hibridizasyon ve PCR (polimeraz zincir reaksiyon) incelemelerinin gelişimine yol açtı. HBV infeksiyonunun tanısı karaciğer dokularının immunhistokimyasal boyanmasında, HBsAg veya HBcAg tespitiyle PCR ile HBV DNA'nın tespitiyle de yapılabilir (28).

Serolojik Belirleyiciler

HBV infeksiyonu, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerindeki karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Bu markırlar değişik klinik durumları tanımlamak için kullanılır.

HBsAg ve Antikoru

HBsAg, HBV infeksiyonunun serolojik işaretidir. Radyoimmunoassey (RIA) ya da enzimimmunoassay (EIA) ile tespit edilebilir. HBsAg serumda HBV ile akut karşılaşmadan sonra 1-10 hafta içinde, hepatit semptomlarının başlamasından yada serum ALT'sinin yükselmesinden önce görülür. Daha sonra iyileşen hastalarda HBsAg genellikle 4-6 ay sonra tespit edilemez hale gelir. HBsAg'nin 6 aydan fazla devamlılığı kronik infeksiyona

işaret eder. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar içinde HBsAg klirens oranı yıllık yaklaşık %0.5'tir. HBsAg'in kaybolmasını, anti-HBs oluşumu takip eder. Birçok hastada anti-HBs hayat boyu kalıcıdır ve koruyuculuğu sağlar. Bununla birlikte bazı hastalarda ne HBsAg'in nede anti-HBs'nin tespit edilemediği, haftalarla aylar arasında değişen pencere döneminin sonuna kadar anti-HBs tespit edilemeyebilir. Bu anda serolojik tanı HBcAg'ye karşı gelişen IgM antikorlarının tespiti ile yapılabilir. HBsAg(+) bireylerin yaklaşık %24'ünde HBsAg ve Anti-HBs'nin birlikte bulunduğu bildirilmiştir, antikorlar dolaşan virionları nötralize edememektedir. Bu bireylere HBV taşıyıcısı gibi davranılmalıdır(28).

HBcAg ve Antikoru

HBcAg enfekte hepatositlerde üretilen hücre içi bir antijendir ve serumda tespit edilemez. Anti-HBc, HBV enfeksiyonunun seyri esnasında tespit edilebilir. Akut enfeksiyon boyunca anti-HBc-IgM seviyesi yüksektir. Anti-HBc-IgM pencere dönemine ait yegane markırdır. Anti-HBc-IgM genellikle akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir. Bununla birlikte anti-HBc-IgM akut enfeksiyondan sonra iki yıla kadar tespit edilebilir, dahası IgM titresi kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmeleri süresince tespit edilebilir seviyelere yükselebilir. Bu durum kronik hepatit B alevlenmeleri gösteren HBsAg(+) akut hepatitli birçok hastanın bulunduğu endemik bölgelerde, yanlışlıkla akut hepatit B enfeksiyonunu işaret ederek tanısal bir sorun oluşturur. KHB enfeksiyonunun akut alevlenmesinin diğer nadir nedenleri HCV veya HDV ile süperenfeksiyondur. Anti-HBc-IgG akut hepatit B'den iyileşen hastalarda anti-HBs ile birlikte kalıcı olur, aynı zamanda kronik hepatit B'ye ilerleyen hastalarda HBsAg ile ilişkili olarak devamlılık gösterir. Bazı araştırmacılar kronik hepatit B'li hastalarda anti-HBc-IgM titresi ile serum ALT, serum HBVDNA seviyeleri ve histolojik inflamasyon arasında bir korelasyona işaret etmektedir(28).

İzole AntiHBc

Düşük prevalanslı bölgelerde kan verici donörlerin %0.4-1.7'sinde ve endemik ülkelerde toplumun %10-20'sinde HBsAg ve anti-HBs yokluğunda, izole anti-HBc varlığı bildirilmiştir. İzole anti-HBc üç durumda meydana gelir:

1. Anti-HBc-IgM'in predominant olduğu akut hepatit pencere dönemi boyunca
2. Anti-HBs'nin tespit edilemeyen seviyeye düştüğü akut hepatit B iyileşmesinden yıllar sonra
3. HBsAg titresinin tespit için sınır değerinin altına indiği kronik hepatit B'li olgularda.

İzole anti-HBc pozitifliğinin klinik önemi belirsizdir. İzole anti-HBc(+) bireylerin serumunda PCR ile belirlenen HBV DNA tespit sıklığı %0-20 arasında değişir. İzole anti-

HBc(+) kan ve organ vericilerinden, HBV infeksiyonu bulaştığı bildirilmiştir, fakat insidansı geniş bir aralıktadır(%0.4-78). Bu değişkenliğin neden meydana geldiği anlaşılamamaktadır. Olası bir açıklama bunların %50-80'inin yanlış pozitif sonuçlara (İzole anti-HBc'li asemptomatik bireylerin HBV aşılmasına primer bir anti-HBs yanıtı geliştirmesine dayalı olarak) sahip olmasıdır.

İzole anti-HBc'li bireylerin değerlendirilmesi anti-HBc, HBsAg, anti-HBe ve anti-HBs için tekrarlayıcı testleri içermelidir. İzole anti-HBc pozitif kalan hastalar önceki HBV infeksiyonunu dışlamak için anti-HBcIgM varlığı açısından incelenmelidir. Anti-HBe'nin varlığı bireyin HBV ile daha önceden karşılaştığını ifade eder. Kronik karaciğer hastalığına dair bulguları olan bireyler düşük seviyeli KHB infeksiyonunu dışlamak için HBV DNA açısından test edilmelidir(28).

HBeAg ve Antikoru

HBeAg, prekor proteininden işlenen salgısal bir proteindir. Genel olarak HBV replikasyonunun ve infektivitesinin bir markırı olarak düşünülür. HBeAg varlığı genellikle yüksek serum HBV DNA seviyeleri ve taşıyıcı annelerden bebeklerine ve hastalardan sağlık çalışanlarına yüksek oranda HBV infeksiyonunun bulaşmasıyla ilişkilidir.

HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu akut infeksiyonlu hastalarda HBsAg'nin anti-HBs'ye serokonversiyonundan daha erken meydana gelir. Bununla birlikte HBeAg serokonversiyonu KHB'li hastalarda yıllardan dekatlara kadar gecikebilir. Böyle hastalarda HBeAg'in varlığı genellikle serum HBV DNA'sının yüksek seviyelerde tespiti ve aktif karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte perinatal dönemde HBV infeksiyonu almış HBeAg(+) hastalar normal serum ALT konsantrasyonuna ve minimal karaciğer hasarına sahip olabilir. HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyon genellikle serum HBV DNA'sında düşme ve karaciğer hastalığında remisyonla ilişkilidir. Yinede bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonrada aktif karaciğer hastalığı devam edebilir. HBV infeksiyonunun genel serolojik belirleyicileri tablo 2'de gösterilmiştir (28).

Tablo 2: HBV İnfeksiyonunun Genel Serolojik Markırları

Markır	Tanımlamalar ve klinik kullanım
HBsAg	HBV infeksiyonunun genel markırı Gözlenen ilk serolojik markır 6 aydan uzun süre devam etmesi KHB infeksiyonunu gösterir.
Anti-HBs	Nötralizan antikor İyileşme ve/veya HBV'ye karşı immünite geliştirme HBV immünizasyonu ile, immünitenin kanıtlanmasından sonra tespit edilebilen tek markır
HBeAg	Virüsün aktif replikasyonunun göstergesi
Anti-HBe	HBV replikasyonunun daha az aktif olduğunun göstergesi Hastalığın remisyonu ve HBV infektivitesinin azalması Precore-core HBV genomundaki promotör mutasyonlar
IgM anti-HBc	AHB infeksiyonu esnasında yüksek indeks değeri olup, varlığı genellikle 6 ay içinde kaybolur KHB hastalarının %10-20'sinin hepatik alevlenmesinde düşük indeks değeri
IgG anti-HBc	Nötralizan antikor değil Bunun varlığı HBV ile karşılaşmayı gösterir İzole anti-HBc IgG(+) liği gizli HBV infeksiyonunu gösterir

2.12. SERUM HBV DNA ÖLÇÜMÜ

HBV replikasyonunu değerlendirmek için serum HBV DNA'sını ölçen kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Bu incelemelerin duyarlılık sınırı kullanılan tekniklere bağlıdır. HBV DNA incelemelerin standartize edilmeleri, sonuçların aynı birimden verilmeleri gerekir.

AHB'nin iyileşmesi genellikle hibridizasyon veya DNA incelemeleriyle tespit edilen serum HBV DNA'sının kaybolması ile birlikte olur. Bununla birlikte çok daha sensitif PCR incelemeleri ile bakıldığında HBV DNA serumda yıllarca tespit edilebilir düzeyde kalabilir. Bu gözlem virusun iyileşmeden sonra tamamen temizlenmediğini, ancak immün sistem tarafından kontrol edildiğini gösterir. KHB'li hastalarda da benzer bulgular dikkat

çekmiştir. Spontan yada tedaviye bağlı HBeAg serokonversiyonuna, hibridizasyon yöntemleri ile serum HBV DNA 'sının kaybolması eşlik eder, fakat HBsAg serokonversiyonlu hastalar hariç PCR incelemeleri ile HBV DNA genellikle pozitif kalır. HBeAg(+) KHB'li hastalardan genellikle daha düşük olmasına rağmen HBV DNA seviyeleri, HBeAg(-) KHB'li hastalarda da tespit edilebilir.

HBeAg(-) KHB'li hastalara, bir inaktif taşıyıcılık durumunda olanlardan (HBeAg(-), devamlı normal ALT) ayırt etmek için bir sınır değeri olarak HBV DNA seviyesinin 10^5 kopya/ml değerinden büyük olması önerilmektedir. İnaktif taşıyıcılık durumundaki hastaların serum HBV DNA seviyeleri 10^5 kopya/ml'nin altında devamlılık gösterirken, HBeAg(-) hastalarda HBV DNA seviyeleri yüksek değişkenlik (10^3 - 10^8 kopya/ml) gösterir. İnaktif HBsAg taşıyıcıları ile HBeAg(-) KHB'li hastaları ayırt edecek güvenilir ve kesin bir sınır değeri yoktur (28).

Klinik Kullanım

KHB enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA incelemelerinin major klinik rolü HBV replikasyonunun ve antiviral tedaviye uygunluğun değerlendirilmesidir. KHB tedavi endikasyonu aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV DNA seviyelerinin varlığına dayanır. Tedaviye başlamak için 10^5 copy/ml veya 20.000IU/mL'lik bir sınır değeri önerilmektedir. Fakat bazı çalışmalar HBeAg(-) hastalar için daha düşük bir sınır değeri önermektedir. Çeşitli geniş kohort çalışmaları yüksek serum HBV DNA'sının (10^5 copy/ml üstünde, dört dekattan fazla infekte olan hastalar için) karaciğer kanseri ve siroz gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmektedir. Serum HBV DNA'sının supresyonu, antiviral tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve virolojik kırılmanın tespit edilmesi için bir hedef olarak kullanılır. Potent antiviral ajanlara ulaşılmasıyla, HBV DNA'nın PCR ile tespit edilemeyen seviyelere supresyonu amaçlanmaktadır. Nadiren serumda yapılan HBV DNA testleri HBsAg(-) hastalarda karaciğer hastalığının etiyolojisi olarak HBV'nin tanımlanmasına yardımcı olur. Bu özellikle zamanla HBsAg'yi temizleyen fulminan hepatit B'li hastalarda önemlidir(28).

2.13. TANISAL ALGORİTMA

HBV markırları için kullanılan testler HBV enfeksiyonunun tanısının doğrulanmasında ve hastaların antiviral tedavi için seçimi ve izlenmesinde yararlıdır.

Akut Hepatit B

AHB infeksiyonunun tanısı, HBsAg ve anti-HBc-IgM'in tespitine dayanır. İnfeksiyonun başlangıç fazında HBV replikasyonunun diğer markırları olan HBeAg ve HBV DNA'da bulunur. Akut infeksiyondan iyileşen olgularda, HBV DNA kaybolur, HBe serokonversiyonu olur ve daha sonra HBsAg serokonversiyonu gelişir. Nadiren HBsAg negatifleşip anti-HBs'nin henüz pozitifleşmediği dönemde, hastalar pencere periyodundadır. Virüs temizlenmesinin çok daha hızlı olmaya meyilli olduğu fulminan hepatit B'li hastalarda çok yaygın olan bu durumda anti-HBc-IgM AHB infeksiyonunun yegane markırıdır (28).

Geçirilmiş HBV İnfeksiyonu

Önceki hepatit B virus infeksiyonu, anti-HBs ve anti-HBc-IgG pozitifliği ile karakterizedir. Aşılama sonrasında oluşan bağışıklıkta ise serumda yalnızca anti-HBs pozitifliği mevcuttur.

KHB İnfeksiyonu

KHB infeksiyonu serumda altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği ile tanımlanır. KHB'li tüm hastalar karaciğer hastalığının ilerleyişini izlemek için düzenli olarak takip edilmelidir, çünkü HBV DNA ve ALT seviyeleri infeksiyonun seyri boyunca değişmektedir. Ek olarak başvuru anında tedavi için aday olmayan hastalar takip edilirken tedaviye aday olabilir. Serum ALT'si normal olan ve HBVDNA seviyesi düşük ya da tespit edilemeyen HBeAg(-) hastaların bir inaktif taşıyıcılık durumunda olduğu düşünülür. Bu hastalar genelde iyi prognozludur ve antiviral tedavi adayı değildirler. Bununla birlikte bu hastaları, HBeAg(-) KHB'li hastalardan uygun olarak ayırmak için ardışık testler gereklidir. Dolayısıyla bu hastalara ilk yıl boyunca üç ay aralıklarla tekrarlayan ALT ve/veya HBV DNA testleri yapılmalıdır. Gerçekten inaktif taşıyıcı olan hastalar devamlı fakat daha seyrek aralıklarla izlenmelidir. Serum ALT konsantrasyonları yüksek olan HBeAg(-) hastalarda, karaciğer hastalığının HBV replikasyonuna bağlı olup olmadığını belirlemek için serum HBV DNA ölçümü yapılmalıdır. Diğer hepatit virusları ile süperinfeksiyonu dışlamak için hepatit C ve hepatit D testleride yapılmalıdır.

Gizli HBV İnfeksiyonu

HBsAg negatif olup PCR ile HBV DNA'sının tespit edilebilmesiyle tanımlanan alt guruba okült hepatit B infeksiyonu denir. Böyle hastalar diğer HBV markırlarının (sıklıkla anti-HBc) pozitif veya negatif olmasına göre seropozitif veya seronegatif olarak sınıflandırılır. HBsAg üretimini azaltan veya S geninde mutasyonlardan dolayı HBsAg'nin

serolojik incelemelerindeki tespitini engelleyen HBV varyantlarının enfeksiyonu nadirdir. Okült hepatit B'li hastalarda HBV DNA sıklıkla karaciğerde tespit edilir ve bu kişilerden yapılan karaciğer transplantasyonu sonucunda alıcılarda denovo HBV enfeksiyonu gelişebilir(28). HBV ile enfekte hastaların serolojik ve virolojik profilleri tablo 3 'dedir (28).

Tablo 3: HBV İle İnfekte Hastaların Serolojik ve Virolojik Markırları

Markır	Akut hepatit B	HBV'den iyileşme	Kronik hepatit B	İnaktif taşıyıcı	Gizli hepatit B
HBsAg	+	-	+	+	-
Anti-HBs	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc	+	+	+	+	-/+
HBeAg	+	-	-/+	-	-/+
Anti-HBe	-	+	-	+	-/+
HBV DNA	+	-	+;>2000IU/MI	+;<2000IU/mL	+;<2000IU/MI

HCV, HDV veya HIV ile Koenfeksiyon(12)

HCV. Eşzamanlı HCV enfeksiyonunun kronik hepatit B'li hastaların %10 ila %15'inde bulunduğu ve enjeksiyonla uyuşturucu kullanan kişilerde daha yaygın olduğu belirlenmiştir. HBV ve HCV ile akut koenfeksiyon tek başına HBV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, HBs antijenemisinin süresini kısaltabilir ve pik serum aminotransferaz konsantrasyonlarını düşürebilir. Ancak, akut HCV ve HBV koenfeksiyonu veya daha önceden var olan kronik HBV'nin üzerine akut HCV'nin, şiddetli hepatit ve fulminan hepatik yetmezlik riskini arttırdığı da bildirilmiştir. İkili HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastaların siroz ve HSK geliştirme oranları, tek başına iki virüsten biriyle enfekte olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

HDV. HDV zarf proteinlerin üretimi için HBV'ye bağımlı olan bir uydu virüstür. HDV enfeksiyonu iki biçimde meydana gelebilir. İlk biçim HBV ve HDV'nin koenfeksiyonundan kaynaklanır; bu genellikle tek başına akut hepatit B ile görülen daha yüksek bir mortalite oranı ile daha şiddetli bir akut hepatite yol açar, ancak çok seyrek olarak kronik enfeksiyonla sonuçlanır. İkinci biçim bir HBV taşıyıcısında HDV'nin süperenfeksiyonunun bir sonucudur ve altta bulunan kronik hepatit B'nin şiddetlenmesi veya daha önceden asemptomatik olan HBV taşıyıcılarında "şiddetli akut hepatit" olarak

açığa çıkabilir. Koenfeksiyonun tersine, HBV taşıyıcılarındaki HDV süperenfeksiyonu neredeyse her zaman her iki virüsle kronik enfeksiyona neden olur. Tek başına HBV enfeksiyonu olan kişiler ile karşılaştırıldığında, kronik HBV/HDV koenfeksiyonu olan kişiler daha yüksek bir oranda siroz, hepatik dekompanasyon ve karaciğer kanseri geliştirmektedir.

HIV. Çalışmalar HIV ile enfekte olan kişilerin %6 ila %13'ünün aynı zamanda HBV ile koenfekte olduğunu belirlemiştir. HBV ve HIV koenfeksiyonu olan kişiler daha yüksek HBV DNA seviyelerine, daha düşük spontan HBeAg serokonversiyonu oranlarına, daha şiddetli karaciğer hastalıklarına ve artan karaciğer ile ilişkili mortalite oranlarına sahip olma eğilimindedirler.

HIV enfeksiyonu olan hastalar anti-HBc ile ancak HBsAg olmaksızın (Buna "gizli HBV" adı verilir) yüksek HBV DNA ve hepatik nekroinflamasyon seviyelerine sahip olabilirler. Dolayısıyla, HIV ile enfekte olan tüm kişilere hem HBsAg hem de anti-HBc için test yapmak ve eğer bunlardan herhangi birisi pozitif ise HBV DNA testi yapmak akıllıca olur. Tüm HBV serogöstergeleri için negatif olan kişilere hepatit B aşısı yapılmalıdır. Eğer mümkünse, hepatit B aşısı CD4 hücre sayımları > 200/uL olduğunda verilmelidir, çünkü bu seviyenin altında aşıya yanıt düşüktür. CD4 sayımları 200'ün altında olan kişilere ilk olarak HAART ve CD4 sayımları 200/uL'nin üzerine çıktığında HBV aşısı uygulanmalıdır(12).

2.14. KARACİĞER HASTALIĞININ TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Birinci adım olarak, HBV enfeksiyonu ile karaciğer hastalığı arasındaki nedensel ilişki belirlenmelidir ve karaciğer hastalığının şiddetine ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Tüm KHB hastalarında aminotransferazlar sürekli yüksek değildir. İmmün tolerans fazındaki hastaların ALT düzeyleri sürekli normaldir ve HBeAg-negatif KHB hastalarının bir kısmında ise ALT düzeyleri aralıklı olarak normal olabilir. Bu nedenle uygun longitüdünel uzun süreli takip çok önemlidir (29).

1. Karaciğer hastalığının şiddetine ilişkin değerlendirme şunları kapsamalıdır: AST ve ALT, gamaglutamil transpeptidaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), protrombin süresi(PT) ve serum albumin dahil biyokimyasal markırlar; kan sayımları ve hepatik ultrason. Genellikle, ALT düzeyleri AST düzeylerinden daha yüksektir. Bununla birlikte, hastalık siroza doğru progresyon gösterdikçe, oran tersine çevrilebilir. Serum albümin konsantrasyonlarında progresif düşüş ve protrombin süresinin uzaması, sıklıkla buna eşlik eden trombosit sayımında düşüş, karakteristik olarak siroz geliştikten sonra gözlenir.

2. HBV DNA saptaması ve HBV DNA düzeyi ölçümü tanı, tedaviye karar verme ve sonradan hastaların izlenmesi açısından gereklidir. Hassasiyet, spesifisite, doğruluk ve geniş dinamik aralık nedeniyle gerçek zamanlı PCR miktar tayinleri önemle tavsiye edilir Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HBV DNA konsantrasyonları anlatımının normalize edilmesi için uluslararası bir standart belirlemiştir. Serum HBV DNA düzeyleri, benzerliğin sağlanması açısından IU/ml cinsinden ifade edilmelidir; antiviral etkinliğin değerlendirilmesi için aynı hastada aynı miktar tayini kullanılmalıdır (29).

3. Kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri, HDV, HCV ve/veya HIV ile koenfeksiyon dahil sistematik olarak araştırılmalıdır. Steatoz veya steatohepatit bulunan alkolik, otoimmün, metabolik karaciğer hastalığı dahil komorbiditeler değerlendirilmelidir.

4. Hepatik morfoloji, tedaviye başlama kararına yardımcı olabileceğinden, ALT'de artış ya da HBV DNA düzeyleri >2000 IU/ml (veya her ikisi de) olan hastalarda nekroenflamasyon ve fibroz derecesini belirlemede karaciğer biyopsisi önerilir (29).

2.15. KLİNİK

KHB sıklıkla sessiz bir seyir göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmı, akut enfeksiyon dönemlerini hatırlamamaktadır. KHB enfeksiyonu işaret edecek tipik klinik belirti ve bulgular yoktur. En önemli genel semptom, yorgunluk ve halsizliktir. Beraberinde, özellikle akut alevlenmelerde belirgin olan iştahsızlık, bulantı, üst karın bölgesinde rahatsızlık hissi, kas-eklem ağrılarında bahsedilebilir. Sarılık, kilo kaybı, karında asit, aşırı düşkünlük, gastrointestinal kanamalar, bilinç bulanıklığı, karında artan ağrı gibi durumlar, KHB'nin karaciğer yetmezliği ve siroz, hatta karaciğer kanserine gittiğini, daha sessiz belirti ve bulgularla paraneoplastik sendromların geliştiğine işaret edebilir.

HBV enfeksiyonunun ekstrahepatik prezentasyonları deri, zarlar, vasküler yapılar, böbrekler, sinir sistemi gibi tutulumlar şeklindedir. Eritema nodosum, poliarteritis nodosa, perikardit, artrit, lökositoklastik vaskülit, Raynaud fenomeni, glomerulonefrit, polinöropatiler, Guillain-Barre sendromu bunlara örnektir(24).

2.16. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Günümüzde kronik karaciğer parankim hastalıklarının tanı ve tedavisinde görüntüleme yöntemleri ve moleküler biyolojik teknikler gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu hastalıkların gruplandırılması, temel olarak morfolojik özelliklere dayanılarak

yapıldığından, söz konusu ileri inceleme tekniklerine rağmen, karaciğer biyopsisi halen önemini korumaktadır (30).

Karaciğer biyopsisi, kronik hepatitlerde önceki dönemlerde yalnız tanı amacıyla uygulanırken, günümüzde tedavi cevabının değerlendirilmesi ve takip amacıyla yaygın kullanılmaktadır. Hastanın klinik bulguları ve karaciğer fonksiyon testleri ile histopatolojik bulgular genellikle korelasyon göstermektedir. Ancak bazen minimal klinik patolojinin olduğu hastalarda, belirgin karaciğer parankim harabiyetinin varlığı saptanabilmektedir. Ayrıca klinik ve labaratuvar iyileşmesinden çok sonra morfolojik iyileşmenin oluşması da bu diskordansın nedenlerinden biridir (30).

Karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar derece olarak isimlendirilir. Evre ise oluşan fibrozisin göstergesidir. Kronik viral hepatitlerde, grade ve evreyi belirlemek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları, asemptomatik kronik hepatitlerde histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır (HAİ). Grade ve evre için farklı sınıflamalarda farklı sayısal değer bulunmasına karşın, tümünde değerlendirilen hasar bölgeleri birbirine benzemektedir. Histolojik aktivite (grade) bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın varlığını ve şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, sınırlayıcı membran hasarının varlığını ve şiddetini göstermektedir. Total histolojik aktivite indeksi karaciğerdeki nekroinflamatuvar hasarın göstergesidir. Bu toplam değerlere göre kronik hepatitler minimal, hafif, orta ve şiddetli kronik hepatit şeklinde değerlendirilir.

Evre, fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde genellikle portal alanda başlar, bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis “evre 1 fibrozis” şeklinde değerlendirilir. Portal alandan başlayan fibrozis periportal alana, köprüleşme fibrozisine ve siroza ilerler. Oluşan fibrozis karaciğer parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venler ile portal alanları veya santral venler ile santral venleri birbirine bağlar tarzda köprüler oluşturuyorsa Evre III, siroz oluşmuş ise Evre IV olarak değerlendirilir. Diğer sınıflamalardan farklı olarak Ishak ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir. Knodell Skorlaması tablo 4’de Metavir Skorlama Sistemi (Tablo 5’de gösterilmiştir), Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (Tablo 6’da gösterilmiştir) sistemleri bugün sık kullanılanlardandır(31). Sirozu değerlendirmek için, karaciğer fonksiyonlarının klinik ve laboratuvar belirleyicileri esas alınarak yapılan Child-Turcotte-Pugh skorlaması (Tablo 7’da gösterilmiştir) kullanılmaktadır(32).

Tablo 4: KNODELL SKORLAMASI (HAİ)

I.Periportal+/- Köprüleşme nekrozu	Skor	II. İntra lobuler dejenerasyon ve fokal nekroz	Skor	III. Portal İnflamasyon	Skor	IV. Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif piecemeal nekroz	1	Hafif (asidofilik cisimcikler,balonsu dejenerasyon ve/veya lobüllerin <1/3'ünde hepatoselüler nekroz odakları	1	Hafif (portal sahaların <1/3'ünde inflamatuvar hücreler	1	Fibröz portal genişleme	1
Orta piecemeal nekroz(portal alanların %50'sinden daha azında)	3	Orta(lobüllerin 1/3-2/3'ünde hepatoselüler nekroz odakları	3	Orta (lobüllerin 1/3-2/3'ünde inflamatuvar hücreler	3	Köprüleşme, fibrozis(portal- portal veya portal-senral	3
Belirgin piecemeal nekroz(portal alanların %50'sinden çoğunda)	4	Belirgin(lobüllerin >2/3'ünde hepatoselüler nekroz odakları	4	Belirgin(portal sahaların 2/3'ünden çoğunda inflamatuvar hücre yığımları)	4	Siroz	4
Orta derecede piecemeal nekroz+köprüleşme nekrozu	5						
Belirgin derecede piecemeal nekroz+köprüleşme nekrozu	6						
Multilobüler nekroz	10						

*Knodell RG, et al. Hepatology 1981; 1: 431-435'den adapte edilmiştir.

TABLO 5: METAVİR SKORLAMA SİSTEMİ

Portal inflamasyon		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		1
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		2
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları		3
Güve yeniği nekrozu (GYN)		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal atterasyon		1
Bazı portal bölgelerde periportal plakta difüz alterasyon		2
Bazı portal bölgeler çevresinde fokal lezyonlar		2
Bütün portal bölgelerde periportal plakta difüz alterasyon		3
Fokal lobuler nekrozlar (FLN)		
Lobul başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az		0
Lobul başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir		1
Her lobulde birden fazla nekroinflamatuvar odak		2
Birleşen nekrozlar		2
Köprüleşme nekrozu		
Yok		0
Var		1
GYN 0	FLN 0	Aktivite skoru 0
GYN 0	FLN 1	Aktivite skoru 1
GYN 0	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 1	FLN 0- 1	Aktivite skoru 1
GYN 1	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 0-1	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 2	Aktivite skoru 3
GYN 3	FLN 0-1-2	Aktivite skoru 2
Fibrozis		
Fibrozis yok		0
Portal bölgelerde genişleme, septa oluşumu yok.		1
Portal bölgelerde genişleme, seyrek septa oluşumu.		2
Belirgin septa oluşumu, siroz yok.		3
Siroz		4

TABLO 6: MODİFİYE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ

Modifiye HAI Derecelendirilmesi	Skor
Nekroinflamatuvar Skor	
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti ("Piecemel" nekroz)	
B. Konfluent Nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz +seyrek portal-santral (P-S) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz +çok sayıda portal-santral (P-S) köprüleşme	5
Panasiner multiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz,apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
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 Histolojik Aktivite İndeksi Evrelendirmesi	
Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor

Yok	0
Birkaç portal alanda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	1
Portal alanların çoğunda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	2
Portal alanların çoğunda fibroz genişleme, seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibroz genişleme ve belirgin köprüleşme portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral(P-C)	4
Belirgin köprüleşme (P-Pve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Tablo 7: CHİLD-TURCOTTE-PUGH SKORLAMASI

Markır	Skor	Markır Skor
Bilurubin		
<2	1	
2-3	2	
>3	3	
Albumin		
>3.5	1	
2.8-3.5	2	
<2.8	3	
PT(INR)		
<1.7	1	
1.8-2.3	2	
>2.3	3	
Asit(derece)		
Yok	1	
Hafif	2	
Ciddi	3	
	TOTAL SKOR	
Child Sınıflaması		Total Skor
A		5-6
B		7-9
C		>10

2.17. ANTİVİRAL TEDAVİ İÇİN HASTA SEÇİMİ

Tedavi öncesi hastaların detaylı bir şekilde incelenmesi gereklidir. Detaylı bir öykü ve fizik muayene ile başlanan incelemelere, karaciğer hastalığının durumunu değerlendirmek amacıyla karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, trombosit sayımı, protrombin zamanı, ve HBV replikasyon testleri ilave edilmelidir. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının ciddiyeti, verilecek tedaviden beklenen olası yarar ve tedavinin yan etkileri açısından hasta değerlendirilmelidir. HBsAg pozitif saptanan tüm hastalar serolojik olarak incelenmeli, eşlik eden diğer viral enfeksiyonlar, progresif karaciğer hasarı ve karaciğer kanseri açısından izleme alınmalıdır. KHB enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde kullanılan ajanlar, antiviral etkinliğe sahiptir ve bundan dolayı hastaların yüksek replikatif evrede iken tedavi edilmeleri hedeflenmelidir.

Elde mevcut ajanlarla yapılan tedavilerin ALT düzeyi normal olan hastalarda etkinliği düşüktür. Bundan dolayı bu grup hastada ilaç tedavisi önerilmemektedir. Ancak bu grup hastalar, ilk yıl süresince her üç ayda bir izlenmelidir, ve HBeAg pozitifliği devam ettiği takdirde, her üç ayda bir, HBeAg negatifleştiği durumda ise her altı ayda bir izlenmeye devam edilmelidir. Yapılan çalışmalarda, ALT düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesinde nekroinflamatuvar aktivitenin büyük oranda paralellik gösterdiği anlaşılmış ve ALT düzeyi sürekli normal seyreden hastaların karaciğer biopsisinde, ALT düzeyi yüksek olan hastalara göre hafif inflamasyon bulgusu saptanmıştır. Ancak ALT düzeyi ile birlikte hastalarda mutlaka HBV-DNA düzeyide değerlendirilmeli ve ALT düzeyi normal olsa da, HBV-DNA düzeyi yüksek seyreden hastalarda belirgin inflamatuvar aktivite ve fibrozis ile karşılaşılacağı ve bu hastalarında tedavi kapsamına alınabileceği göz önünde tutulmalıdır. HCC taraması için ultrasonografik izlem ve alfa-fetoprotein düzeyinin izlemi, özellikle yüksek riskli olarak tanımlanan; erkek hasta, 40 yaşın üzerinde olma, sirotik hasta, ciddi karaciğer hastalığının aile öyküsü olması durumunda daha da önem kazanmakla birlikte, tüm hastalara uygulanmalıdır. Aktif replikasyonu olan yani HBeAg ve/veya HBV-DNA pozitifliği olan ve ALT düzeyi yüksek saptanan hastalar ise tedavi kapsamına alınmalıdır. Günümüzde mevcut ajanlarla KHB enfeksiyonunda tedavinin hedefleri, HBV eliminasyonu veya viral supresyon; HBeAg serokonversiyonu, HBV-DNA negatifleşmesi, HBsAg kaybı, ALT düzeylerinin normale inmesi, karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitede azalma, hastalığın dekompanse tabloya dönüşmesini, siroz ve HCC gelişmesini engellemektir. Bunlar tedavinin hedefleri olduğundan, tedaviye alınacak hastaların HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksek ve/veya karaciğer biyopsisinde aktif karaciğer hastalığı ile kanıtlanan inflamatuvar karaciğer hastalığı

bulguları olmalıdır. Bazı hastalarda ALT düzeyi normal ve viral replikasyon düşük olmasına rağmen, karaciğer hasarının histolojik bulgularına rastlanılabilir, ancak bu vakaların elde mevcut olan tedavilere yanıtı iyi değildir. KHB infeksiyonunda tedavi kriterleri, HBeAg pozitif hastalarda ve HBeAg negatif hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmelidir. HBeAg-pozitif hastalarda, HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksek ise yada HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, ALT normal, ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite > 4 ise tedaviye başlanmalıdır. HBeAg-pozitif hastalarda HBV-DNA $< 10^5$ kopya/ml, ALT normal olduğunda ise mevcut tedavilerin etkin olmayışı nedeniyle tedavi endikasyonu yoktur. Sadece bu grup hastalarda karaciğer biyopsisinde belirgin histolojik aktivite varsa, tedavi gündeme getirilebilir. HBeAg-negatif hastalarda ise HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksekse ya da ise HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi normal, ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite saptandıysa hastaların tedavi edilmeleri gereklidir. Bu hastalarda HBV-DNA $< 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi normal olduğunda ise hastanın tedavi verilmeksizin izlemi, ancak karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite bulguları olan hastaların tedavi edilmeleri gerekir. ALT düzeyleri yükselme gösteren veya normal değerinin beş katından daha yüksek saptanan hastaların, özellikle ileri derecede fibroziside varsa, hepatik dekompanzasyon veya ciddi hepatit açısından yakın izlemlerinin yapılması gereklidir. Bundan dolayı bu hasta grubunun haftalık veya haftada iki kere yapılacak bilirubin ve protrombin zamanı ölçümleri ile izlemi gereklidir. Tedavi, hepatik dekompanzasyon kötüleşmesi veya gelişiminin önlenmesi amacıyla verilebilir, ancak bu alevlenme döneminin spontan HBeAg serokonversiyonunun ve hastalık remisyonunun öncüsü olabileceği hatırd tutulmalıdır. Bu nedenle, üç aylık bir izlem sonrasındaki bulgularla, hastalara tedavi kararının verilmesi daha uygun olacaktır. Hastalara verilecek tedavinin yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının evresi değerlendirilmeli, özellikle interferon tedavisi açısından kontreindikasyonları oluşturan dekompanse siroz, otoimmün hepatit, altta yatan ciddi hastalık (kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, epilepsi, ciddi psikiyatrik bozukluk, ülseratif kolit, Crohn hastalığı), gebelik ve laktasyon gibi klinik durumların olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın tedavi aldığı veya alacağı dönem içerisinde etkin doğum kontrol yöntemi uygulaması da üzerinde durulması gereken noktalar arasındadır(33).

Tablo 7: KHB İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ KRİTERLERİ

- HBeAg-pozitif ; HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, yüksek ALT, tedavi verilir.
- HBeAg-pozitif ; HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, normal ALT; eğer karaciğer biyopsisinde belirgin inflamasyon bulguları varsa tedavi düşünülür.
- HBeAg-pozitif hastalarda HBV-DNA $< 10^5$ kopya/ml, normal ALT; tedavi verilmez, izlenir*
- HBeAg-negatif, HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, yüksek ALT; tedavi verilir.
- HBeAg-negatif, HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, normal ALT; eğer karaciğer biyopsisinde belirgin inflamasyon bulguları varsa tedavi düşünülür.
- HBeAg-negatif, HBV-DNA $< 10^4$ kopya/ml, normal ALT; tedavi verilmez, izlenir*

* Tedavisiz izlemlerde yapılan karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite saptanırsa tedavi düşünülebilir (33).

2.18. TEDAVİ

Kronik hepatit B tedavisinde şu anda yedi ilaç kullanılmaktadır: bunlar; geleneksel interferon alfa, PEG-IFN α ve nükleozid/nükleotit(NUC) analoglarıdır. HBV tedavisine yönelik NUC'ler, üç sınıfa aittir: L-nükleozidler (lamivudin, telbivudin ve emtrisitabin), deoksiguanozin analogları (entekavir) ve asiklik nükleozid fosfonatlar (adefovir ve tenofovir). Lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir Avrupa'da ve ülkemizde HBV tedavisinde onaylanmış ve tenofovir-emtrisitabinin bir tablette birleştirilmesi, HIV enfeksiyonu tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Bu ilaçların etkinliği, bir yıllık randomize kontrollü çalışmalarda (telbivudin ile iki yıl) değerlendirilmiştir. Hasta alt gruplarında, lamivudin, entekavir, telbivudin ve tenofovir için uzun süreli sonuçlar (5 yıla kadar) mevcuttur. HBeAg-pozitif hastalarda, bir yıldaki virolojik cevap oranları (farklı çalışmalarda çeşitli biçimlerde ve mevcut kılavuzlardan farklı olarak tanımlanmıştır), sırasıyla PEG-IFN α -2a/2b, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir ile %24, %36-39, %21, %67, %60 ve %74 bulunmuştur. HBe serokonversiyonu oranları, geleneksel ve pegile interferon alfa ile sırasıyla %30 ve NUC'ler için yaklaşık %20 bulunmuştur. HBe serokonversiyonu oranları, NUC tedavisinin devam etmesiyle artar, ancak direnç oluşursa bundan etkilenir. Bir yılın sonunda HBsAg kaybı oranları, pegile

interferon alfa ile %3-4, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin ile %0 ve tenofovir ile %3 olmuştur. HBeAg-negatif hastalarda, bir yıldaki virolojik cevap oranları (farklı çalışmalarda çeşitli biçimlerde ve mevcut kılavuzlardan farklı olarak tanımlanmıştır), sırasıyla PEG-IFN α -2a, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir ile %63, %72, %51, %90, %88 ve %91 bulunmuştur. Bir yılın sonunda HBsAg kaybı oranları, PEG-IFN α ile %3 ve lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin veya tenofovir ile %0 olmuştur(29). KHB infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 8'de özetlenmiştir(34).

Tablo 8. Kronik Hepatit B Tedavisinde kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180 μ g /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 μ g/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*
Tenofovir	300 mg/gün	En az 1 yıl*
Telbivudin	600 mg/gün	En az 1 yıl*

* HBeAg pozitif olgularda tedavi AntiHBe oluşuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada.

İnterferonlar

KHB tedavisinde şimdiye kadar çok sayıda anti-viral ve immun modülatör ilaç kullanılmış fakat ya etkisiz yada çok toksik bulduklarından terk edilmiştir. 1970'lerden beri denenen ve üzerinde birçok çalışma yapılan ajanlardan interferon alfa-2b (IFN α -2b), 1992 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından KHB 'de kullanım için onay alan ilk ilaç olmuştur. IFN'lar, geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Çeşitli indükleyicilerin varlığında salgılanan, son derece potent sitokinlerdir. Alfa, beta ve gama interferon olmak üzere üç gruba ayrılırlar (35).

Etki Mekanizmaları

IFN'lar, çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immunomodülatör etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak, virusla infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. IFN'ların başlıca antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif (anti-tümoral) etkileri vardır.

Antiviral Etki

IFN'lar virusun hücre içine girişini ve viral RNA ve protein sentezini inhibe ederler. Bir hücre virusla infekte olunca IFN genleri aktive olur ve ekstrasellüler sıvıya interferon salınır. Buradan yayılarak diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanırlar ve antiviral etkiyi başlatırlar. IFN-reseptör kompleksi, antiviral genleri aktive ederek antiviral maddelerin üretimi ile viral replikasyonun baskılanmasını sağlar. Ayrıca noninfekte hücreleri de infeksiyondan korunur. IFN'lar hücre içinde antiviral prosedürü, bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını artırarak indüklerler. Bunlardan oligoadenil sentetaz, endonükleaz aktivasyonuna neden olarak viral RNA'nın tahribatına, protein kinaz ise fosforilasyon yolu ile protein sentezinin azalmasına neden olur. Özetle IFN'lar viral infeksiyonu sınırlar, yayılmasını önler(35).

İmmün Modülatör Etki

IFN'ların immünsisteme çeşitli etkileri vardır; hücreyel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, natural killer hücre aktivitesini artırma. IFN'ların belkide en önemli immünoregülatör etkisi, hücre yüzeyindeki major histokompatibilite(MHC) antijenlerin ekspresyonunu artırmasıdır. IFN hepatosit yüzeyinde MHC klas I moleküllerini artırarak infekte hepatositin yüzeyindeki virus antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve infekte hepatositin yok edilmesini sağlar. IFN yokluğunda, infekte hepatosit tanınmamakta ve dolayısı ile yok edilemediğinden infeksiyon eradike edilememektedir. Yani bir nevi immun tolerans oluşmaktadır. HBV infeksiyonunun kronikleşmesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik yada edinsel IFN üretimindeki bir defekt olması en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Gerçekten de HBsAg taşıyıcılarında, kronik HDV ve HCV hepatitlerinde endojen IFN üretim defekti tespit edilmiştir(35).

Antiproliferatif Etki

IFN'lar, normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparlar. Onkojen virusların transforme edici etkisini inhibe ederler(35).

Pegile İnterferonlar

İnterferon- alfa'nın son yıllarda geliştirilen şekli pegile-ınterferonlar(PEG-IFN)'dir. PEG-IFN, pegilasyon teknolojisi denilen interferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması ile oluşturulan uzamış plazma ömrüne sahip IFN'lerdir. PEG-IFN α -2a (40 kD) konjugatında, 40 kD PEG molekülü IFN α -2a molekülüne yapıştırılmıştır. PEG-IFN α -2b lineer 12 kD PEG molekülünün IFN ile kovalan konjugasyonu sonucu oluşturulmuştur. PEG-IFN α -2a ve α -2b arasında sadece 1 aminoasit molekül fark

bulunmaktadır. PEG-IFN α -2a'da her biri 20 kD olan monometoksi PEG zincirlerinden 2 tanesi (40Kd), hidrolitik olarak stabil amid bağı ile IFN molekülünün lizin rezidülerine bağlanır. PEG IFN α -2b'de tek lineer PEG molekülü (12 kD) uretan bağı ile IFN molekülünün histidin rezidülerine bağlanır.

Pegile IFN'lar: Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Pegile IFN'ların farmakokinetik özellikleri konvansiyonel IFN molekülünden oldukça farklıdır. PEG-IFN α -2a (40 kD) uzun süreli bir absorpsiyon profiline sahiptir. Tek doz 180 mikrogram PEG-IFN α -2a'nın subkutan uygulamadan 3-8 saat sonra plazmada ilaç düzeylerini elde etmek mümkün olabilmektedir. 60 saat sonra uygulanan dozun yarısından fazlası absorbe olmaktadır. Maksimum ilaç düzeylerine 72-96 saat sonra ulaşmak mümkündür. PEG-IFN α -2b'nin absorpsiyon ve dağılım özellikleri konvansiyonel IFN α -2b'ye benzemektedir. PEG-IFN α -2b'nin emilim yarı ömrü 4.6 saat olup, bu konvansiyonel IFN'nun 2 katı kadardır. PEG-IFN α -2b, maksimum serum düzeyine 15-44 saat sonra ulaşmaktadır. Konvansiyonel IFN α -2b'nin ise 8 saatte maksimum serum düzeyine ulaşabildiği bilinmektedir. PEG protein konjugatın büyüklüğü vücuttaki dağılımı belirlemektedir. PEG-IFN α 2a'nın konvansiyonel IFN α -2a'ya göre sınırlı bir dağılımı (4 kat daha az) olmaktadır. Bunun nedeni PEG-IFN α -2a'nın daha çok damar içi alanda dağılmasıdır. PEG-INF α -2b(12 kD)'nin dağılımı konvansiyonel INF α -2b'den hafif daha azdır(1.4 L/kg-1L/kg). Bu nedenle PEG-IFN α -2b'nin dozu, vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekirken, PEG-IFN α -2a sabit dozlarla uygulanabilmektedir. Pegilasyon, konjugatın vücuttan klirensini belirgin azaltmaktadır. Konvansiyonel IFN'ye göre, PEGIFN α -2a ve α -2b'nin sistemik klirensi 100 kat ve 10 kat daha düşüktür. Bu ilaçların ortalama yarı ömürleri 80 ve 40 saat düzeylerinde olup, konvansiyonel IFN molekülüne göre 16 ve 7 kat daha uzundur. Böbrek ve hücrel klirensi azaltırken, biyolojik etkinliğin korunduğu optimal PEG çapı 40-60 kD düzeylerinde raporlanmaktadır. Küçük PEG molekülleri böbrekten rahatlıkla filtre edilebilmektedir. Böbrek fonksiyon anormalliği, PEG-IFN eliminasyonu üzerine hafif olumsuz etki yapmaktadır. PEG-INF α -2b'nin %30'u ve PEG-INF α -2a'nın %25'i böbrekten temizlenmektedir. Hemodiyaliz hastalarında PEG-INF α -2a, 135 mikrogram/hafta dozunda uygulanmalıdır. IFN molekülünün biyolojik aktivitesi, serum 2-5-oligoadenilat sentetaz (OAS)'a ait aktiviteyi ölçerek gösterilebilmektedir. INF'ların endojen biyolojik aktivitesini gösteren OAS, konvansiyonel IFN ile çok hızlı bir oranda azalma gösterirken, PEG-INF verilen olgularda 1 hafta boyunca yüksek düzeylerde kalabilmektedir. Buda göstermektedir ki; pegilasyon ile

IFN'nin değiştirilmesi, molekülün farmakolojik aktivitesini değiştirmekle beraber biyolojik aktivitesini azaltıcı etki etmemektedir (36).

Pegile- İnterferonların Yan Etkileri

PEG-IFN tedavisi sırasında yan etkiler görülebilir. Yan etkiler konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. PEG IFN'nin başlıca yan etkileri grip benzeri belirtiler, halsizlik, kas ağrısı, başağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, irritabilite, anksiyete, depresyon, saç dökülmesi, trombositopeni ve lökopenidir. Nadir yan etkileri akut psikoz, konvülsiyon, otoimmün reaksiyon, hipertiroidi ve anti-interferon antikorlarının gelişmesidir. İnterferona bağlı ateş, halsizlik, kas ağrısı, artralji, üşüme, titreme gibi yan etkiler ilk dozda şiddetlidir, daha sonra şiddeti azalır. Genellikle 1-2 gün sürer, nadiren 2 haftadan uzun devam edebilir. Asetaminofen (< 4 g/gün) veya nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı semptomların hafiflemesinde yararlıdır. Hastalar bol sıvı (> 8 bardak su) almalıdır. Kafein gibi diuretik etkisi olan maddeler alınmamalıdır. IFN ve PEG-IFN tedavisi verilen olgular yan etkiler açısından klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Tedavi sırasında nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. İlk ay her hafta daha sonra ise ayda bir kan sayımı yapılmalıdır. Nötrofil sayısında düşme olduğunda, doz modifikasyonu ile ilgili her iki PEG-IFN molekülü için üretici firma önerileri farklıdır. Nötrofil sayısı 750/mm³'ün altına düşerse PEG-İNF α -2a dozu 135 μ /g'a düş PEG-İNF α -2b dozu yarıya düşürülmelidir. Doz azaltımı ile genellikle nötropeni düzelir, eğer nötrofil sayısı < 500/mm³ olursa tedavi kesilmelidir. Nötrofil sayısı 1000/mm³ olduğunda tekrar standart dozda PEG-IFN kullanılabilir. Trombosit sayısı <50,000/mm³ ise PEG-IFN α -2a dozu % 50 azaltılmalı, < 25,000/mm³ olursa kesilmelidir. PEG-IFN α -2b için ise bu değerler sırasıyla < 80,000/mm³ ve < 50,000/mm³'dir. Takipte bu parametrelerde düzelme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir. Hematolojik toksitelerde pegile interferonların doz ayarlaması tablo 9 ve tablo 10'dadır(38). Tedavi sırasında her üç ayda bir tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hastalarda IFN kullanımına bağlı psikiyatrik yan etkiler (anksiyete, irritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz) gözlenebilir. Bu tür hastalık hikayesi olan hastaların tedavi öncesi psikiyatrik muayenesinin yapılmasında yarar vardır. şiddetli depresyon, intihar eğilimi (düşüncesi) olan olgularda tedavi kesilmelidir (37).

Tablo 9: Hematolojik Yan Etkilerde PEG-İFN α -2b'nin doz ayarlaması

Laboratuvar değeri		PEG-İFN α -2b
Lökosit	1500/mm ³	Dozu %50 azalt
	1000/mm ³	Tedaviyi sonlandır
Nötrofil	750/mm ³	Dozu %50 azalt
	500/mm ³	Tedaviyi sonlandır
Trombosit	80.000/mm ³	Dozu %50 azalt
	50.000/mm ³	Tedaviyi sonlandır

Tablo 10: Hematolojik Yan Etkilerde PEG-İFN α -2a'nin doz ayarlaması

Laboratuvar değeri		PEG-İNF α -2b
Nötrofil	$\geq 750/\text{mm}^3$	180 μ /g devam
	750/mm ³	135 μ /g'a düş
	<500/mm ³	İlacı kes ve >1000/mm ³ 'e çıkınca 90 μ /g yeniden başla
Trombosit	$\geq 50.000/\text{mm}^3$	180 μ g/hafta devam
	< 50.000/mm ³	90 μ g/haftaya düş
	<25.000/mm ³	İlacı kes

İnterferon- α tedavisinin kontrendikasyonları

Dekompanse kronik HBV enfeksiyonu

Ciddi depresyon

Kontrol edilemeyen ciddi tiroid fonksiyon bozukluğu

Trombositopeni

Yakın geçmişe ait malignite

Organ transplant alıcıları

Son dönem HIV enfeksiyonu

Koroner arter hastalığı (39).

Standart ve PEG-İFN α 'ya Verilen Yanıtın Öngördürücüleri

HBeAg-pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyonunun standart ve pegile İNF- α 'ya ait en güçlü öngördürücü tedavi yüksek ALT düzeyleridir. Diğer faktörler arasında yüksek histolojik aktivite indeksi ve düşük HBV DNA düzeyi bulunmaktadır ve yeni yayınlanan bazı çalışmalarda HBV genotiplerinden A ve B ile enfekte olanların C ve D genotipleri ile

enfekte olanlardan daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. HBeAg-negatif hastalarda kalıcı yanıtı gösteren kesin bir öngördürücü bulunmamaktadır (12).

Tedavi stratejileri

İnterferon alfanın (geleneksel veya pegile) başlıca teorik avantajları, direnç yokluğu ve tedavisiz sürekli virolojik cevap elde etme fırsatı ve saptanamaz HBV DNA düzeyleri elde eden ve koruyan hastalarda, HBsAg kaybı şansı ile birlikte HBV enfeksiyonunu immün aracılı önleme potansiyelidir. Sık yan etkiler ve subkutan enjeksiyon, interferon alfa tedavisinin başlıca dezavantajlarıdır. İnterferon alfa, dekompanse HBV ile ilgili siroz veya otoimmün hastalık bulunan hastalarda ve kontrol edilemeyen şiddetli depresyon veya psikoz bulunan hastalarda kontrendikedir (29).

Entekavir ve tenofovir, potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bir bariyere sahiptir. Bu nedenle, birinci seçenek monoterapiler olarak güvenle kullanılabilirler. Entekavir veya tenofovir ile monoterapinin rolü, daha uzun tedavi süresi ile daha yüksek direnç oranları belirgin olduğu takdirde değiştirilebilir(29).

Adefovir, tenofovirden daha pahalı olup, daha az etkilidir ve daha yüksek direnç oranlarına neden olur. Telbivudin, HBV'nin potent inhibitörüdür ancak, dirence karşı düşük genetik bariyer nedeniyle, replikasyon başlangıç düzeyleri yüksek hastalarda ve 24 haftalık tedavi sonunda saptanabilir HBV DNA düzeyleri olanlarda yüksek direnç insidansı gözlenmiştir. Lamivudin, pahalı olmayan bir ajandır, ancak monoterapi ile çok yüksek direnç oranlarına yol açar. İnterferonların ve NUC'lerin tedavide kullanımlarının avantaj ve dezavantajları tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: KHB tedavisinde, PEG-IFN α ve NUC'lerin başlıca avantajları ve dezavantajları		
	PEG-IFN α	NUC'ler
Avantajlar	Belirli süre Direnç yokluğu Daha yüksek HBe ve HBs serokonversiyonu oranları	Potent antiviral etki İyi tolerans Oral uygulama
Dezavantajlar	Orta düzeyde antiviral etki Kötü tolerans Subkutan enjeksiyonlar	Belirsiz süre Direnç riski Daha düşük HBe ve HBs serokonversiyonu oranları

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Kötü Prognozu İle İlgili Faktörler

- 1.Yüksek viral replikasyon (HBV DNA yüksekliği)
- 2.Transaminazların yüksek seyretmesi
- 3.Erkek cinsiyeti
- 4.İleri yaş (enfeksiyon süresinin uzun olması)
- 5.Eşlik eden başka karaciğer hastalığı
 - Alkol
 - HDV
 - HCV enfeksiyonu
- 6.İmmün supresyon (HIV enfeksiyonu, ilaçlar, malign hastalıklar)
- 7.Genotip C (B'ye göre), genotip D (A'ya göre)
- 8.Aflatoksine maruz kalma ve sigara kullanma (Hepatosellüler karsinom (HSK) ile ilişkili tavsiye edilir(40).

Tedavi yanıtının yorumlanması

Tedavi yanıtı ile ilgili tanımlamalar Tablo 12'de belirtilmiştir(29).

Tablo 12. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları

Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1log IU/ml azalma olmasıdır
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24.haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir (<50 IU/ml).
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir
Histolojik yanıt	Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az 2 puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz skorunda belirgin iyileşme olmasıdır
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıtıdır
Kahçı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıtıdır

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma Ocak 2007–Aralık 2008 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Hasta alımı Ocak 2007–Haziran 2007 tarihleri arasında yapıldı ve hastalar 48 haftalık tedavi süresince ve tedavi sonrası 24 hafta olmak üzere toplam 72 hafta izlendi. Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş, en az 6 ay boyunca HBsAg pozitifliği olan, serum ALT düzeyi normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olan (6 aylık süre içerisinde en az bir kez), HBV DNA'sı HBeAg pozitif hastalar için 10^5 kopya/ml, HBeAg negatif hastalar için 10^4 kopya/ml olan, HCV, HDV, HIV negatif olan, asit, özefagus varisi, dekompanse karaciğer hastalığı, HCC belirti ve bulguları olmayan hastalar dahil edildi (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. En az 6 ay boyunca HBsAg pozitifliği
3. Serum ALT düzeyi normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olması (6 aylık süre içerisinde en az bir kez)
4. HBV-DNA düzeylerinin PCR ile pozitifliği
5. HCV, HDV, HIV antikoru veya antijeni negatifliği
6. Hastanın pegile interferon tedavisini kabul etmiş olması
7. KC biyopsisinde orta/siddetli enflamasyon veya dikkate değer fibrozis saptanması
8. Kompanse KC hastalığına sahip olmak

-Total serum bilirubini < 2.5 mg/dl

-Protrombin zamanı normal kontrolden < 3 saniye veya uluslararası normalize orandan (INR) < 1.5 saniye daha uzun olmak

-Serum albumini > 3g/dL olanlar

-Asit, özafagus varisleri, HCC belirti ve bulguları yokluğu

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. Dekompanse karaciğer hastalığı bulgusu olanlar:

-Dekompanse siroz (asit ve varise bağlı kanama)

- Hepatik sentez disfonksiyonu (albumin < 3gr/dL, uzamış protrombin zamanı, sarılık)

-Hipersplenizm (lökopeni<3000mm³, granülositopeni <1500mm³,trombositopeni <70.000mm³)

2. Anormal hematolojik ve biyokimyasal parametreler :

-Erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda 12gr/dl altında hemoglobin

- Lökosit < 3000mm³

- Trombosit <100.000mm³

- Direkt bilirubin > 0.3mg/dL, indirekt bilirubin > 0.8mg/dL

- Albumin <3.5mg /Dl

- Ürik asit yüksekliği

- Serum kreatininin >1.4mg/Dl

-Açlık kan şekeri non diabetik hastalar için >115mg/Dl

3. Kronik hepatit B dışında bir nedene bağlı karaciğer hastalığı

- Birlikte bulunan HBV/veya HIV koenfeksiyonu

- Hemakromotoz

- Alfa-1 antitripsin eksikliği

- Wilson hastalığı

- KC ve böbrek transplantlı hastalar

- Alkolik karaciğer hastalığı

- İlaça bağlı karaciğer hastalığı

4. Hastanın çalışmaya katılımını ve tamamlamasını etkileyebilecek önceden var olan herhangi bir durum:

- Alkolizm, ilaç bağımlılığı öyküsü olan hastalar

- Majör depresyon gibi ciddi psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar

-Kardiyovasküler sistem hastalığı (myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, angina pectoris, klinik olarak aritmi, hipertansiyon, klinik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı, koroner arter cerrahisi, anjioplasti)

- Talasemi major ve minör'üde içeren hemoglobinopatiler

- Kronik akciğer hastalığı

- Gut

-İmmunolojik hastalıklar (İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Chron Hastalığı, Ülseratif Kolit, İdiyopatik Trombositopenik Purpura, Lupus Eritematozis, Otoimmün Hemolitik Anemi, Skleroderma, ağır psöriazis, Romatoid Artrit)

5. Gebeliği olan veya yeterli kontrasepsiyon uygulayamayanlar

6. Pegile-interferon tedavisine başlamadan 24 hafta öncesinde immunmodulatörlerle ya da antivirallerle tedavi edilmiş olmak.

Çalışmaya alınan hastalara onamları alındıktan sonra karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite 4'ün üzerinde olan veya fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastalara haftada bir pegile-IFN tedavisi başlandı. Hastalara 48 hafta tedavi verildi ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 24 hafta izlendi.

Tedavinin ilk ayında haftada bir kez, 1 ile 3.ay arası 15 günde bir, daha sonra ayda bir olmak üzere hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit ve ALT, AST, GGT testleri bakıldı. Ayda bir protein, albumin ve 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Hastaların tedavi başlangıcında, tedavinin 1. ayında, 3. ayında, 6. ve 12. aylarında ve tedavi bitiminden 6 ay sonra HBV-DNA seviyeleri tespit edildi. HBeAg (+) hastalarda tedavinin 6. ve 12. aylarında ve tedaviden sonra 6.ayda Anti-HBe bakıldı. Tedavinin 6, 12. ayında ve tedavi sonrası 6. ayda HBsAg ve Anti-HBs incelendi. Hastalar tedavi sırasında gelişebilecek erken ve geç yan etkiler açısından, tedaviye son verme kriterleri yönünden yakından izlendi.

TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Tedavi cevapları olarak aşağıda belirtilen tanımlamalar göz önünde bulundurularak biyokimyasal, virolojik ve serolojik yanıtlar belirlendi. Ayrıca tedavi aylarındaki virolojik yanıtların kalıcı virolojik yanıtla ilişkisi değerlendirildi.

Tablo 14. Kronik Hepatit B Antiviral Tedavisine Yanıt Tanımları

Biyokimyasal (BY)	Serum ALT'nin normal sınır aralığına düşmesi.
Virolojik Yanıt (VY)	HBV DNA'nın PZR tahlili ile saptanamayan seviyelere düşmesi ve ilk başta HBeAg pozitif olan hastalarda HbeAg kaybı
Hızlı Virolojik Yanıt (HVY)	Tedavinin 1. ayında HBV-DNA 'nın negatifleşmesi
Erken virolojik yanıt (EVY):	Tedavinin 3. ayında HBV-DNA negatifleşmesi ya da bazal seviyeye göre en az 2 log ₁₀ azalması
Parsiyel virolojik yanıt (PVY)	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24.haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Tam Yanıt	Biyokimyasal ve Virolojik yanıt kriterlerinin yerine getirilmesi ve HBsAg kaybı.
Tedavi sonu Virolojik Yanıt (TSVY)	Tedavi bitiminde HBV-DNA'nın saptanamaması
Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY)	Tedavi sonrası 24.haftada HBV-DNA'nın saptanamaması

TESTLER

Hastalarımızın mikrobiyolojik tetkikleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarında, biyokimyasal tetkikleri biyokimya laboratuvarında aşağıda belirtilen yöntem ve araçlarla ölçüldü.

Biokimyasal Testler

Hastaların ALT, AST, GGT, Protein, albumin, ALP, kolesteol, trigliserid değerleri Enzimatik-Kolerimetrik yöntem kullanılarak Roche Modüler Otoanalizatörü ile ticari Roche diagnostik kitleri kullanılarak ölçüldü. T₃, T₄, TSH değerleri Elektrokemilüminesan İmmünolojik yöntemi (ECLIA) yöntemi ile Roche Modüler E170 cihazında ticari Roche diagnostik kitleri kullanılarak ölçüldü. AFP değerleri Kemilüminesan İmmünolojik yöntemi ile kendi orijinal ticari kitleri kullanılarak immulite 2000 cihazında çalışıldı. Hastalarımızın CBC değerleri Beckman Coulter LH 1500 Tam Otomatik Kan Sayım Cihazı ile kendi orijinal solusyonları kullanılarak ölçüldü.

Mikrobiyolojik Testler

Anti-HCV kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik yöntemi (CMIA) kullanılarak Architect System cihazında, Architect Anti-HCV Reaktif kiti ile ölçüldü. HBsAg'de aynı yöntem ve aynı cihazda Architect HBsAg reaktif kiti kullanılarak ölçüldü. HBeAg ve Anti- HBe CMIA yöntemiyle Architect System cihazında Architect HBe ve Anti-HBe reaktif kiti kullanılarak ölçüldü. HIV Ag/Ab tespiti CMIA yöntemiyle Architect HIV Ag/Ab combo reaktif kiti kullanılarak Architect cihazında yapıldı. Anti- HDV saptanmasında ELISA yöntemi kullanıldı.

HBV-DNA Tespiti: Günümüzde hastaların tedavi öncesi ve tedavi boyunca DNA ölçümlerinde PCR yöntemi uygulaması önerilmektedir. Hastalarımızın PCR değerleri Roche Cobas ampliprep/Cobas Tagman Real Time PCR metoduyla çalışılmıştır.

İstatiksel Analiz:

Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, parametrik şartların sağlanıp sağlanmadığı, Kolmogorov Simirnow testi ile test edilip, parametrik şartları sağlayanlar da ikili karşılaştırma için T Testi, parametrik şartları sağlamayanlar için Mann-Whitney U Testi, nominal verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı P değeri < 0.05 olan sonuçlar anlamlı olarak yorumlandı (41,42).

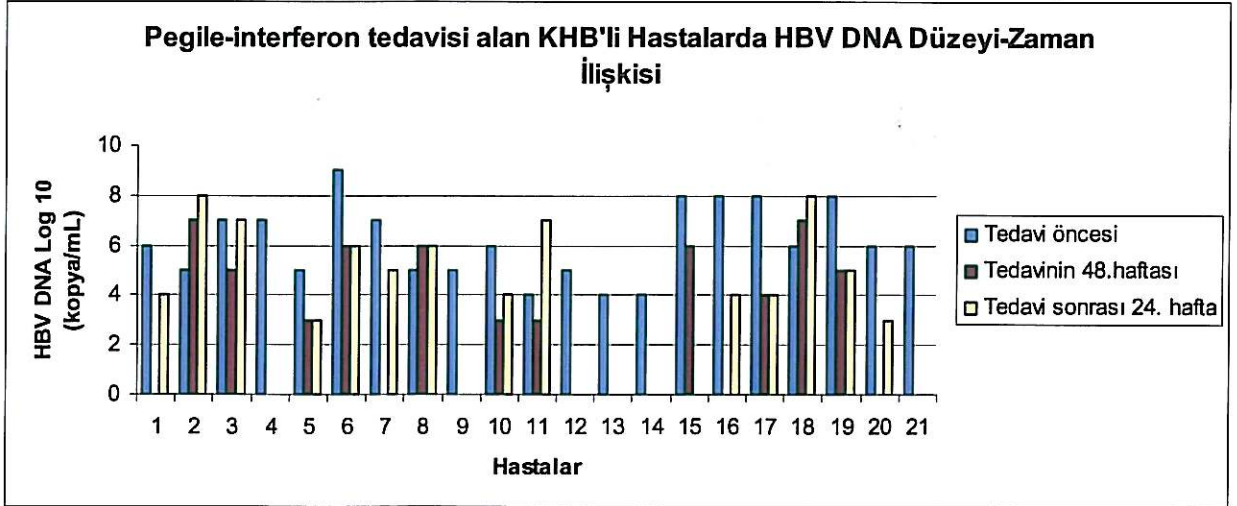
4. BULGULAR

Çalışma periyodunda PEG-IFN tedavisi başlanan 40 KHB hastasının 21'i 72 haftalık tedavi ve takip süresini tamamladı. Kırk hastanın 19'u değerlendirme dışı bırakıldı. Bu 19 hastanın 6'sının tedavisi aşırı kilo kaybı, depresyon ve nötropeni nedeni ile tedavilerinin 24. haftasında kesildi. Diğer 13 hastanın verileri ise şehir değişikliği ve kontrole gelmeme gibi nedenlerle değerlendirilmedi. Değerlendirilmeye alınan 21 hastanın 10'unda HBeAg (+), 11'inde HBeAg (-) idi. HBeAg (+) hastaların yaş ortalaması 24 ± 6 (P:0.004), ortalama ALT değeri 140 ± 106 U/L, ortalama AST değeri 74 ± 44 U/L, ortalama HBV DNA düzeyi 6.8 ± 1.4 (\log_{10} kopya/mL) iken, HBeAg (-) hastaların yaş ortalaması 37 ± 12 (P:0.004) ortalama ALT değeri 133 ± 82 U/L, ortalama AST değeri 83 ± 50 U/L, ortalama HBV DNA düzeyi 5.6 ± 1.4 \log_{10} kopya/mL idi (Tablo 15). PEG-IFN tedavisi alan KHB'li hastalarda HBV-DNA düzeyi-Zaman ilişkisi Grafik B'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları

	HBeAg (+) N=10	HBeAg (-) n=11	P
Yaş	24 ± 6	37 ± 12	0,004
Cins (Erkek/Kadın)	5/5	7/4	>0.05
ALT (U/L)	140 ± 106	133 ± 82	>0.05
AST (U/L)	74 ± 44	83 ± 50	>0.05
HBV DNA (\log_{10} kopya/mL)	6.8 ± 1.4	5.6 ± 1.4	>0.05

Grafik B: PEG-IFN tedavisi alan KHB'li hastalarda HBV-DNA düzeyi-Zaman ilişkisi

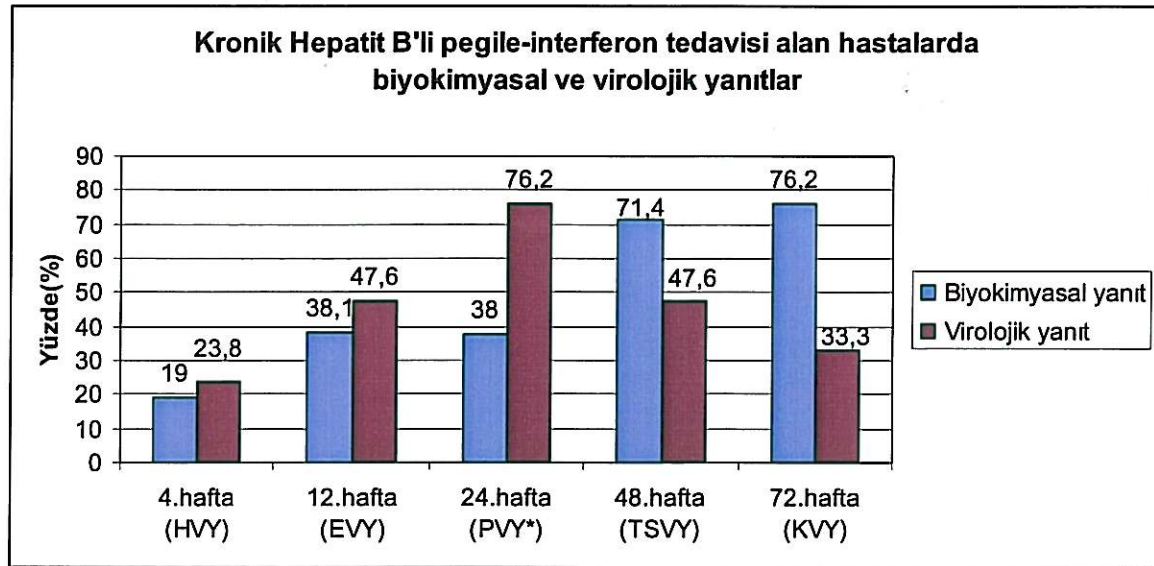


Yirmibir KHB hastasının hızlı, erken, parsiyel, tedavi sonu ve kalıcı virolojik yanıtlarını değerlendirilmek için tedavinin 4., 12., 24. ve 48. haftalarında ve tedavi sonrası 24. haftada ALT ve HBV DNA değerleri incelendi.

Hastaların biyokimyasal yanıt oranlarına bakıldığında tedavinin 4. haftasında 4 hastada (%19), tedavinin 12. haftasında 8 hastada (%38.1), tedavinin 24. haftasında 8 hastada (%38), Tedavinin 48. haftası tamamlandığında 15 hastada (%71.4), 24 haftalık tedavisiz izlemin sonunda ise, 16 hastada (%76.1) biyokimyasal yanıt gelişti.

Hastaların virolojik yanıt oranlarına bakıldığında tedavinin 4. haftasında 5 hastada (% 23.9) HVY vardı. Tedavinin 12. haftasında 10 hastada (%47,6) EVY gelişti. Tedavinin 24. haftasında 8 hastada (%38) PVY ve 8 hastada (%38) HBV-DNA negatifliği saptandı. Tedavinin 48. haftası tamamlandığında 10 hastada (%47.6) TSVY oluştu. 24 haftalık tedavisiz izlemin sonunda ise, 7 hastada KVV (%33.3) geliştiği görüldü. KVV gelişen hastaların hepsinde biyokimyasal yanıt olduğu belirlendi. KHB 'li PEG-IFN tedavisi alan hastalarda biyokimyasal ve virolojik yanıtlar Grafik C'de gösterilmiştir.

Grafik C: KHB 'li PEG-IFN tedavisi alan hastalarda biyokimyasal ve virolojik yanıtlar



PVY*(PVY + saptanamayan HBV DNA olarak belirtilmiştir.)

Hastaların serolojik yanıtları değerlendirildiğinde; hiçbir hastada HBsAg kaybı gelişmezken, HBeAg (+) 10 hastanın 1'inde (%10) HBeAg serokonversiyonu gelişti. Bu hastanın TSVY'ı varken KVY'ı yoktu.

Tedavinin 4. haftasında HBeAg (+) hastaların hiçbirinde hızlı virolojik yanıt (HVY) gelişmezken, HBeAg (-) 5 hastada (%45.5) HVY elde edildi ($p=0.035$). Tedavinin 12. haftasında HBeAg (+) hastaların üçünde (% 30) erken virolojik yanıt (EVY), HBeAg (-) hastaların 7'sinde (%63.6) EVY mevcuttu. Tedavinin 24. haftasında HBeAg (+) hastaların 7'sinde (% 70) PVY*(PVY + saptanamayan HBV DNA), HBeAg (-) hastaların 9'unda (%81.9) PVY* vardı. Tedavinin 48. haftasında HBeAg(+) hastaların 2'sinde (%20) TSVY varken, HBeAg(-) hastaların 8'inde (%72) TSVY vardı. Tedavi sonrası 24.haftada HBeAg (+) hastaların birinde (% 10) kalıcı virolojik yanıt (KVY) varken, HBeAg (-) hastaların 6'sında (%54.5) KVY oluştu (Tablo 16).

Tablo 16: KHB'li HBeAg(+) ve HBeAg(-) hastalarda virolojik yanıtlar

	HBeAg (+) N=10	HBeAg (-) n=11	P
HVY	0	5	0.035
EVY	3	7	0.198
PVY*	7	9	0.635
TSVY	2	8	0.029
KVY	1	6	0.063

* PVY(PVY+ Saptanamayan HBV DNA)

Hastaların 4. ve 12. ve 24. haftalardaki HBV DNA düzeyleri ile KVY ilişkisi değerlendirildiğinde; 4. haftada HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un altında azalma olan HBeAg (+) 6 hastanın 1'inde (%16.7) KVY gelişirken, HBeAg (-) 4 hastanın tümünde (%100) KVY elde edildi ($p=0.047$). HBeAg (+) hastalarda tedavilerinin 4.haftası, HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un üzerinde azalma olanların ise hiçbirinde KVY gelişmedi. HBeAg (-) hastalarda ise tedavinin 4.haftası HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un üzerinde azalma olan 7 hastanın 2'sinde (%28.6) KVY elde edildi. Tedavinin 12.haftasında HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un altında azalma olan HBeAg (+) 3 hastanın hiçbirinde KVY gelişmezken, HBeAg(-) 3 hastanın tümünde (% 100) KVY elde edildi ($p>0.05$). Tedavinin 12.haftasında HBV DNA düzeylerinde $1 \log$ 'un üzerinde azalma olan HBeAg(+) 7 hastanın sadece 1'inde KVY gelişirken (%14.2), HBeAg(-) 8 hastanın 3'ünde (%37.5) KVY elde edildi ($p>0.05$). Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un altında azalma olan HBeAg (+) 3 hastanın hiçbirinde KVY gelişmezken, HBeAg(-) 2 hastanın 2'sinde de KVY gelişti. Tedavinin 24.haftasında PVY olan HBeAg(+) 6 hastanın 1'inde KVY gelişirken, PVY'ı olan HBeAg(-) 2 hastanın 2'sinde de KVY izlendi. Tedavinin 24. haftasında HBeAg(+) ve HBV DNA'sı negatif olan 1 hastada KVY gelişmezken, HBeAg(-) ve HBV DNA negatif olan 7 hastanın 2'sinde KVY gelişti (Tablo 17).

Tablo 17: Kronik Hepatit B'li hastalarda 4., 12. ve 24. haftalardaki HBV DNA düzeyleri ile kalıcı virolojik yanıt ilişkisi

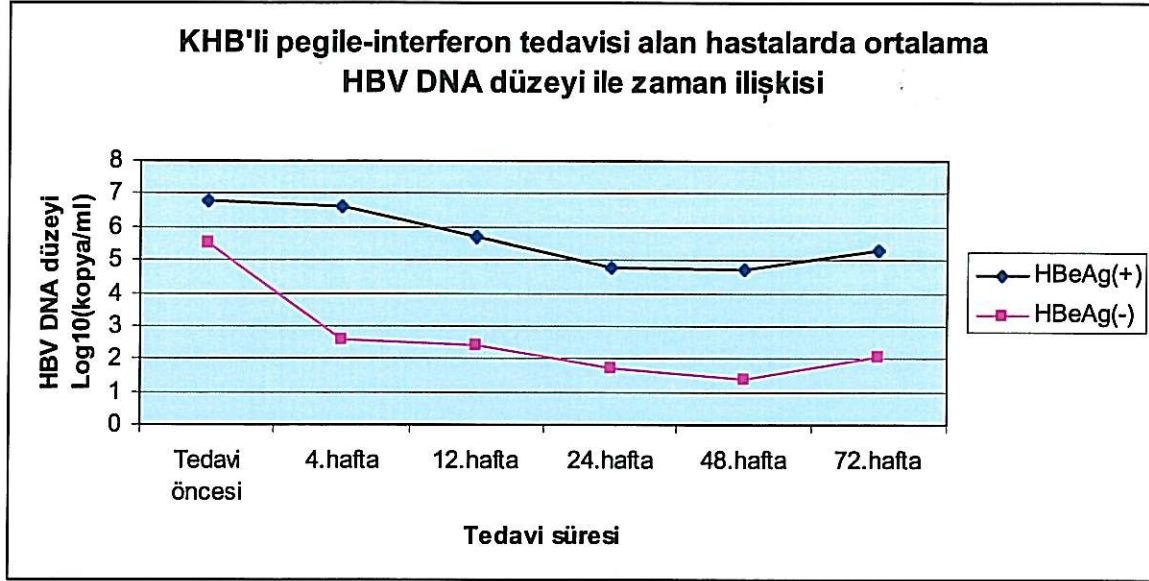
Tedavi haftası	HBV DNA düzeyi	HBeAg (+)		HBeAg (-)		P
		Hasta sayısı	Kalıcı virolojik yanıt	Hasta sayısı	Kalıcı virolojik yanıt	
4. hafta	<1 log azalma	6	1	4	4	0.047
	1-2 log azalma	3	0	0	0	>0.05
	>2 log azalma	1	0	2	1	>0.05
	Saptanamayan	0	0	5	1	>0.05
12. hafta	<1 log azalma	3	0	3	3	>0.05
	1-2 log azalma	4	1	1	1	>0.05
	>2 log azalma	3	0	0	0	>0.05
	Saptanamayan	0	0	7	2	>0.05
24. hafta	<1 log azalma	3	0	2	2	>0.05
	PVY (≥ 1 log azalma ve saptanabilir HBV DNA))	6	1	2	2	>0.05
	Saptanamayan	1	0	7	2	>0.05

KHB'li 21 hastanın pegile-interferonla tedavisinde ortalama HBV DNA düzeyi tedavi başlangıcında $6.1 \log_{10}$ iken, tedavinin 4. haftasında $4.5 \log_{10}$ 'a (ortalama $-1.6 \log_{10}$ azalma) tedavinin 12. haftasında $3.9 \log_{10}$ 'a (ortalama $-2.2 \log_{10}$ azalma), tedavinin 24. haftasında ve tedavinin 48. haftasında $2.9 \log_{10}$ 'a kadar (ortalama $-3.2 \log_{10}$ azalma) gerilemişti. Tedavi sonrası 24. haftada ise ortalama HBV-DNA düzeyi $3.6 \log_{10}$ (tedavi başlangıcı ortalama HBV DNA düzeyine göre $-2.5 \log_{10}$ azalma) idi (Grafik B,C,D).

HBeAg(-) hastaların tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $5.5 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., 48. haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $2.6 \log_{10}$, $2.4 \log_{10}$, $1.7 \log_{10}$, $1.4 \log_{10}$ ve $2.1 \log_{10}$ olarak izlendi.

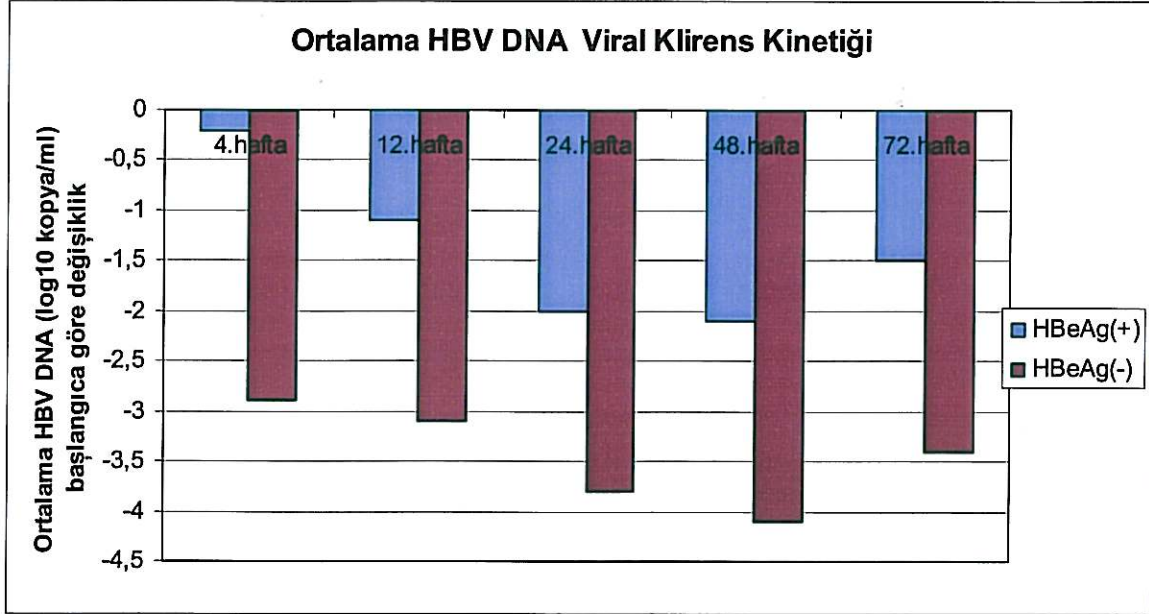
HBeAg(+) hastaların ise tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $6.8 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., 48.haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $6.6 \log_{10}$, $5.7 \log_{10}$, $4.8 \log_{10}$, $4.7 \log_{10}$ ve $5.3 \log_{10}$ olarak izlendi. (Grafik D)

Grafik D: KHB'li PEG-IFN tedavisi alan hastalarda ortalama HBV-DNA düzeyi ile zaman ilişkisi



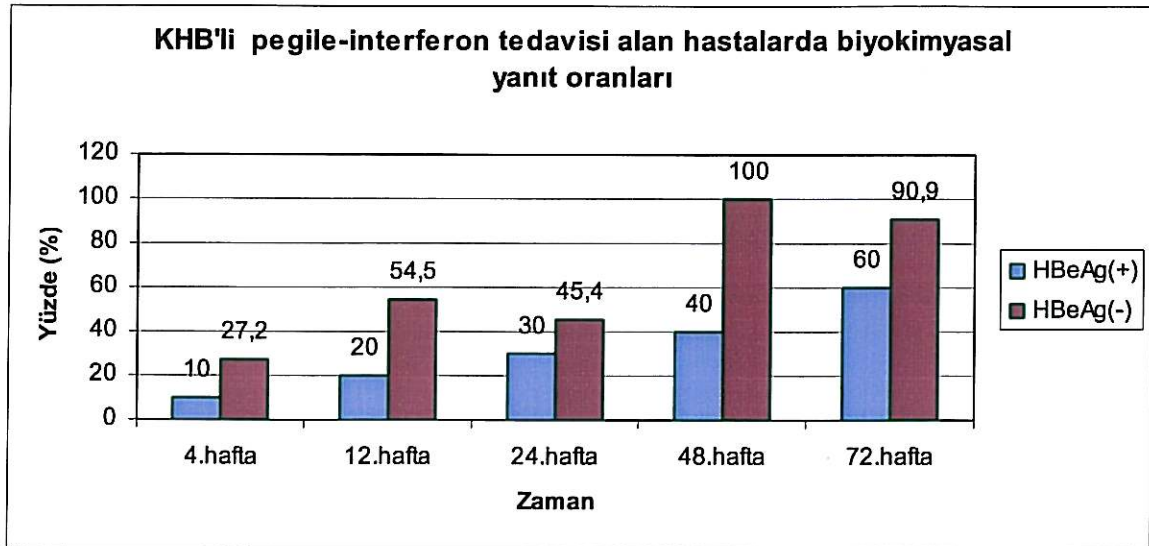
Hastaların ortalama HBV DNA Viral Klirens Kinetiğine bakıldığında HBeAg(-) hastalarda HBV DNA düzeyinde azalma, tedavinin 4., 12., 24., 48. haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $-2.9 \log_{10}$, $-3.1 \log_{10}$, $-1.7 \log_{10}$, $-4.1 \log_{10}$ ve $-3.4 \log_{10}$ ' idi. HBeAg(+) hastalarda ise HBV DNA düzeyinde azalma, tedavinin 4., 12., 24., 48. haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $-0.2 \log_{10}$, $-1.1 \log_{10}$, $-2 \log_{10}$, $-2.1 \log_{10}$ ve $-1.5 \log_{10}$ ' idi (Grafik E).

Grafik E: Ortalama HBV DNA Viral Klirens Kinetiği



Hastaların BY oranlarına bakıldığında HBeAg(+) hastalarda, tedavinin 4.,12.,24.,48. ve 72. haftalardaki BY oranları sırasıyla %10, %20, %30, %40 ve %60 olarak izlendi. HBeAg(-) hastalarda ise, tedavinin 4., 12., 24., 48. ve 72. haftalardaki BY oranları sırasıyla %27.2, %54.5, %45.4, %100 ve %90.9 olarak izlendi (Grafik F).

Grafik F: KHB'li PEG-IFN tedavisi alan hastalarda biyokimyasal yanıt oranları



5. TARTIŞMA

KHB tedavisinde hedefler HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri gelişimini önlemektir. Bu noktada birincil hedef HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi olarak görülmektedir. KHB tedavisinde tedaviyi değerlendirme kriterleri; HBV replikasyonunun kalıcı olarak supresyonu, HBsAg ve HBeAg kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinin normale gelmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmedir. HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs oluşması virusun eradikasyonu olarak kabul edilir ancak bu aylar veya yıllar sonra meydana gelir. Viral yanıtın izlenmesinde HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu önemli bir parametredir ancak HBeAg negatif anti-HBe pozitif hastalarda böyle bir olanak yoktur (43,44).

KHB tedavisinde hedeflerden biri HBeAg(+) hastalarda HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu gelişmesidir. Bu özellikle interferon dışı antiviral tedavilerinin sonlandırılması kararında önemlidir. Cooksley ve arkadaşlarının yaptığı çok uluslu çok merkezli bir çalışmada, PEG-IFN α -2a (40 KD) (180 μ g/ hf, tek doz) monoterapisi 48 hafta süreyle uygulandığında tedavi sonrası 6. ayda %32 oranında HBeAg serokonversiyonu elde etmişlerdir (45). Lau ve arkadaşlarının yaptığı, 708 HBeAg(+) hasta grubunu içeren bir çalışmada, PEG-IFN α -2a (40 KD) (180 μ g/ hf, tek doz) monoterapisi 48 hafta süreyle uygulandığında tedavi sonrası 6. ayda, HBeAg serokonversiyon oranını %32.5 olarak bulmuşlardır(46). Bizim çalışmamızda ise 48 haftalık PEG-IFN tedavisi sonrasında 6. aydaki HBeAg serokonversiyonu oranı %10 (1/10) olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer olarak Leemans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 16 HBeAg(+) KHB'li hastaya 52 hafta süreyle PEG-IFN tedavisi uygulayıp, tedavi sonrası hastaları 26 hafta boyunca takip etmişler. 16 hastanın 2'sinde (%12.5) HBeAg serokonversiyonu izlemişlerdir (47). Ülkemizden Yamazhan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 22 KHB'li hastaya 48 hafta süre ile PEG-IFN tedavisi uygulamışlar, HBeAg(+) 8 hastanın hiçbirinde HBeAg serokonversiyonu gelişmemiş (48). Çalışmamıza benzer olarak Özgüneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 43 KHB'li hastaya bir yıl süre ile PEG-IFN tedavisi verilmiş, HBeAg(+) 10 hastanın 1'inde (%10) HBeAg serokonversiyonu elde edilmiş (49).

HBeAg(+) hastalarda HBeAg serokonversiyonunun standart ve PEG-IFN'a ait en güçlü öngördürücü tedavi öncesi ALT düzeyleridir. Diğer faktörler arasında yüksek histolojik aktivite indeksi ve düşük HBV DNA düzeyi bulunmaktadır. Yeni yayınlanan bazı çalışmalarda PEG-IFN tedavisi alan KHB'li hastalarda, HBV genotiplerinden A ve B ile enfekte olanların C ve D genotipleri ile enfekte olanlardan daha fazla oranda HBeAg serokonversiyonu geliştirdikleri bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda HBeAg serokonversiyon oranının düşük tespit edilmesinin nedeni, ülkemizde KHB'li hastalarda genotip D'nin baskın olması ve/veya hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

KHB tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadir olup, tedavi hedefleri arasında birincil hedef olarak bulunmamaktadır. Cooksley ve arkadaşları yaptıkları çok uluslu çok merkezli bir çalışmada PEG-IFN α -2a (40 KD) (180 μ g/hf, tek doz) monoterapisini 48 hafta süreyle uyguladıklarında, tedavi sonrası 6. ayda HBsAg serokonversiyon oranı % 14 olarak bulmuşlardır(45). Marcellin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HBeAg(-) /anti-HBeAg(+) 564 hastaya PEG-IFN α -2a monoterapisini verilmiş, tedavi sonrası 24. haftada hastaların %3'ünde HBsAg serokonversiyonu tespit edilmiştir(50). E gane ve arkadaşlarının yaptığı 1351 hastayı kapsayan bir çalışmada, 48 hafta süreyle PEG-IFN- α tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası 24. haftada %3 oranında HBsAg serokonversiyonu elde etmişlerdir (51). T. Pıratvıstuth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 hafta süreyle PEG-IFN α -2a tedavisi verdikleri 708 HBeAg(+) ve 332 HBeAg(-) hastada, tedavi sonrası 6. ayda %2 oranda HBsAg serokonversiyonu elde etmişlerdir (52).

Flink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 52 hafta PEG-IFN α -2b tedavisi verdikleri 266 HBeAg(+) hastada HBV genotipi ile HBsAg kaybı arasındaki ilişki araştırılmış. Tedavi sonrası 6. ayda HBV genotip A'lı hasta grubunda (genotip A'da %14, genotip B'de %9, genotip C'de %3 ve Genotip D'de %2) diğer HBV genotipli hastalara göre daha fazla oranda HBsAg kaybı olduğunu tespit etmişler (53).

Çalışmamızda 21 hastanın hiçbirinde HBsAg serokonversiyonu gelişmedi. Bu ülkemizdeki KHB'li hastalarda genotip D'nin baskın olmasından kaynaklanabileceği gibi hasta sayımızın az olmasına ve genel olarak interferon tedavisinde düşük oranda gözlenen HBsAg serokonversiyon oranına bağlanabilir.

KHB tedavisinde ALT değerinin normale gelmesi ve histolojik iyileşme diğer hedefler arasında yer almaktadır. Cooksley ve arkadaşlarının yaptığı çok uluslu çok merkezli bir çalışmada HBeAg pozitif 814 hastaya 48 hafta süreyle PEG-IFN α -2a (40 KD) (180 μ g/hf, tek doz) monoterapisini uygulamışlar, tedavi sonrası 6. ayda ALT normalleşmesi % 41 oranında bulunmuştur (45). Köse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 hastaya (12 HBeAg(+), 24

HBeAg(-)) bir yıl süre ile PEG-IFN tedavisi verilmiş, HBeAg(+) hastalarda %83.3, HBeAg (-) hastalarda %66.6 oranında ALT normalizasyonu elde etmişlerdir (54). Marcellin P ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 564 HBeAg(-) /anti-HBeA(+) hastaya PEG-IFN α -2a monoterapisi 48 hafta süreyle verilmiş, tedavi sonrası 24. haftada hastaların %59'unda ALT normalizasyonu elde edilmiştir (48). Kaymakoğlu ve arkadaşlarının 48 hafta süreyle PEG-IFN α -2b tedavisi verdikleri 48 HBeAg(-) hastayı içeren bir çalışmada, tedavi sonrası 24. haftada %42 oranında ALT normalizasyonu elde edilmiştir (55). Çalışmamızda PEG-IFN tedavisi sonrası 24. haftada ALT normalizasyonu, HBeAg(+) hasta grubunda %60 ve HBeAg(-) hasta grubunda %90.9'idi. Çalışmamız sonuçlarından farklı olarak Wilhelmus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 52 hafta PEG-IFN tedavisi verdikleri 16 HBeAg(+) hastanın sadece üçünde (%19) tedavi sonrası 24. haftada ALT normalizasyonu elde etmişler (47). Özgüneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 43 hastaya bir yıl süre ile PEG-IFN tedavisi verilmiş, tedavi sonunda HBeAg(+) 10 hastanın 3'ünde (%30), HBeAg(-) 33 hastanın 1'inde (%3.1) ALT normalizasyonu elde etmişlerdir (47).

Yapılan çalışmalarda ALT normalizasyon oranları farklılıklar göstermektedir. ALT normalizasyon oranlarının tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ve HBV genotipine bağlı değişkenlik gösterebileceğini bildiren çalışmalar vardır (56).

KHB tedavisinde HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak görülmektedir. Tedavi, HBV DNA'yı mümkün olan en düşük düzeye, ideal olarak gerçek zamanlı PCR miktar tayinlerinin alt saptanabilirlik limitinin altına düşürmelidir; bu sayede bir derece virolojik supresyon sağlanır ve bu da sonradan biyokimyasal remisyon, histolojik iyileşme ve komplikasyonların önlenmesini sağlar. İnterferon alfa veya nükleozid/nükleotid analogu (NUC) tedavisinin indüklediği HBV DNA'nın düşük düzeylere düşmesi, hastalık remisyonu ile ilişkilidir. HBV DNA'nın saptanamayan düzeylere sürekli düşüşü, NUC'lere direnç riskinin azaltılmasında gereklidir. Ayrıca HBeAg-pozitif hastalarda HBe serokonversiyonu şansını ve HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda orta ila uzun vadede HBsAg kaybı olasılığını da artırır (29). Çalışmamızda KVVY oranları HBeAg(-) hasta grubunda %54.5, HBeAg(+) hasta grubunda %10'idi. Çalışmamız sonuçlarına benzer olarak Cooksley ve arkadaşları yaptığı çalışmada HBeAg pozitif 814 hastada PEG-IFN -2a (40 KD) (180 μ g/hf, tek doz) monoterapisi 48 hafta süreyle uygulamışlar ve KVVY oranı %14 bulmuşlardır (45). Leemans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16 HBeAg(+) hastayı PEG-IFN ile 52 hafta süreyle tedavi etmişler ve KVVY oranını %7.2 olarak belirlemişlerdir (47). Bu iki çalışmadaki KVVY oranları, çalışmamızdaki HBeAg(+) hasta grubundaki KVVY oranı ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizden Köse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 hastaya

(12 HBeAg(+), 24 HBeAg(-)) bir yıl süre ile PEG-IFN tedavisi vermişler. HBeAg(+) hastalarda KVY oranını %41.6, HBeAg(-) hastalarda KVY oranını %54.2 olarak elde etmişlerdir (54). Köse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBeAg(-) hastalardaki KVY oranı ile çalışmamızdaki HBeAg(-) hastalardaki KVY oranı benzerlik göstermektedir.

Marcellin ve arkadaşları, 564 HBeAg(-) hasta grubu üzerinden yaptıkları bir çalışmada, 48 haftalık PEG-IFN α -2a tedavisi sonrası, 24. haftada, HBV-DNA negatiflik oranı %20 olarak bulunmuştur (50).

Piratvisuth ve arkadaşlarının yaptığı, 48 hafta süreyle PEG-IFN α -2a tedavisi verilen 1040 hastayı içeren bir çalışmada KVY oranını %26 olarak bulmuşlardır (57). Kaymakoglu ve arkadaşlarının yaptığı 48 hafta süreyle PEG-IFN alfa-2b tedavisi verdikleri, 48 HBeAg(-) hastayı içeren bir çalışmada KVY oranı %26 olarak bulunmuştur (53). Çalışmamızdaki hastalarda KVY oranı %33.3 olup Piratvisuth ve Kaymakoglu'nun yaptığı çalışmalardaki KVY oranları ile benzer bulunmuştur.

HBV DNA yanıtı yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. KHB'nin PEG-IFN ile tedavisinde HBV DNA yanıtını etkileyen faktörler: hastanın yaşı, karaciğer biyopsisinde yüksek nekroinflamatuvar aktivite, tedavi öncesi düşük HBV DNA düzeyi, HBeAg düzeyleri, HBV genotipi ve tedavi öncesi yüksek ALT düzeyleri olarak bildirilmektedir (58).

HBV DNA kinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavinin 48. haftasında ortalama HBV-DNA düşüşü 1.5- 4.5 \log_{10} , tedavi sonrası 24. haftada ise ortalama HBV DNA düşüşü 0.7-4.5 \log_{10} olarak bildirilmiştir (59,60,61). Bizim çalışmamızda, tedavinin 48. haftasında ortalama HBV DNA düzeyinde azalma 3.2 \log_{10} iken, tedavi sonrası 24. haftada ise 2.5 \log_{10} olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize PEG-IFN tedavisinin kesilmesi ile birlikte HBV DNA düzeylerinde artma olabileceğini göstermiştir.

PEG-IFN tedavisi verdiğimiz KHB'li hastalarda KVY ile tedavi sürecindeki HBV DNA kinetiğini arasındaki ilişkiyi belirlemek çalışmamızın en önemli amacıydı. Çalışmamızda HBeAg (+) hastalarda tedavinin 4. haftasında HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un altında azalma olan hastaların %16.7'sinde KVY gelişirken, HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un üzerinde azalma olan hastaların ise hiçbirinde KVY gelişmemesi dikkat çekici idi. Bu hastaların tedavisinin 12.haftasında HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un altında azalma olan hastaların hiçbirinde KVY gelişmezken, HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un üzerinde azalma olan hastaların %14.2'sinde KVY gelişti. Yine benzer olarak HBeAg (-) hastalarda tedavinin 4.haftası HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un altında azalma olan hastaların hepsinde KVY gelişirken, HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un üzerinde azalma olan hastaların %28.6'sında KVY elde edildi. Tedavinin 12. haftasında ise, HBV DNA düzeylerinde 1 \log_{10} 'un altında

azalma olan hastaların hepsinde KVY elde edilirken, HBV DNA düzeylerinde $1 \log_{10}$ 'un üzerinde azalma olan hastaların %37.5'inde KVY elde edildi. Bu sonuçlar KHB'nin PEG-IFN'lar ile tedavisinde 4. ve 12. haftalarda HBV DNA düzeylerindeki log düşüşlerinin kalıcı virolojik yanıtı etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamız sonuçlarına benzer olarak Martijn ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ülkemizden de hastaların katıldığı uluslararası bir çalışmada, 266 HBeAg(+) KHB'li hastaya 52 hafta süreyle PEG-IFN α -2b tedavisi verilip tedavi sonrası 26 hafta boyunca hastalar takip edilmiş. KVY alınan hastaların tümünde gecikmiş HBV-DNA düşüşü (tedavinin 4-32. haftaları arasında HBV-DNA'nın bazal seviyeye göre en az 2log düşmesi) varken, erken HBV-DNA düşüşü (tedavinin 0-4.haftasında HBV-DNA seviyesinde $1 \log_{10}$ 'un üzerinde azalma) gösteren hastaların hiçbirinde KVY gelişmemiş. Aynı çalışmada gecikmiş HBV-DNA düşüşü olan hastalarda erken HBV-DNA düşüşü olanlara göre HBeAg kaybı ve HBsAg kaybı daha yüksek oranda bulunmuş. HBV-DNA düzeyi geç düşüş paterni (daha önce HBV-DNA 'da düşüş olmaksızın tedavinin 32-52 haftalarında HBV-DNA seviyesinde bazal düzeye göre en az $2 \log_{10}$ azalma) gösteren veya tedavi sonrası düşüş (tedavinin 52. haftasından sonra HBV-DNA düzeylerinde bazale göre $2 \log_{10}$ azalması) olan hastalarda sırasıyla %31 ve %27 HBeAg kaybı izlenmiş (62).

Farci ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, HBeAg(-) KHB hastalarında PEG-IFN tedavisinin 12. haftasındaki HBV-DNA seviyelerindeki negatifleşmenin, KVY ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte 12. haftada HBV-DNA seviyesi 10^7 copy/mL'un üzerinde olan ya da $1 \log_{10}$ düşüş göstermeyen hastalarda bile KVY geliştiğini gözlemleyip, 12. haftadaki HBV-DNA düzeyleri ile KVY arasındaki ilişkinin yeterince güçlü olmadığını belirtmişlerdir (63).

Riberio ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada PEG-IFN, lamivudin veya adefovir tedavisi verilen hasta gruplarında HBV DNA viral kinetiğini incelemişler. PEG-IFN tedavisi alan hasta grubunda, lamivudin, adefovir tedavisi alan hasta gruplarına göre, tedavinin erken dönemlerinde HBV DNA düzeyindeki azalmanın daha düşük oranda gerçekleştiğini belirlemişlerdir. Bununla beraber PEG-IFN'ların başlangıçta ciddi antiviral etki göstermesede zamanla lamivudin ve adefovirin gösterdiği antiviral etkiye ulaştıklarını ve bunda PEG-IFN'ların immünmodülatör özelliklerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (64).

PEG-IFN'lar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkisi olan ilaçlardır. Antiviral enzimleri aktive ederek ve viral DNA sentezini inhibe ederek direkt antiviral etkili olup, klas1 histokompatibilite antijenlerinin sentezini ve T helper lenfositlerle doğal killer lenfositlerin

stimülasyonunu arttırarak HBV ile infekte hepatositlere karşı hücresele immün yanıtı uyarır (64).

PEG-IFN'lar başlangıçta ciddi antiviral etki göstermese de zamanla nükleozit-nükleotit analoglarının gösterdiği antiviral etkiye ulaşır. Bu, hızlı enfekte hücre ölümünün yani pegile-interferonun immünmodülatör özelliklerinin bir sonucudur(64).

Çalışmamızda tedavinin 12. haftasında HBV-DNA seviyesi $1\log_{10}$ 'dan daha az düşüş gösteren hastalarda KVV gelişmesi interferonların yukarıda belirttiğimiz özelliklerinden kaynaklanabilir. Bundan dolayı tedavi sürecindeki yanıtı izlerken interferonların bu özellikleri dikkate alınmalı ve virolojik yanıtı henüz oluşmayan hastalarda tedavinin erken kesilmesi konusunda çok da aceleci davranılmamalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. KHB tedavisinde tedaviyi etkileyen hasta ve virusa ait birçok faktör bulunmaktadır ve bunlar tedavi kararında önem taşımaktadır. KHB'nin PEG-IFN'lar ile tedavisinde, tedaviye yanıtın öngördürücüleri net olarak ortaya konmamış olup, her geçen gün bu konuyla ilgili yeni fikirler ortaya atılmaktadır.

2. Çalışmamızda, kliniğimizce takip edilen ve PEG-IFN tedavisi alan KHB'li hastalarda, tedavinin 4. ve 12. haftalardaki HBV DNA düzeyleri ile KVV arasındaki ilişki yeterince güçlü değildir.

3. Tedavinin 4. ve 12. haftalarında HBV-DNA düzeylerinde $1\log_{10}$ 'dan daha az seviyede azalma olan hastalarda bile, KVV gelişebilir.

4. Tedavinin 4. ve 12. haftalarında HBV-DNA düzeylerinde $1\log_{10}$ 'dan daha fazla seviyede azalma olan hastalarda, KVV gelişmeyebilir.

5. PEG-IFN tedavisi alan HBeAg(-) hastalarda KVV oranı, HBeAg(+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile yüksek izlendi.

6. PEG-IFN'lar başlangıçta ciddi antiviral etki göstermese de zamanla nükleozit-nükleotit analoglarının gösterdiği antiviral etkiye ulaşır. Bu, hızlı enfekte hücre ölümünün, yani PEG-IFN'ların immünmodülatör özelliklerinin bir sonucudur. Çalışmamızda tedavinin 12. haftasında HBV-DNA seviyesi $1\log_{10}$ 'dan daha az düşüş gösteren hastalarda KVV gelişmesi interferonların yukarıda belirttiğimiz özelliklerinden kaynaklanabilir.

7. Bundan dolayı tedavi sürecindeki yanıtı izlerken interferonların bu özellikleri dikkate alınmalı ve istenilen düzeyde virolojik yanıt henüz gerçekleşmeyen hastalarda, tedavinin erken kesilmesi konusunda çok da aceleci davranılmamalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Taşova Y, Saltoğlu N, Erbudak Ö, Aksu HSZ. Kronik hepatit B infeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998;1:46-50
2. Taşyaran M, HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit Dergisi* 2003:121-128.
3. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1997;337:1733-1745.
4. Perrillo RP: Treatment of chronic hepatitis B. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H.S *Viral hepatitis and liver disease Williams Baltimore,1991,p 616-662.*
5. Balık İ: Hepatit B Epidemiyolojisi. Kılıçturgay K(ark), *Viral Hepatit 94 1. Baskı Kitabında Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul 1994, s 91*
6. Liaw YF: Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-47
7. Chu CM, Liaw YF: Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:142-152.
8. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
9. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
10. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F: Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.

11. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.
12. Lok ASF, McMahon BJ: AASLD Practice Guidelines; Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45 (2): 507-539
13. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G: Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007; 46 (1): 160-170.
14. Divrikli D: İstanbul İlinde Çocukluk Çağında Hepatit B Seroprevalansı ve Kronik Hepatit B İnsidansı. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006. S:2
15. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
16. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD and all: Antigenetic diversity of Hepatitis B virus strains of genotyp F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 648-651.
17. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-559.
18. Blum HE: Variants of Hepatitis B, C and D viruses: Molecular biology and clinical significance. *Digestion* 1995; 56: 85-95.
19. Oketani M, Oketani K, Xiaohong C, Arima T: Low level wild-type and pre-core mutant Hepatitis B viruses and HBeAg negative reactivation of chronic Hepatitis B. *J Med Virol* 1999; 58: 332-337
20. Gitlin N: Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical Chemistry* 1997 43:8(B) 1500-1506 ,
21. David H. Nyugen, Laurie Ludgate, and Jianming Hu: Hepatitis B Virus-Cell Interactions and Pathogenesis. *J. Cell. Physiol*. 2008; 216: 289-294.

22. Akhan S: Kronik Hepatit B de Tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi. s. 23-30, 2007
23. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B Virüsünün Moleküler Virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2007 Kitabı. Viral hepatitle Savaşım Derneği Yayını. 96-107, 2007
24. Birengel S, Tekeli E: Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi s.11-22, 2007
25. Kao J: Diagnosis of Hepatitis B Virus İnfection Through Serological and Virological Markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008;2(4);553-562
26. Köksal İ: Kronikleşen Hepatitler: Hepatit B, Hepatit C, ve Hepatit D. s.4-5, 2008
27. Surakit P, Kim W, Poterucha J: Natural History of Hepatitis B Virus İnfection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc. 2007;82 (8): 967-975
28. Anna SF Lok: Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. Esteban R (Section Editor), Peter A L Bonis P (Deputy Editor), 2008,s.1-12
29. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B Journal of Hepatology 50 . 2009
30. Erden E: Kronik Hepatitlerde Histopatolojik Tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi. s. 253-262, 2007

31. Güllüoğlu G, Özlük Y, Öztürk A, Demir D, Cevikbaş U: Viral Hepatitlerin Histolojik Skorlamasında Gözlemciler Arası Uyum. Türk Patoloji Dergisi 2005. 21 (1-2): 3-7
32. Bedossa P. Hepatology 1996;24:289-293'den adapte edilmiştir.
33. Çaylan R:Kronik Hepatit B'de Tedavi Kriterleri. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara. s.35-41, 2007
34. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik Hepatit B Güncelleme Toplantısı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 10 Kasım 2008.'den alınmıştır.
35. Balık İ: İnterferonların Tedavide Kullanımları. Kılıçturgay K (editör). Viral Hepatit'98 . VHSD Yayını . 1998, s.107-118
36. Üstündağ Y: Pegile interferonlar: Gelişim, Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikleri. Güncel Gastroenteroloji Dergisi Sayı: 11/3, Eylül 2007, s.139-142
37. Leblebicioğlu H: Kronik Hepatit C'de Güncel Tedavi. Aknem Derg 2006; 20: 208-212.
38. Tahan V, Kalaycı C: Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2007 Kitabı. Viral hepatitle Savaşım Derneği Yayını. S.246-254, 2007
39. Balık İ, Tuncer G: Kronik Hepatitler. Topçu A, Söyletir G,Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre İnfeksiyonlar 1 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008, s.1189-1204
40. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği: Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu 2007'den alınmıştır.
41. Hayran M, Oktay Özdemir Ö: Bilgisayar İstatistik ve Tıp 2. baskı. 1. Hekimler Yayın Birliği 1996

42. Beth Dawson Saunders, Robert G. Trap: Basic and Clinical Biostatistics. (Prentice-Hall International Inc) Second edition 1994.
43. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–17.
44. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, *Liver Int* 2005;25(3):472-489
45. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
46. Lau GKK, Luo K-X, Paik SW, Chang WY et al: Effect of age, gender, prior anti-HBV therapy and drug exposure on sustained response in Asian patients enrolled in a large multinational study of peginterferon alfa-2a(40KD) +/- lamivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B. *Apasyl (abstract) 2005*.
47. Wilhelmus F.Leemans, Hajo J.Flink Harry L.A.Janssen,Hubert G.M.Niesters, Solko.W.Schaim¹ and Robert A.de Man: The effect pegylated interferon –alfa on the treatment of lamivudine resistant chronic HBeAg(+) hepatitis B virüs infection. *Jornal of hepatology* Received 12 july 2005.
48. Yamazhan T, Pullukçu H, Taşbakan M, Özkaya D, Yüksel E, Ulusoy S: Kronik Hepatit B virüsü Enfeksiyonlarının tedavisinde Pegile-interferonlar: 22 olgunun tedavi bitimi sonuçları. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Konuşma Özetleri ve Bildiriler Kitabı. 2008, s.215

49. Özgüneş N, Aydın Ö, Yazıcı S, Konuk SM, Sargın F, Üçışık AC, Ergen P, Doğru A, Ceylan N: Kronik Hepatit B tedavisinde pegile-interferon kullanımı. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Konuşma Özetleri ve Bildiriler Kitabı. 2008, s.189
50. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–1217
51. E Gane E, Cooksley G, Germanidis G, Lai M-Y, Farci P et al: More potent on-treatment viral suppression with lamivudine +/- peg interferon-alfa-2a(40 KD) is not associated with increased rates of sustained response: result from two large randomised trials. *Apas1* 2005
52. Piratvisuth T, Lau GKK, Chao YC, Jin R, Chataputti A, Zhang Q-B et al: Sustained response in Asian patients enrolled in two large, multinational studies of peginterferon alfa-2a(40KD) +/- lamivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B. *Apas1* 2005
53. Hajo J. Flink, M. Sc., Monika van Zonneveld, M.D., Ph. D., Bettina E. Hansen, M.S.c., Robert A de Man, M.D., Ph.D., Solko W. Schalm, M.D., Ph.d., Harry L.A. Janssen, M.D., Ph. D for the HBV 99-01 Study Group: Treatment with Peg-interferon-alfa-2b for HBeAg-positive Chronic Hepatitis B: HBsAg Loss Associated with HBV Genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303
54. Responses of our patients with chronic Hepatitis B to pegile-interferon alfa-2b treatment. Sükran Köse poster presentation 41, Hepatitis B+D. *Apas1* 2009.
55. Kaymakoglu S, Oğuz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E et al: Pegylated Interferon Alfa-2b Monotherapy and Pegylated Interferon Alfa-2b plus Lamivudine Combination Therapy for Patients with Hepatitis B Virus E Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, Aug.2007, p.3020-3022
56. M.J. ter Borg a, B.E. Hansen a,b, G. Bigot a,b, B.L. Haagmansc, H.L.A. Janssen a: ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology* 42 (2008) 160–164.

57. Piratvisuth T, Lau GKK, Chao YC, Jin R, Chataputti A, Zhang Q-B et al: Sustained response in Asian patients enrolled in two large, multinational studies of peginterferon alfa-2a(40KD) +/- lamivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B. *Apasl* 2005
58. Kau, Johannes Vermehren, Christoph Sarrazin: Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Annika. Journal of Hepatology* 49 (2008) 634–651
59. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2A (40KD) (Pegasys) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology* 2004; 40(Suppl. 1): 171A.
60. Wilhelmus F. Leemans, Hajo J. Flink Harry L.A. Janssen, Hubert G.M. Niesters, Solko W. Schalm and Robert A. de Man: The effect pegylated interferon –alfa on the treatment of lamivudine resistant chronic HBeAg(+) hepatitis B virus infection. *Jornal of hepatology* Received 12 July 2005
61. Lau GKK, Luo K-X, Paik SW, Chang WY, Piravisuth T, Yin YK, Mcloud P: Effect of age, gender, prior anti-HBV therapy and drug exposure on sustained response in asian patients enrolled in a large multinational study of peginterferon alfa-2a +/- lamivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B. *Apasl* 2005.
62. Martijn J. ter Borg, Monika van Zonneveld Stefan Zeuzem, Hakan Senturk, Ulus S. Akarca, Christopher Simon, Bettina E. Hansen, Bart L. Haagmans, Robert A. de Man, Solko W. Schalm, and Harry L.A. Janssen, for the HBV 99-01 Study Group :Patterns of Viral Decline During PEG-Interferon alpha-2b Therapy in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B:Relation to Treatment Response. *Hepatology* 2006;44:721-727.
63. P. Farci, P. Marcellin, Z-M. Lu, M. Diago, MY. Lai, G. Kittis, C. Yurdaydin, F. Zahm, F. Bonino Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver: On treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patient's

with HBeAg(-) Chronic Hepatitis B (CHB) treated With pegile-interferon alpha-2A(40KD). April 13-17, 2005, Paris, France

64. R.M. Riberio, G.Germanidis, K. A. Powers, B. Pellegrin, K. Arvanitakis, A.S.Perelson, J.M. Pawlotsky. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver: Hepatitis B viral kinetics under different approved antiviral treatment regimens in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B explain treatment antiviral mechanisms. April 13-17, 2005, Paris, France

7. ÖZET

KRONİK HEPATİT B (KHB) İNFEKSİYONUNUN PEGİLE-İTERFERON (PEGİFN) İLE TEDAVİSİNDE ERKEN VİROLOJİK YANITIN KALICI VİROLOJİK YANITA ETKİSİ

GİRİŞ

Hepatit B virüs(HBV) infeksiyonu global bir sağlık problemi olup HBV viral replikasyonu artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kronik Hepatit B (KHB)'de tedaviye yanıtı etkileyen konak ve virüse ait birçok faktör bulunmakta olup bunlar tedavi kararını verirken önem taşımaktadır. Günümüzde tedaviye yanıtın göstergeleri net olarak bilinmemekle beraber, her geçen gün bu konuyla ilgili yeni fikirler ortaya atılmaktadır. Kalıcı virolojik yanıt (KVY) üzerine etki eden faktörler net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda KHB infeksiyonu nedeniyle pegile interferon (PEG-IFN) tedavisi verilen hastalarda, erken virolojik yanıtın (EVY), KVY üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007-Agustos 2008 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümünde gerçekleştirildi. Çalışmaya son 6 aydır HBsAg(+) olup, HBeAg veya Anti-HBe(+), ALT'si normalin en az 1.5 katı yüksek olan, karaciğer biyopsisi kronik aktif hepatitle uyumlu olan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda genotip D hakimiyeti vardı. Tedavinin 4. ve 12. haftalarında erken virolojik yanıtı olanlar ile olmayan hastaların kalıcı virolojik yanıtları değerlendirilerek, erken virolojik yanıtın kalıcı virolojik yanıtla ilişkisi incelendi.

BULGULAR

21 KHB hastası 48 hafta süre ile PEG-IFN'ile tedavi edildi ve tedavi sonrası 24 hafta süresince takip edildi. Tedavinin 4. ve 12. haftasındaki ortalama HBVDNA düzeyindeki azalma (Başlangıç HBVDNA düzeyine göre) sırasıyla $1.6\log_{10}$ ve $2.2\log_{10}$ idi. KVY HBeAg(+) hastalarda %10 (1/10) ve HBeAg(-) hastalarda %54.6 (6/11)'idi.

4. ve 12. haftalarda HBV-DNA seviyesindeki azalmalar ile KVVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı. EVY alınmayan hastalarda bile KVVY gelişebildiği belirlendi.

SONUÇLAR

Sonuç olarak KHB'nin PEG-IFN ile tedavisinde EVY ile KVVY arasında kesin bir ilişki belirlenemedi.

8. ABSTRACT

THE EFFECT OF EARLY VIROLOGICAL RESPONSE ON SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B INFECTION BY PEGYLATED INTERFERON (PEG-IFN)

INTRODUCTION

Hepatitis B, is a global health problem, caused by hepatitis B virus and viral replication of HBV is associated with increased mortality and morbidity. There are many factors affecting treatment response and also treatment decision in chronic hepatitis B, relating to host and virus. Although predictors of treatment response are not known completely, new ideas are being proposed about the issue. The factors affecting sustained virological response has not identified clearly. In our study we aimed to determine the effect of early virological response on sustained virological response in patients received pegylated interferon because of chronic hepatitis B.

METHODS

This study performed at Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of Karadeniz Technical University Medical Faculty, between January 2007 and August 2008. The patients who had older than 18 years old and had HBsAg at least 6 months, had HBeAg or Anti-HBe positivity, ALT levels of 1.5 times of upper limits of normal (ULN) and liver biopsy consisted with chronic active hepatitis b were included in this study. The common genotype was genotype D in all patients. At week 4 and 12 of treatment sustained virological responses were evaluated in patients who had early virological response or not, and the association between early and sustained virological responses were investigated.

RESULTS

Twenty-one patients with chronic hepatitis B were treated with PEG-IFN for 48 weeks and followed for 24 weeks during posttreatment period. At 4 and 12 weeks of treatment, mean HBVDNA declines from baseline were $1.6\log_{10}$ and $2.2\log_{10}$ respectively. In HBeAg(+) patients, sustained virological response rate was %10 (1/10) and was %54.6 (6/11) in HBeAg(-) patients.

We did not observe significant relation between declines in HBV-DNA levels at 4 and 12 weeks of treatment and sustained virological response. Sustained virological response developed even in patients who had not early virological response was estimated in this study.

CONCLUSION

As a result in this study, there were no definite relationship between early virologic response and sustained virologic response in the treatment of chronic hepatitis B with pegylated interferon.