



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA
UZUN SÜRELİ İZLEM, TEDAVİ VE PROGNOZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET CANPOLAT

KAYSERİ-2008



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA
UZUN SÜRELİ İZLEM, TEDAVİ VE PROGNOZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET CANPOLAT

Danışman
Prof.Dr. DURAN ARSLAN

KAYSERİ 2008

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.HEPATİT	3
2.2.HEPATİT B VİRÜSÜNÜN TARİHÇESİ	4
2.3.VİRİON YAPISI.....	5
2.4.EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.4.1.Dünyada HBV İnfeksiyonu Prevalansı	7
2.4.2.Türkiye’de HBV İnfeksiyonu Prevalansı	8
2.4.3.Bulaşma Yolları.....	8
2.5.GENOM YAPISI	10
2.5.1.S Geni	11
2.5.2.C Geni.....	12
2.5.3.P Geni	12
2.5.4.X Geni	12
2.6.REPLİKASYON STRATEJİSİ.....	12

2.7.VİRAL PROTEİNLER	14
2.7.1.Yüzey Proteinleri.....	14
2.7.2.Kor proteinleri	16
2.7.3.P Proteini	16
2.7.4.X Proteini.	16
2.8.DUYARLILIK VE DİRENÇLİLİK DURUMU	17
2.9.HBV MUTANTLARI.....	17
2.9.1.Yüzey Mutantları.....	17
2.9.2.Prekor Mutantları	18
2.9.3.Kor Mutantları.....	18
2.9.4.X mutantları.....	18
2.10.İMMÜNPAATOGENEZ.....	19
2.11.PATOGENEZ.	21
2.12.KLİNİK BULGULAR..	24
2.13.TANI	25
2.14.TEDAVİ.....	29
2.14.1.İnterferonlar.....	29
2.14.2.Lamuvidin (3- thiacydine).....	33
2.14.3.Lamuvidin + İnterferon Tedavisi.....	34
2.14.4.Diğer Tedavi Yaklaşımları	35
2.15.HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA ve KONTROL	36
3.GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	40
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA	68
6.SONUÇLAR	82
7.KAYNAKLAR	84
EKLER.....	94
TEZ ONAY SAYFASI.....	101

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince en iyi şekilde yetişmemde emeği geçen, desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden azami olarak faydalanmamı sağlayan başta tez hocam Prof. Dr. Duran ARSLAN olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU'na ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine,

Patolojik değerlendirmelerdeki özel yardımlarından dolayı başta Doç. Dr. Işın SOYUER olmak üzere tüm Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Virolojik değerlendirmelerdeki özel yardımlarından dolayı başta Doç. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU olmak üzere tüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki özel yardımlarından dolayı başta Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI olmak üzere tüm Biyoistatistik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Katkılarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca verdiğim tüm kararlarımda bana güvenen, saygı duyan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük payı olan anneme, babama, kardeşlerime,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Dilek Günay CANPOLAT ve oğlum Ahmet Ayberk CANPOLAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet CANPOLAT

Kayseri, 2008

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Asetil Amino Transferaz
Anti-HAV IgG	: Hepatit A Virüs IgG Antikoru
Anti-HAV IgM	: Hepatit A Virüs IgM Antikoru
Anti-HBc IgG	: Hepatit B Virüs Kor IgG Antikoru
Anti-HBc IgM	: Hepatit B Virüs Kor IgM Antikoru
Anti-HBe	: Hepatit B Virüs e Antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B Virüs Yüzey Antikoru
Anti-HCV	: Hepatit C Virüs Antikoru
Anti-HDV	: Hepatit D Virüs Antikoru
cccDNA	: Kovalent Kaplı Dairesel DNA
CD4+; T4; Th	: T helper
CD8+; T8; Tc, Ts	: T supressör / sitotoksik
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DR	: Direct Repeats
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ENH	: Enhancer (Güçlendirici)
GGT	: Gamaglutamiltransferaz
GRE	: Glucocorticoid Responsive Element
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBcAg	: Hepatit B Kor Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBIG	: Hepatit B İmmünglobulin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV	: Hepatit B Virüsü
HBV DNA	: Hepatit B Virüs DNA
HBxAg	: Hepatit B x Antijeni
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HCV RNA	: Hepatit C Virüs RNA
HDV	: Hepatit D Virüsü
HEV	: Hepatit E Virüsü
HFV	: Hepatit F Virüsü
HGV	: Hepatit G Virüsü
HGV RNA	: Hepatit G Virüs RNA
HIV	: Human İmmun deficiency Virüs
IFN	: İnterferon
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
LAM	: Lamuvidin
LHBs	: Hepatit B Kılıfının Büyük Proteini
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MHBs	: Hepatit B Kılıfının Orta Proteini
mRNA	: Mesajcı RNA
NK	: Doğal Katil Hücresi
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi (Open Reading Frame)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	: Protrombin Zamamı
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Revers Transkriptaz
SENV	: SEN Virüsü
SHBs	: Hepatit B Kılıfının Küçük Proteini
TLMV	: TTV Benzeri Mini Virüs
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TTV	: Transfüzyon Transmitted Virüs
USG	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1 : Modifiye HAI derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlama.....	24
Tablo 2.2 : HBV enfeksiyonunda biyokimyasal, virolojik ve serolojik bulgular	27
Tablo 4.1 : Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımı	45
Tablo 4.2 : Hastaların başvuru yakınmaları.	46
Tablo 4.3 :Tüm hastaların muhtemel bulaş yolları	47
Tablo 4.4 : Tüm hastaların risk faktörleri.....	47
Tablo 4.5 : Tüm hastaların fizik muayene bulguları	48
Tablo 4.6 : Ailede HbsAg pozitif birey sayıları	48
Tablo 4.7 : Çalışma gruplarının ALT değerleri	51
Tablo 4.8 : Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.9 : Gruplar arası ALT değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.10 : Çalışma gruplarının HBeAg sonuçları.....	56
Tablo 4.11 : Gruplardaki hastaların takip süresince HBV DNA düzeyleri.....	58
Tablo 4.12 : Çalışma gruplarının HAI'i – Kronisitesi (evre).....	60
Tablo 4.13 : Hastalarımızda izlenen ilaç yan etkileri.....	60
Tablo 4.14 : Gruplardaki hastaların tedavi yanıtları	61
Tablo 4.15 : Hasta gruplarının serokonversiyon oranları.....	62
Tablo 4.16 : Hasta gruplarının biyokimyasal yanıt oranları.....	62
Tablo 4.17 : Hasta gruplarının HBV DNA kayıp oranları	63
Tablo 4.18 : Hasta gruplarının tam yanıt oranları.	63
Tablo 4.19 : Hasta gruplarının tedaviye yanıt ve nüks zamanları	64
Tablo 4.20 : Tedaviye tam yanıtı etkileyen faktörler	65
Tablo 4.21 : Bulaş yolu ve tedaviye tam yanıt arasındaki ilişki	66
Tablo 4.22 : Hastalarımızdaki komplikasyonlar ve ekstrahepatik bulgular.....	66
Ek Tablo 1 : Grup I'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri	94
Ek Tablo 2 : Grup II'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.....	95
Ek Tablo 3 : Grup III'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.....	96
Ek Tablo 4 : Grup IV'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri	97
Ek Tablo 5 : Grup V'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.....	98
Ek Tablo 6 : Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların karaciğer biyopsi sonuçları.....	99

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1 : Hepatit B virüsünün 3 farklı partikülü	6
Şekil 2.2 : Dünyada HBsAg prevalansı	7
Şekil.2.3 : Hepatit B genomunun yapısı	11
Şekil.2.4 : Virüsün konak DNA'sını kullanarak kendi DNA'sını sentezlemesi	14
Şekil.2.5 : HBV infeksiyonunun doğal seyri	28
Şekil.2.6 : Kronik HBV infeksiyonunun seyri	28
Şekil.4.1 : Hastaların yıllara göre başvuru sayıları.....	46
Şekil.4.2 : Aylara göre hasta gruplarında gözlenen HBeAg kaybı.....	55
Şekil.4.3 : Aylara göre hasta gruplarında gözlenen HBV DNA kaybı ...	59

ÖZET

Amaç: Kronik Hepatit B infeksiyonu tanısı ile tedavisiz en az beş yıl veya tedavi verildikten sonra en az iki yıl süreyle izlenmiş olan hastaların aldıkları tedavi, tedaviye yanıtları, tedaviye yanıtta etkili olan faktörler ve hastalığın komplikasyonları yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışmaya alınan toplam 89 hasta; hepatit B taşıyıcısı, kronik B hepatitli interferon tedavisi alanlar, kronik B hepatitli lamuvidin tedavisi alanlar, kronik B hepatitli interferon ve lamuvidin tedavisi alanlar, kronik B hepatitli tedavi almayanlar olarak 5 guruba ayrıldı.

Tüm hastalara ait demografik veriler, hastalık süresi, başvuru, biyopsi öncesi, tedavi öncesi, izlemin veya tedavinin 3, 6, 9, 12, 18, 24. aylar, daha uzun süre takip edilenlerde ise 36, 48, 60. aylar ve izlem veya tedavi sonrası ALT değerleri ve HBV belirleyicileri, başlangıç HAI skoru, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt durumları ve hastalığa ait komplikasyonlar kayıt edildi.

Bulgular: Tam viral klirens oranı % 6.7 idi. Tam yanıt oranı IFN grubunda % 53.8, LAM grubunda %39.3, IFN+LAM grubunda %29.4 idi. IFN, LAM, IFN-LAM grupları arasında tedaviye en yüksek yanıt oranı IFN grubundaydı ancak istatistiksel fark oluşturmuyordu ($p>0.05$).

Yaş ve cinsiyet ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu. Tedavi öncesi ALT değerleri tedaviye tam yanıt veren olgularda daha yüksekti. Başvuru anında HBV DNA düzeyi ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel ilişki vardı ($p<0.05$). Başlangıç HAI skoru ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ($p>0.05$).

Beş yıllık izlem sonucu 1 hastada anksiyete bozukluğu, 1 hastada cinsel isteksizlik, 1 hastada hepatik yetmezlik, 1 hastada pseudotrombositopeni, 1 hastada özefagus varisi izlendi.

Sonuç: Kronik HBV enfeksiyonuna ait komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda seyrek olarak görülür. Tedavi için uygun seçilmiş olgularda IFN, LAM ve bu iki ilacın kombinasyonu kullanılabilir. Tüm tedavi seçeneklerine rağmen hastaların yaklaşık yarısında tedaviye tam yanıt elde edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Çocuk, İzlem, Tedavi, Prognoz.

LONG TERM FOLLOW –UP, TREATMENT AND PROGNOSIS OF CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS IN CHILDHOOD

ABSTRACT

Aim: In this study we aimed to retrospectively evaluate the patients, in terms of the treatment applied to them, their responses to the treatment, the factors effective on the response to the treatment and of the complications of the disease, who were followed up at least five years after they were diagnosed to have chronic hepatitis B infection or at least two years after they were medically treated.

Material and method: A total of 89 patients included in the study were divided into five groups; those carrying hepatitis B virus, those receiving interferon treatments for chronic hepatitis B, those having the treatment of lamivudine for chronic hepatitis B and those with chronic hepatitis B but not receiving any medical treatment for this disease.

The demographic data of all the patients, the duration of the disease, the values of ALT, HBV, and the scores of HAI at the time of diagnosis and at the 3rd, 6th, 9th, 12th, 18th, 24th months of the therapy, and finally the values of ALT, HBV at the 36th, 48th, 60th months for the long follow - up patients, their response to the therapy, and the complications associated with the disease were recorded.

Findings: The rate of full viral clearance was 6.7%. The full response rate was 53.8 % in IFN group, 39.3% in LAM group, and 29.4% in IFN+ LAM group. Among groups IFN, LAM and IFN-LAM, group IFN had the highest response rate to the treatment, but there was no statistical difference ($p>0.05$).

There was no statistical relationship between the age and the gender and the response to the treatment. The values of ALT prior to the treatment were higher in the patients who had full response to the treatment. There was a statistical relationship between HBV DNA level at the time of application and the response to the treatment ($p < 0.05$). There was not any statistical relationship between the HAI score at the time of application and the response to the treatment ($p > 0.05$).

After five year follow- up, it was found that one patient had anxiety disorder, one patient sexual reluctance, one patient hepatic failure, one patient psodotrombositopeni and one patient esophageal varices.

Conclusion: Complications associated with chronic HBV infection are rarely seen in childhood age group. IFN, LAM and the combination of these two drugs can be used in patients who are found suitable for the treatment. Despite many treatment choices, approximately only half of the patients give full response to the treatment.

Key words: Chronic Hepatitis B, Child, Follow-up, Treatment, Prognosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer hastalıklarına sebep olan faktörler arasında viral hepatitler oluşturdukları hastalık ve sonuçları açısından gerek ülkemiz gerekse dünya ülkeleri açısından günümüzde büyük öneme sahiptir (1-3).

Son yıllarda moleküler biyolojideki gelişmeler sonrasında hepatit virüsleri hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuştur.

Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların ciddiyeti açısından HBV, HCV ve HDV ayrı bir öneme sahiptir. Bu virüslerin oluşturduğu infeksiyon asemptomatik infeksiyondan hepatosellüler karsinomaya kadar ilerleyebilmektedir. Hepatit B virüs infeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir (2,4).

Hepatit B virüs infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından 2000'li yıllarda bile halen tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada 2 milyar insanın HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin taşıyıcı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV infeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre Avrupa'da her yıl yaklaşık 1 milyon insan HBV ile infekte olmakta, bunların 90.000'i kronikleşmekte, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etiolojisinde halen ilk sırada yer almaktadır.

Türkiye’de HbsAg prevalansı % 4-10, anti-HBs prevalansı % 20,6-52,3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik ülkeler grubuna girmektedir (4).

Kronik hepatit B infeksiyonu, HBsAg’nin serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olması veya HBsAg’nin pozitif olup anti-HBc Ig M’nin negatif olması olarak tanımlanmıştır. Kronik infeksiyon gelişme riski yaş ile ters orantılıdır, infant ve yenidoğan döneminde % 90’a varan oranlarda kronikleşme olmaktadır. Bir ile beş yaş arasında kronik infeksiyon gelişme oranı % 25-50 iken erişkin ve gençlerde kronikleşme oranı % 6-10 arasındadır. Kronik hepatit B infeksiyonlu kişilerde siroz ve primer hepatosellüler karsinom gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Bu hastalıkların gelişme riski, kronik infeksiyonunu taşıyan hastaların yaş dağılımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Erişkin ve genç kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda uzun süreli izlemde siroz veya hepatosellüler karsinom gelişme oranı %15 iken çocuk ve bebeklerde bu oran % 25’dir. Kronik hepatit B’nin iyileşmesi ile hepatosellüler karsinoma riski azalmıştır. Konakçının HIV, diabet ve böbrek yetmezliği gibi başka kronik hastalığı olması hepatitin kronikleşme riskini artırmaktadır (5).

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemlerin yanı sıra karaciğer biyopsisi ile konur.

Çocuklarda kronik HBV infeksiyonunda tedavi seçenekleri günümüzde esas olarak interferon alfa (IFN) , Lamuvidin (LAM) ve IFN+LAM kombinasyonudur. Hangi hastaya, hangi tedavinin uygulanacağı, tedaviye yanıt açısından pozitif ve negatif belirleyicilerin neler olduğu, bir tedaviye yanıtsız kalan hastada hangi alternatif tedavinin uygulanabileceği konuları halen çözüm beklemektedir (6). Bu çalışmada:

- 1) Hepatit B infeksiyonu açısından risk faktörlerini ve bulaş yollarını değerlendirmek.
- 2) Çocuklarda yaş, cinsiyet, başlangıç ALT düzeyi, başlangıç HBV DNA düzeyi, karaciğer histolojik aktivite indeksi, uygulanan ilaç ile tedaviye yanıt arasında ilişki olup olmadığını araştırmak.
- 3) Hastaların sistematik bir şekilde gözden geçirilerek muhtemel sekonder problemlerin önceden tespiti ve gerekli koruyucu tedbirlerin alınması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT

Karaciğer parankiminde inflamasyonla seyreden hastalık tablosuna hepatit denilmektedir. Hepatit nedeni virüsler, toksinler, kimyasal maddeler, otoimmün olaylar yada bakteriler olabilir.

Klinikte görülen hepatitlerin büyük çoğunluğu virüslere bağlıdır. Hepatotropik virüsler primer olarak hepatositleri infekte ederler. Pek çoğu tanımlanmıştır. Önceleri Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit D Virüsü (HDV) ve non-A non-B hepatiti diye tanımlama yapılırken; daha sonradan non-A non-B olarak tanımlanan grupta Hepatit C Virüsü (HCV) ve Hepatit E Virüsü (HEV) tanımlanmıştır. HCV ve HEV'i takiben yeni virüsler izole edilmiştir; Hepatit F Virüsü (HFV), Hepatit G/GB Virüsü (HGV), Transfusion Transmitted Virüs (TTV) ile TTV varyantları SANBAN, YANBAN virüsleri ve TTV benzeri mini virüs (TLMV), en son olarak da SEN virüs (SENV) izole edilmiştir (3-5).

Viral hepatitler genellikle akut, kendi kendine düzelen bir hastalık olarak görülür. Daha az olarak ise; devam eden ya da tekrar eden hasar, diffüz skar, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen kronik inflamasyona neden olur. Ancak epidemiyolojileri, karaciğer hasarının spektrumu ve kronikleşme insidansı patojene göre değişir. Özellikle HBV, HCV ve HDV kronik hepatit oluşturarak siroz ve HCC'a neden olmaları ile diğer hepatit virüslerinden ayrılırlar (7).

Karaciğerde birincil olarak nekroz ve inflamasyon oluşturan hepatit (hepatotrop) virüsleri akut hepatit tablosu yaparlar ve dört klinik evresi (inkübasyon, prodromal, ikterik ve iyileşme) ve her evrede de değişik bulguları vardır.

Genelde hepatitlerde klinik bulgu ve belirtiler spesifik değildir ancak laboratuvar bulguları ayırt etmede yardımcıdır. Laboratuvar bulgularından biyokimyasal parametreler hepatitin tanımlanmasında serolojik belirteçler ise etiyolojik ajanın tespit edilmesinde de önem arz etmektedir (8-10).

Hepatotropik virüsler dışında; Epstein Barr Virüs, Sarı Humma Virüsü, Citomegalo Virüs, Herpes Simpleks Virüs (HSV), Entero Virüsler, Kızamıkçık, Adeno Virüs, Kızamık, İnfluenza ve Parvovirüs B19'unda hepatite neden olabileceği bilinmektedir. Ancak bu virüslerle oluşan hepatit primer özellikte değildir, klinikte görülen tablonun yalnızca bir ögesini oluştururlar (11).

Ayrıca Neisseria gonorrhoea, Leptospira gibi bakteriyal nedenler, Candida albicans gibi bazı mantar infeksiyonları, Toxoplasma gondi gibi paraziter ajanlarda hepatit nedeni olabilirler. Mikrobiyal etkenler dışında; travma, Reye sendromu, bazı ilaçlara bağlı kimyasal toksisite, damar tıkanıklığı, galaktozemi ve alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi v.b. gibi metabolik hastalıklar da hepatite neden olabilirler (11).

2.2. HEPATİTİN TARİHÇESİ

Viral hepatit insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olup, Hipokrat epidemik bir sarılıktan bahsetmiştir. Tıbbi kayıtlara ilk olarak M.Ö. V. yüzyılda girmiştir. İlk sarılık salgını Napoleon'un Mısır seferinde görülmüştür. Virchow 1865'te ilk olarak kataral ikter diye tanımlamıştır. 1883'te çiçek aşılması sırasında hepatitlerin kan yolu ile salgın oluşturdukları rapor edilmiştir. 1887'de Weil; sarılık enfeksiyöz olabilir derken, 1942'de Vogt; etkenin virüs olabileceğini düşünmüştür. MacCallum ise 1947 yılında epidemik hepatit için 'hepatit A', serum hepatiti için 'hepatit B' terimlerini kullanmıştır (4,12-16).

Blumberg ve arkadaşlarının (17) 1965 yılında Avustralya antijenini bulmasıyla önemli bir adım atılmıştır. Kurugman ve arkadaşları (18) tarafından 1967 yılında viral hepatitin klinik, epidemiyolojik ve immunolojik açıdan iki ayrı tipi olduğu belirtilmiştir. 1970 yılına gelindiğinde ise Dane (19) elektron mikroskopunda Avustralya antijeni serumu ile reaksiyona giren ve kendi adıyla anılan viral partikülleri göstermiştir. Dane partiküllerinin aslında HBV olduğu, bir yüzey antijeni bulunduğu (HBsAg) ve bir de çekirdek antijeni içerdiği gösterilmiştir.

1971'de Krugman HBsAg pozitif serumların aşı olabileceğini göstermiştir. 1972'de 'e antijeni' tanımlanırken, 1976'da HBV infeksiyonunda interferon tedavisinin olumlu sonuçları bildirmiş, 1979'da HBV DNA'sı çoğaltılarak nükleotid dizisi çıkarılmıştır. Sonraki yıllarda virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılmıştır (20).

Özellikle son yıllardaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılarda kullanılmaya başlanmıştır (21-23).

2.3. VİRİON YAPISI

Hepatit B virüsü (HBV) hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı, kısmen çift ve kısmen tek sarmallı, genomik yapısı 3200 nükleotidden oluşan bir DNA virüsüdür.

Virüs ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Bunun dışında 3 farklı yüzey antijeni taşıyan lipid yapılı zarf yer alır.

HBV bir DNA virüsü olmasına karşı Revers Transkriptaz (RT) enzimini kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda infeksiyon oluşturan tek tür HBV' dir. 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır.

HBV infekte ettiği hücrelerde birden fazla partikül oluşturması nedeniyle de farklıdır. İnfekte ettiği kişilerin serumlarının kısmen saflaştırılmış preparatları elektron mikroskop da incelendiğinde, büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikleri bakımından 3 farklı tipte partiküle rastlanmıştır (5, 24):

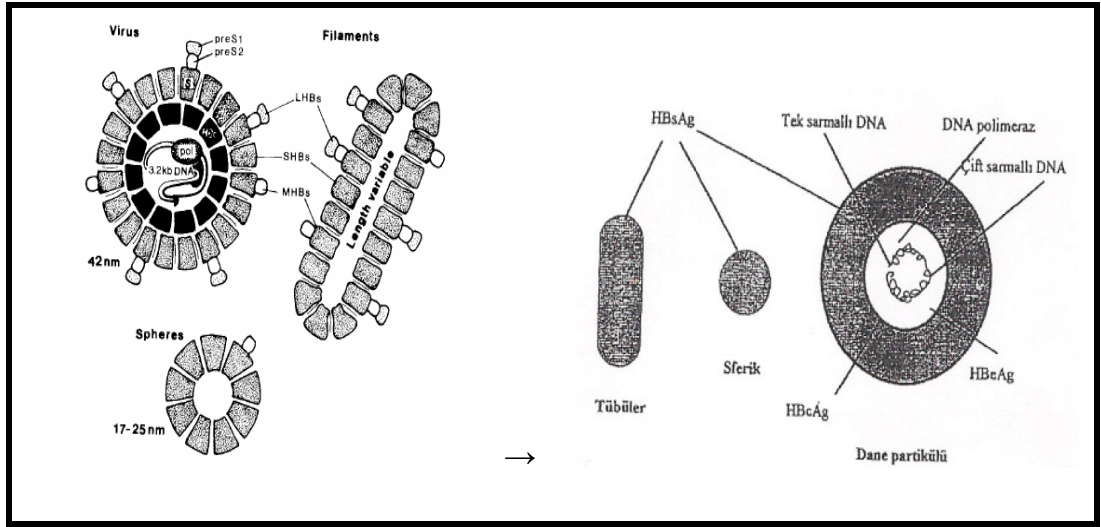
1-Dane partikülleri: Yaklaşık 42 nm (42-47nm) çapında, infektif özellikte, tam bir virion formunda ve küresel şekildedir.

2-Küresel (sferik) partiküller: Yaklaşık 22 nm (16-25 nm) çapında, içinde nükleik asit içermeyen ve infektif özelliği olmayan partiküllerdir.

3-Tübüler partiküller: Yaklaşık 22 nm çapında, 50-500 nm uzunluğunda, nükleik asit içermeyen, infektif özelliği olmayan ve replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumlarında bulunan partiküllerdir.

Her üç partikül de infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) adı verilen ortak yüzey antijenine sahip immunojenik partiküllerdir (Şekil 2.1). Anti HBs antikorları ile reaksiyon verirler.

Dane partikülünün dış yüzeyi yaklaşık 7-8 nm genişlikte bir kılıf ile kaplıdır. Bu zarf, yüzey antijen proteini, glikoprotein ve hücrel lipitleri içerir. Virionun iç bölümü 27-28 nm çapında elektron yoğun küresel nükleokapsit içerir. C protein nükleokapsitin temel yapı proteinidir (24-26).



Şekil 2.1. Hepatit B virüsünün 3 farklı partikülü (13, 45).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Tek önemli rezervuarı insan olan hepatit B virüsü tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bugün için dünyada 500 milyondan fazla Türkiye’ de ise 4 milyon insanın HBV’yi taşıdığı tahmin edilmektedir (25).

HBV’ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %10’ unun kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Her yıl taşıyıcıların yaklaşık %2’sinde HBsAg’ nin spontan olarak kaybolduğu gösterilmiştir. Taşıyıcılarda HCC gelişme riski sağlıklı popülasyona oranla yaklaşık 200 kat daha yüksektir (25-27).

Hepatit B virüsü; kronik hepatite, siroza ve HCC’ye yol açarak her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır (25).

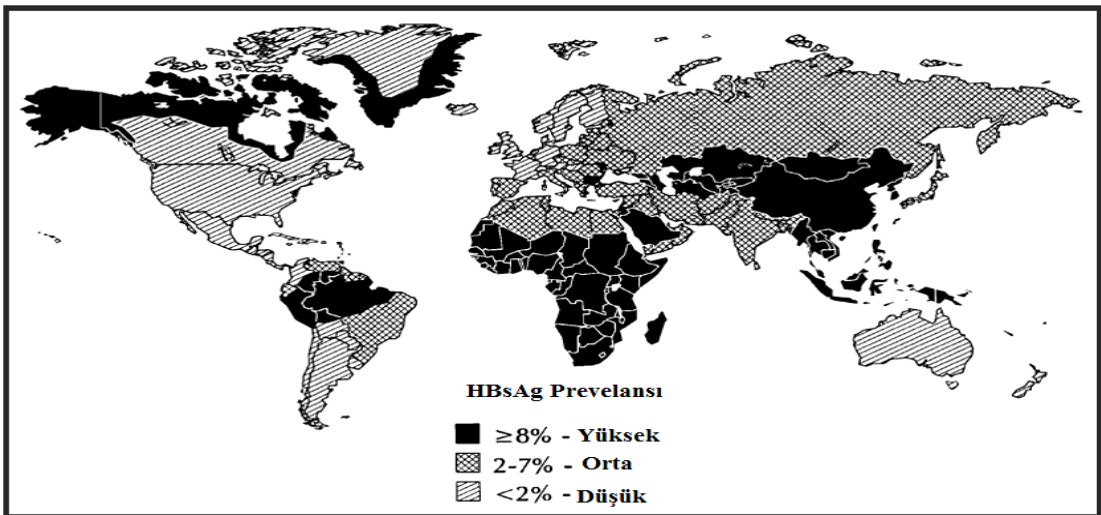
2.4.1. Dünyada HBV İnfeksiyonu Prevalansı:

Tüm dünyada akut ve kronik HBV infeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyanın farklı bölgelerinde HBV infeksiyonun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve Anti-Hbs pozitiflik oranları, infeksiyonun alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

Düşük endemisite gösteren bölgelerde HBV taşıyıcılığı prevalansı %2' nin altında olup erişkinler açısından infeksiyonla karşılaşma oranı %20' yi geçmez. Cinsel temas en önemli bulaşma yoludur. Düşük endemisite profili; Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir (13,28).

Orta endemisite gösteren bölgelerde HBV taşıyıcılığı prevalansı %2-8 arasındadır. Erişkinlerde infeksiyonla karşılaşma oranı %20-60 arasındadır. En sık horizontal bulaş görülmekle birlikte diğer bulaşma yolları da infeksiyonun yayılmasında rol alır. Orta endemisite profili; Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Ortadoğu' da izlenmektedir (28).

Yüksek endemisite bölgelerinde vertikal ve horizontal yolla bulaşma sıktır. Bu bölgelerde toplumun %8'inden fazlası HBV ile infektidir. Bu bölgelerdeki erişkinlerin %70'inden fazlası daha önce geçirilmiş infeksiyon kanıtı taşırlar. Yüksek endemisite profili; Afrika, Güneydoğu Asya, Çin ve Pasifik Adalarında görülmektedir (27,28). Şekil 2.2'de Dünyada HBsAg prevalansı gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Dünyada HBsAg prevalansı (13).

2.4.2. Türkiye’de HBV İnfeksiyonu Prevalansı:

Türkiye’deki HBsAg seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu değerler orta derecede endemik bölgede olduğumuzu ve yurdumuzda yaklaşık 4-6 milyon civarında taşıyıcı olduğunu gösterir. Bununla birlikte bazı bölgelerimizde çocuklarda %13'lere varan kronik infeksiyon ile yüksek endemik bölge, bazı bölgelerimiz ise %8'nin altında kronik HBV infeksiyon oranıyla düşük-orta endemik bölgeler arasında kabul edilebilir.(3, 25, 27).

Türkiyede hastaneye başvuran akut viral hepatitli çocukların %1.3-30'undan HBV sorumludur (erişkinlerde %30-85). Aynı zamanda ülkemizde hepatit nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Hepatit B oranı %1.3-24 arasında olup Hepatit A dan sonra ikinci sırada gelmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda %2-12 arasında HBsAg pozitifliği çocuklarda tespit edilmiştir. Türkiye’de HBsAg seroprevalansı erişkinlerde bölgelere göre değişiklik göstermek üzere %3.9-12.5 arasında değişmektedir. Çocuklardaki oranlar erişkinlere göre daha düşüktür ve sıklıkla 10 yaş altında %5 in altında olup %0.48-13 arasında saptanmıştır. İnfeksiyon seroprevalansı (anti HBc IgG pozitifliği) ise daha yüksek olup erişkinlerde seropozitiflik normal popülasyona göre 1.5-2 kat daha yüksektir. Çocuklarda ise infeksiyon seroprevalansı %6.1-9.6 arasında saptanmıştır (25).

2.4.3. Bulaşma Yolları:

HBV infeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir. Hepatit B virüsünün bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların da önemi yoktur, çünkü fekal-oral yol ile bulaşmaz. Oral yol ile ancak hasarlanmış oral mukozaya kan veya kan ürünlerinin temas etmesi ile bulaşma olabilir. HBV’ nin 4 ana bulaşma paterni vardır: İnfekte kan yada vücut sıvıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, infekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) yolu ile bulaşır (5, 25).

Perkutan Bulaşma: Virüsün perkutan inokülasyonu; hemodiyaliz, dövme, akupunktur, i.v. alınan uyuşturucuların ortak enjektörle kullanımı ve cerrahi araçlar ile olmaktadır. Bütünlüğü bozulmuş deri ve göz de perkutan bulaşma da rol alır. Ayrıca kan ile bulaşmaya bağlı olarak diş fırçaları, biberonlar, oyuncaklar, tıraş

bıçakları, kaşık-çatal, havlu, yapay solunum aygıtları, endoskoplar ve laboratuvar aletleri perkutan geçişte rolü olduğu bilinen araçlardır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (3,4,25). Kan ürünleri dışında tükürük, idrar, semen, feçes, ter, gözyaşı, sinovyal sıvılar, vaginal salgılar, kordon kanı ve beyin omurilik sıvısında da virüs varlığı (HBsAg, HBV DNA) tespit edilmiştir. Semen ve tükürük kandakine göre 1000 kez daha az virion içermesine rağmen yine de enfeksiyöz dozda hepatit B virüsü içerdiğinden bulaşmada önemlidir. Hepatit B'nin "e" antijeni (HBeAg) negatif kanla bulaşık iğne batması sonrası HBV bulaşma riski %5 iken HBeAg pozitif olduğunda risk 4 kat daha artıp %20'yi bulmaktadır (5, 25).

Horizontal Bulaşma: Parenteral, cinsel yada perinatal bir temas olmamasına rağmen hepatit B virüsü bulaşmasına horizontal bulaşma adı verilir. Horizontal bulaşmada aile içi taşıyıcılık önemli bir rol alır. Hepatit B taşıyıcılarının buldukları ortamlarda ailenin diğer fertlerine, oyun arkadaşlarına, cinsellik içermeyen yakın temas ile HBV'yi bulaştırdıkları görülmüştür. Çevreye yayılan virüsün deri ve mukoza bütünlüğünün bozulmasıyla inoküle olduğu düşünülmektedir. Horizontal geçiş, yaşam koşullarının kötü, sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca bulaşma yoludur (5, 25).

Cinsel Temasla Bulaşma: HBV' nin başlıca bulaşma yollarından birisidir. Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar. HBV enfeksiyonu riski; başka bir veneryal enfeksiyonun varlığında 2-3 kat daha artar. Bu yol özellikle HBV' nin orta ve yüksek endemik olduğu bölgelerdeki başlıca bulaşma yoludur (3, 4, 25).

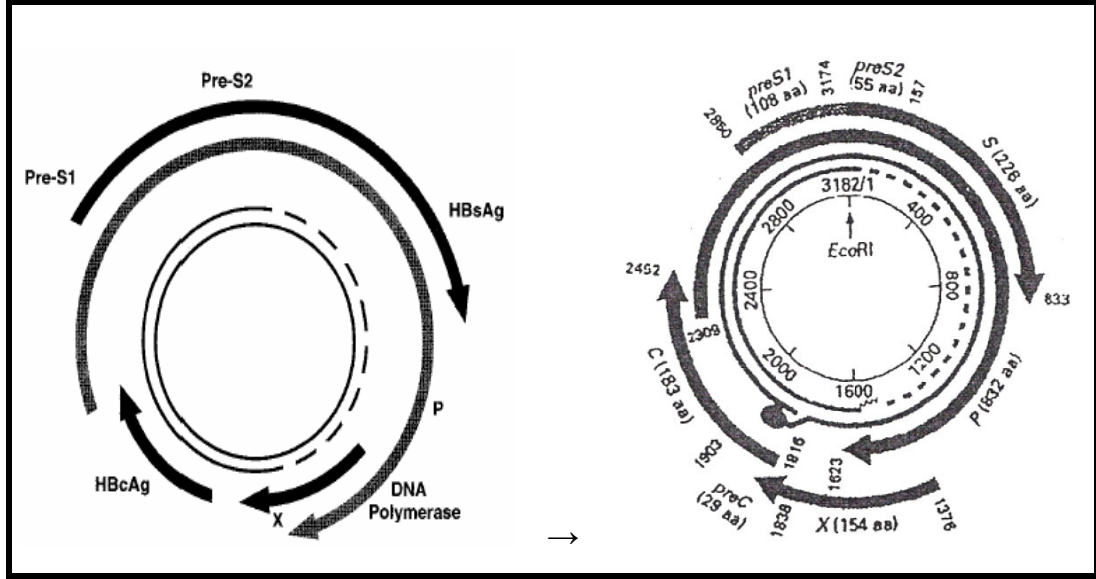
Perinatal Bulaşma: Anneden bebeğe HBV enfeksiyonunun bulaşması sıklıkla anne taşıyıcı olduğunda görülür. Annenin gebeliğinin son trimestrinde veya postpartum erken dönemde geçirdiği HBV enfeksiyonu da daha az bir ihtimalle bebeği infekte edebilir. Perinatal bulaş iki açıdan önemlidir: Birincisi; bulaşma doğum sırasında olduğundan aşı veya hepatit B immünglobulin (HBİG) ile önlenemez olmasıdır. İkincisi ise; kronikleşmenin %90 gibi çok yüksek oranda olmasıdır. HBV gebelik boyunca, travay veya doğum sırasında anneden bebeğe bulaşabilir. İntrauterin bulaşma nadirdir. Anneden bebeğe HBV'nin bulaşmasının,

travayda veya doğum sırasında amnion sıvısının veya plasenta yırtıklarından sızan anne kanının yutulması ile olduğu kabul edilmektedir. Bebeklerin yaklaşık %5'i intrauterin dönemde ve yaklaşık %95'i doğumda infekte olurlar. Sezaryen ile doğumun infeksiyon riskini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır (3, 4, 25). HBV anne sütünde sekrete edilse de düşük konsantrasyonda bulunur ve bebekte infeksiyona yol açmaz. Ancak annenin meme başlarında çatlak varsa emzirme sırasında bebek çok az bir olasılıkla infekte olabilir. Doğumdan hemen sonra aktif ve pasif immünizasyon uygulanması aynı zamanda perinatal bulaşma riskini ortadan kaldırır. HBV ile infekte (HBsAg pozitif) anneden doğan bebeklerde perinatal HBV infeksiyon riski annenin HBeAg pozitifliğine bağlıdır. HBsAg pozitif, HBeAg negatif annelerin bebeklerinde infeksiyon oranı %20' nin altındadır. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif bir anneden doğan bebeğin infekte olma oranı %70-90'ını bulur. Bunların %90'ı kronikleşir. HBV taşıyıcısı annelerin çocukları perinatal dönemde infekte olmasalar bile yaşamlarının ilk 5 yılı içerisinde horizontal yolla bulaşabilecek HBV infeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar (3, 28, 29).

2.5. GENOM YAPISI

Hepatotrop bir DNA virüsü olan HBV, 3200 bazlık genomu ile DNA virüsleri içinde bilinen en küçük genoma sahiptir ve sadece insanlarda infeksiyon oluşturur. Kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA molekülüdür ve değişken uzunlukta tek sarmallı bir bölge içerir. Genom iki DNA sarmalı içerir: Uzun (L veya negatif) sarmal, tam uzunluktadır, yani 3200 nükleotid taşır. Kısa (S veya pozitif) sarmal, 1800-2700 arası nükleotid taşır (13, 30, 31). Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup, bu sarmal S, C, P, X kısaltmaları ile gösterilen 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine "open reading frame" (ORF) sahiptir. Bunlar 4 farklı geni temsil eder. Hepatit B genomunun yapısı Şekil.2.3'de gösterilmiştir. ORF'lerin uyarılması başlatıcı (=promoter) ve güçlendirici (=enhancer) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre-C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonu yaklaşık 5 kat kadar artıran bir elamanın (GRE: glucocorticoid responsive element) varlığı da tanımlanmıştır (5, 30-32).

Uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C geni kapsid proteinlerini, X geni X proteinini ve P geni de DNA polimerazi kodlamaktadır. Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzere üç bölge bulunmakta, farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır. Bu nedenle 4 adet ORF'ye sahip olmasına rağmen HBV tarafından yedi değişik polipeptid üretilmektedir (13, 31).



Şekil.2.3. Hepatit B genomunun yapısı (13, 30).

2.5.1. S Geni:

Üç farklı başlangıç koduna sahip olduğu için, Pre-S1, Pre-S2 ve S olarak üç farklı bölgeye ayrılır. Bu üç bölgeden özellikle Pre-S1 bölgesi 21-47 aminoasitler arasında hepatosit reseptörüne bağlanma alanına sahiptir. Bütün hepadnavirüslerde bu bölge virion partiküllerinin bir araya gelmesi, salınımı ve sonraki süreçte hepatosit reseptörüne bağlanması sırasında anahtar rol alır. Pre-S2 bölgesi, 133-139 aminoasitler arasında bağlanma alanına sahiptir. Pre-S2'nin ürünleri virüs-konak hücre bağlanmasında rol alarak HBV'nin karaciğer hücresine tutunmasında etkili olmaktadır. HBV'nin "a" determinantı major HBsAg'nin içerisinde yer alan 24 aminoasitlik bir kısımdır, tüm HBV alt tiplerinde bulunur. Bu bölgeye karşı oluşan antikorlar bilinen tüm alt tiplere karşı immünite sağlar. Diğer alt tip determinatları (d, y, w, r, x, g) ise daha çok epidemiyolojik öneme sahiptir (31-34).

2.5.2. C Geni:

İki farklı başlangıç bölgesi olduğu için, Pre-C ve C olarak iki bölgeye ayrılır. Bu gen üzerindeki okuma işlemi Pre-C' den başlarsa oluşan P25 polipeptidi öncelikle endoplazmik retikulumda parçalanıp daha sonrada C terminal bölgesinin modifikasyona uğraması sonucu HBeAg oluşur. Okuma C bölgesinde başlarsa P23 polipeptidi sitoplazmada kalıp modifiye olması ile hepatit B' nin çekirdek antijeni (HBcAg) oluşur. HBcAg genellikle nükleer yerleşimlidir, ancak aktif hastalık döneminde veya viral replikasyonun çok yüksek olduğu zamanlarda sitoplazmada diffüz bir yayılım gösterir (31-34).

2.5.3. P Geni:

ORF' lerin en uzunudur. P geni X ve C genleri ile kısmen, S geni ile tamamen çakışır. Sonuç olarak uzun sarmal 1,5 defa okunmaktadır. Bu özellik nedeniyle HBV, bilinen en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virüsüdür. P geni DNA polimerazı şifreler, replikasyon RNA aracılığı ile olduğundan DNA polimeraz bir reverse-transkriptaz fonksiyonu da görür (31-34).

2.5.4. X Geni:

En küçük gen bölgesidir. HBxAg'yi kodlar. HBxAg hepatositlerde geçici bir süre tespit edilebilmektedir. X proteininin transaktivasyon işlevi olduğu düşünülmektedir (31-34).

2.6. REPLİKASYON STRATEJİSİ

Replikasyon işlemi başlıca karaciğerde olur. DNA replikasyonu bir RNA kalıbı aracılığı ile revers transkripsiyonla olur. Viral replikasyon stoplazmada gerçekleşir ve (-) iplikcik RNA aracılığıyla, (+) iplikcik (-) iplikcikten sentezlenir. Replikasyonun ilk aşamasında HBV hepatosite tutunmalı ve hücre içine girebilmelidir. Virüsün karaciğer hücrelerine tropizmi vardır. Bu tropizm bazı viral faktörlerce düzenlenir. HBV'nin hücreye tutunmasında fibronektin, transferin reseptörü, apolipoprotein H, polimerize insan albümini, pre S2 glikan, HBV bağlayan faktör gibi tanımlanmış maddelerin yanı sıra, S proteinine özgü endonexin II ve siyaloglikoprotein gibi maddelerin de önemi vardır. Bununla birlikte HBV'nin hepatosit yüzeyine tutunmasında L ve M proteinlerinin çok önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Pre-S1 ürünü olan L proteini, karaciğer plazma membranına ve

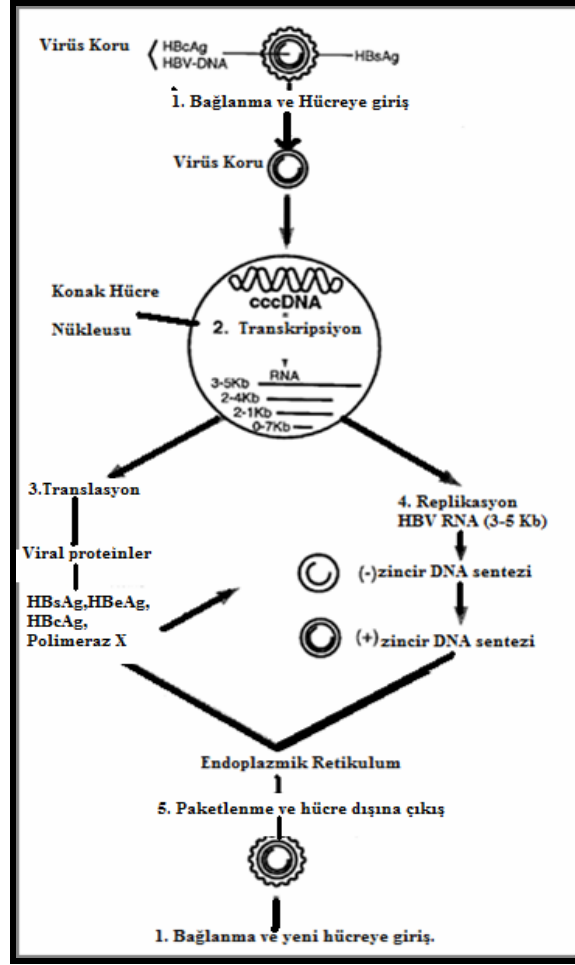
mononükleer hücelere bağlanabilir. Pre-S2 ürünü olan M proteininde karaciğere spesifik tutunma alanları vardır. Tutunma sonucu gelişecek penetrasyondan reseptör bağımlı endositoz yolunun etkili olduğu sanılmaktadır (25, 34-36).

Hücre içine girdikten sonra genom viriondan ayrılır. Tek kalan virion DNA'sı ve nükleokapsid nükleusa geçerler. Bu sırada; pozitif sarmal endojen DNA polimeraz tarafından tamir edilir ve negatif sarmal açıklığın onarımı ile tümüyle kapanır. Bu süreç sonunda hepatosit nükleusunda saptanabilen, tümüyle çift sarmallı süper kıvrımlı bir HBV DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) meydana gelir (34-36). Oluşan bu DNA molekülü, konak hücre RNA polimerazının katalizlediği viral RNA yapımında kalıp vazifesi görür. Bu işlem sonunda 3' terminalleri aynı üç farklı HBV RNA üretilir. C geninden gelen sinyalle değişik görevler üstlenmek üzere farklılaşırlar. Bunları bir kısmı HBeAg, bir kısmı HBcAg, bir kısmı viral polimerazın sentezi için gerekli mRNA olma görevi üstlenirken, bir kısmı da kor partiküllerinin içine yerleşip pregeno rolünü üstlenir. Replikasyon sırasında HBV'nın konak genomuna integrasyonu görülmez. HBV ile infekte bazı kişilerin serumunda nadir olarak HBcAg'nin varlığı gösterilmiş olsa da, bu antijen replikasyon sırasında konak hücre çekirdeğinde sıklıkla tespit edilebilmektedir. Kalıp olarak cccDNA'dan 4 tip mRNA sentezlenir. Bunlar:

- 3.5 kb mRNA: En uzun parçadır. Genom replikasyonunda preC/C (precore/core) ve polimeraz(pol) proteinlerinin sentezlenmesinde kullanılır.
- 2.4 kb mRNA: Pre-S1, pre-S2 ve S proteinlerinin sentezinde kullanılır.
- 2.1 kb mRNA: Pre-S2 ve S protein sentezinde kullanılır.
- 0.7 kb mRNA: X proteinlerini sentezler.

Tüm bu olayların sonucunda oluşan kısmen çift sarmal DNA, kor partikülüyle birlikte HBsAg ve konak hücre membranına ait lipid içeren materyalle kaplanmış olarak hücreden çıkarlar (13, 25, 34).

HBV replikasyonu sırasında sitoplazmada yeni sentezlenen viral DNA'ların bir kısmı çekirdeğe taşınarak orada sürekli cccDNA havuzu oluşturulmasını sağlar. Pre-S1'in hücre içinde birikmesinin HBsAg sekresyonunu ve HBsAg'nin de cccDNA formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Böylece HBV replikasyonu negatif feedback yoluyla kontrol edilmektedir (34-36). Virüsün konak DNA'sını kullanarak kendi DNA'sını sentezlemesi Şekil.2.4'de gösterilmiştir (13).



Şekil.2.4. Virüsün konak DNA'sını kullanarak kendi DNA'sını sentezlemesi (13).

2.7. VİRAL PROTEİNLER

Viral proteinler kendi aralarında 4'e ayrılır. Bunlar sırasıyla kılıf (yüzey) proteinleri, kor proteinleri, P proteini ve X proteini.

2.7.1. Yüzey Proteinleri:

Pre-S/S geninin ürünleri olup HBV'nin yüzey proteinini oluşturur. Kodlanan kılıf bölgesince 3 ayrı yapıda sentezlenen proteinler aminoasit sayısına göre L (large), M (middle), S (small) olarak ayrılır. Hem dane partiküllerinin yüzeyinde hem de infekte hastaların karaciğer ve serumlarında saptanır. Yüzey proteinlerinin başlıca iki işlevi vardır, hücreye tutunmada önemlidir ve bazı antijenik yapılarına karşı gelişen antikorlar infeksiyonu önleyici niteliktedir. Bu üç farklı konfigüratif yapının farklı görevleri vardır (24, 34-36).

L Tipi: Okuma işlemi gen üzerindeki ilk kodondan başlarsa pre-S1 + pre-S2 + S bölgelerinin tümü okunarak kılıfın büyük proteini (L protein: LHBS)

sentezlenir. Hepatositlere tutunmada ve kor partiküllerinin kılıflaşmasında görevlidir. Devamlı fakat düşük düzeyde LHBs üretimi, semptomatik HBsAg taşıyıcılarında görülür ve uzun dönemde gelişen buzlu cam hücre oluşumuna ve HCC gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (34-36).

M Tipi: Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başlarsa bu kez pre-S2 + S bölgelerinin ürünü olan orta protein (M protein: MHBs) sentezlenir. L ve M proteinleri enfeksiyonun erken döneminde ortaya çıkmakta ve bunlara karşı gelişen antikorların gösterilmesi iyileşmenin habercisi olarak alınmaktadır. Pre-S2 glikan aracılığı ile HBV'nin hepatosite bağlanmasını sağlar ve HBV'nin hücre içine absorpsiyonunda görev alır. HBV'ü M proteini üzerindeki bölgeden mannoz bağlayan protein (MBP) aracılığı ile hepatosite bağlanır. MBP, doğal immünitede yeri olan kalsiyuma bağımlı bir lektindir. MBP, opsonin gibi fonksiyon görür. Son yıllarda kronik viral hepatit B gelişiminde MBP gen mutasyonunun rolü olabileceği düşünülmektedir. Buna göre 52. kodon mutasyonu, MBP'nin opsonin gibi fonksiyon görmesini engeller ve fagositer hücre uptake'inde bozukluk meydana gelir. Bu durumda hepatositlerin virüsle bağlanması artar ve sonuçta karaciğerin infektif yükü fazlalır (34-36).

S Tipi: Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise küçük protein (S proteini: SHBs) sentezlenir. HBsAg'nin büyük kısmını oluşturan SHBs kılıfın major proteini olarak kabul edilir ve B lenfositleri için epitopik bölgeye sahiptir. S proteinleri her üç partikül tipinde de predominant olarak bulunur. SHBs'yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre en az 5 antijenik determinant saptanmıştır. Bütün subtiplerinde ortak olarak yer alan gruba özgül "a" determinanı; 124-147. aminoasitler arasında yer alır. Aşı veya doğal enfeksiyon sonrası oluşan anti-HBs'lerin büyük bir kısmını bağlama özelliğine sahiptir. HBsAg farklı veya benzer subtiplerle oluşan reenfeksiyonlardan korunmanın "a" determinantına karşı gelişen cevap ile olduğu düşünülmektedir. HBsAg'nin diğer iki determinanı d/y ve w/r'dir. Her ikisinde SHBs içinde yer alır. Ancak w antijeni heterojenite gösterir. Buna göre 4 farklı "w" subtipi saptanmıştır. Bunlar adw, ard, ayw, ayr'dir. Son çalışmalarda 9 değişik HBsAg subtipi (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrg+ ve adrg-) tanımlanmıştır. Ayrıca "x" ve "g" gibi ek determinantların varlığı da gösterilmiştir (34-36). Bunlar epidemiyolojik çalışmalarda önemlidir.

2.7.2. Kor proteinleri:

HBV genomunun C geninde bir ORF bulunmasına rağmen gen üzerinde okuma işleminin başladığı iki farklı kodon (nükleotid 1816 ve nükleotid 1903) yer alır. Bu nedenle pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılan C geni, antijenik özellikleri farklı iki değişik protein (HBeAg ve HBcAg) sentezleme yeteneğine sahiptir.

HBe Proteini: Nükleotid 1816 ve 1903 arasında yer alan Pre-C bölgesinden başlayan okuma sonucu oluşur . HBc proteinine çok benzer yapıdadır. İmmün yanıtın asıl hedefi olan HBc üzerindeki immün baskının azalması, virüsün yaşamının uzamasında HBe'nin varlığı önemlidir. Yüksek viremiye sahip HBV taşıyıcılarında immün yanıtın zayıf kaldığı ve bu hastalarda hemen daima HBeAg pozitifliği bulunmuştur. Ancak yapılan çalışmalar sonunda viral replikasyon için HBeAg' nin varlığının şart olmadığı görülmüştür (33, 34).

HBc Proteini: C gen bölgesince sentezlenir. HBe ve HBs' den daha immünojeniktir. Genelde intranükleer yerleşimlidir. Viral replikasyon fazla olursa sitoplazmaya çıkar. Serumda serbest halde bulunmaz, kanda dane partikülünün içinde bulunur. Bu yüzden HBcAg' nin serolojik tanısı mümkün değildir (33, 34).

2.7.3. P Proteini:

P geni, HBV genomunun yaklaşık $\frac{3}{4}$ ünü kaplayan en uzun genidir. Bu genin ürünü olan P proteini çok işlevlidir. Aminoterminal parçası, DNA negatif sarmal sentezini başlatacak olan terminal proteini oluşturur. Santral parça, DNA pozitif sarmal için DNA' ya bağımlı polimerazı oluşturur. Terminal parça ise, RNase H' yı oluşturur (32, 34).

2.7.4. X Proteini:

X geni, HBV genomunda 1376 ile 1838. nükleotidler arasında yer alan en küçük gen bölgesidir. Bu genin ürünü olan HBxAg, 154 aminoasitten meydana gelmiş, 16 kDa molekül ağırlığında küçük bazik bir proteindir. Viral hücrel genleri transkript etme özelliği olan küçük sitoplazmik proteinlerdir.

X proteini normal P53 (tümör supresör gen ürünü) işlevini bozar. Bunu da HBV' de gelişen karsinomlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (32, 34). X sekansına ait sentetik peptitler, hasta serumlarında anti-HBx antikörlerinin saptanmasında

kullanılmış ve bu belirtecin hepatocellüler karsinomanın (HCC)'nin erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (34).

2.8. DUYARLILIK VE DİRENÇLİLİK DURUMU

HBV serum içinde 30-32°C' de saklandığında 6 ay süre ile ve -20°C' de ise 15 yıl infektivitesini kaybetmemektedir. Virüs yoğun değilse infektivite eter ve asitte (pH 2.4) altı saatte, 98°C'de bir saatte, 60°C'de 10 saatte kaybolmaktadır. HBsAg %2.5 sodyum hipokloritte üç dakikada antijenitesini ve infektivitesini kaybetmektedir. Serumdaki virüs iki dakika kaynatılınca, otoklavda 121°C'de 15 dakikada, 160°C kuru sıcak havada bir saatte infektivitesini kaybeder. Son yapılan çalışmalarda HBV'nun 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %0.1-0.2 glutaraldehid, %70 izopropilalkol, %80 etil alkol, pozisidin (pH 2.9)'de iki dakikada inaktive olduğu gösterilmiştir. HBsAg içeren kan, plazma ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole ışınlarla tutulmasının infektivite ve antijenik yapı üzerine etkisi yoktur (5, 24, 25, 35).

2.9. HBV MUTANTLARI

HBV infeksiyonu, yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. Replikasyon ilaçlar yada immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV, yaşam siklüsü sırasında pregenomik RNA' dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Revers transkriptaz enziminin ilk okuma safhasında bazen hatalar oluşur. Ardından, nükleotid yerleşiminde yanlışlık meydana gelir ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde mutasyonlar oluşur. Replikasyon hızı arttıkça hata oranı da artar ve böylece mutant virüslerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Oluşan bu mutasyonlar genomun farklı yerlerinde gelişebilir ve önemli klinik gidiş ve tedavi sorununa yol açarlar (34, 37, 38).

2.9.1. Yüzey Mutantları:

Pre-S bölgesi HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenite izlenen bölgesidir. Hepatit B taşıyıcılarından elde edilen serumlarda bu bölgede nokta mutasyonları, delesyonlar ve pre-S geni içerisinde rekombinasyonlar tanımlanmıştır. Yüzey mutantları bağışıklama ile yakından ilgilidir. Bu bölgenin asıl mutasyonları

“a” determinantıdır. Anti-a antikorları HBV'nin hepatositlere bağlanmasını engellediğinden gerek aşı, gerek geçirilmiş infeksiyon sonrası koruyuculuğun gelişimini engellerler (38, 39). S bölgesi mutantları farklı problemlere neden olurlar.

Pre-S1 bölge mutantları: T ve B lenfositlerinin tanınma bölgelerini bozup virüsün eliminasyonunu engeller.

Pre-S2 bölge mutantları: Defektif HBV varyantına neden olur. Bu ise kronik ve fulminan hepatit ile ilgilidir. Neden olduğu diğer olaylar,

- Karaciğer transplantı yapılmış hastalarda reinfeksiyona neden olur.
- Aşıya dirençli suşların oluşumunu sağlar.
- Alışılmışın dışında serolojik profillerin görülmesine neden olur (32, 38, 39).

2.9.2. Prekor Mutantları:

Bu bölge mutasyonları, kronikleşme ve fulminant hepatit ile ilgilidir. Prekor mutasyonlar viral replikasyonu etkilemez aksine replikasyon yeteneğine sahip HBeAg negatif mutantların oluşumuna neden olur. HBeAg konağın HBV'ye karşı verilen cevabın kontrolünde etkilidir. Sonuç olarak serumda HBeAg yokluğu, hepatosit yüzeyinde bulunan HBcAg' ye karşı wild tip HBV infeksiyonlarından daha şiddetli bir immünolojik saldırı ortaya çıkar ve hepatoselüler hasar daha fazla olur (32, 39, 40).

2.9.3. Kor Mutantları:

Bölge mutasyonları, T ve B hücre immün yanıtında bozulmalara neden olur. Özellikle T helper epitopunda ortaya çıkan mutasyonlar, virüsün cluster of differentiation (CD) CD4+ T hücre cevabından kaçmasını sağlar. Bazı kor mutasyonlarının fulminan tablo ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (34, 38, 39).

2.9.4. X mutantları:

HCC' lilerde, talasemililerde, diyaliz hastalarında, serolojik yanıtların ortaya çıkmadığı hepatitlerde X bölgesine ait mutasyonlar tespit edilmiştir. HBV' ye ait serolojik bulgusu olmayan, ancak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA'nın saptanabildiği fulminan hepatitlerde X mutasyonları tespit edilmiştir (12, 32, 34, 39).

2.10. İMMÜNPAATOGENEZ

HBV infeksiyonu değişik süre ve şiddette nekroinflamatuvar karaciğer hasarına neden olan çok değişken bir klinik spektrum gösterir. Virüsün gösterdiği bu spektrum içerisinde; akut, kronik ve fulminant infeksiyon, kronik infeksiyonun uzaması ile siroz gelişimi ve yıllar içerisinde HCC oluşumu görülebilir. Kronikleşme olmasına rağmen aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin bozulmadığı “Sağlam Taşıyıcı” denilen başka bir klinik tablo da görülebilir (34, 40).

Virüs hepatosite girdikten sonra HBV infeksiyonu, bazı immunolojik belirteçlerin belirlediği, birbirini izleyen 4 evrede gelişir ve sonlanır (26, 40).

Evre I ve II replikatif faz olarak bilinir.

Evre I : İmmüntolerans ile karakterize olup HBsAg(+), Anti-Hbs(-), HBV DNA(güçlü pozitif), Anti-HBc (+), HBeAg (+), Anti-Hbe (-), AST ve ALT normal veya normale çok yakındır. Yetişkinde evre I semptomsuz inkübasyon dönemine uyar ve birkaç hafta sürer. Hızlı virüs replikasyonu var olup oluşan immüntolerans nedeni ile histolojik incelemede karaciğer hücre hasarı hafif derecede veya yoktur. Çocuklarda kronik HBV infeksiyonu genelde bu evrededir. İmmüntolerans dönemi neonatal infeksiyonda yıllarca uzayabilir.

Evre II : Aktif semptomatik hepatit (İmmun temizleme) ile karakterize olup HbsAg (+), Anti-HBs (-), HBV DNA (azalmış pozitif), Anti-HBc(+), HBeAg(+), Anti-HBe(-), AST ve ALT belirgin yükselmiştir. İmmun sistemin aktive olmasıyla viral klirens tetiklenir ve karaciğerde gelişen nekroinflamatuvar hasara bağlı olarak hastalığın klinik tablosu ortaya çıkar. Akut hastalıkta hepatit belirteçleri pozitif olup enzimler yüksektir. Histolojik incelemede orta veya ağır patoloji saptanmaktadır. Kronik hastalarda bu evre yıllarca sürebilir kendiliğinden HBsAg kaybı %10-20/yıl, siroz gelişimi %2-5/yıl, karaciğer kanseri gelişimi %2-5/yılda görülür. Bu evrede hastaların %15-25’inde siroz ve karaciğer kanseri ile erken ölüm gerçekleşmektedir.

Evre III ve IV integratif karakter taşır.

Evre III : Virüsle infekte hücrelerin temizlenmesi (konak immun yanıtının gelişmesi) ile karakterize olup, HBsAg(+), Anti-Hbs (-), HBV DNA(+/-), Anti-HBc (+), HBeAg(-), Anti-HBe(+), AST ve ALT normal veya normale çok yakındır. Bu evrede virüsle infekte karaciğer hücreleri giderek temizlenir ve viral replikasyon durdurulur. Bu evrede S geni konak hepatosit genomuna entegre olmuşsa HBsAg(+) olmaya devam eder. İnaktif taşıyıcılık evresi denilen bu evrede delta süper

infeksiyonu ve karaciğer kanseri gelişme riski nedeni ile böyle hastaların izlenmesi gerekir.

Evre IV : Virüsün temizlenmesi ve immünitinin tam oluşması ile karakterize olup, HBsAg(-), Anti-Hbs(+), HBV DNA(-), Anti-HBc (+), HBeAg(-), Anti-HBe(+), AST ve ALT normaldir. Bu evre tam şifadır.

Kronik HBV infeksiyonunda evre III'den sonra reaktivasyon evresi gözlenebilir. Bu evrede HBeAg(-) olmasına rağmen karaciğer enzimleri ve HBV DNA yüksek düzeydedir. Bu evreye HBeAg negatif kronik B hepatiti denir .

HBV infeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogeneizde genel olarak immün kökenli sürecin etkili olduğu düşünülmektedir.

Virüs antijenlerine karşı gelişen spesifik immün yanıt hem viral klirensten hem de hastalığın kliniğinden sorumludur. Konak açısından bakıldığında immün yanıt, tolere edilebilir karaciğer parankim hasarı karşılığında viral klirensin sağlanması yönünde olmaktadır. Virüs açısından ise; etkisiz bir immün yanıt oluşturulması, bu yapılamazsa immün yanıtın şaşırtılması, immün yanıtın kaçmak şeklinde olmaktadır (32). Patogeneizde oluşan immün yanıtın humoral ve hücresele komponentleri ve bunların etkileri vardır. Oluşan immün yanıtın komponentlerinden olan virüs yüzey antijenlerine karşı gelişen humoral yanıt dolaşımdaki virüs partiküllerinin klirensini sağlar. Nükleokapsid ve polimeraz antijenlerine karşı gelişen hücresele immün yanıt ise; infekte hücrelerin eliminasyonunu sağlar (34, 36, 41).

İnterferon-alfa, -beta, -gama, Tümör Nekroz Faktör (TNF)-alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarlar. İnfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerce (CTL) ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine, hem de süre gelen karaciğer hasarına katkıda bulunur. CTL hem küratif (antiviral) hem de destrüktif (patogenetik) potansiyeli ile HBV infeksiyonu patogenezinde başrolü oynamaktadır.

Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonu izlenen kişilerde, virüs polimeraz, kor ve yüzey antijenleri de dahil olmak üzere bir çok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MCH sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ CTL'leri rol oynamaktadır. Akut infeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskın

olmakta ve interlökin-2 ve interferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan temizlenmesi hemde infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması, bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır (40-42)

Kronik HBV enfeksiyonu durumunda ise periferik CTL yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik B hepatiti izlenen kişilerde interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta buna bağlı olarak da virüsün CTL'lerin etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık sözkonusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşı kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (42-45).

HBV enfeksiyonlarını konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışık mekanizmaların aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk döneminde gerçekleşir. Virüs replikasyonundaki baskılanma T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın infekte kişilerde viral replikasyonun baskılanmasındaki önemini ve virüse karşı immün yanıtındaki rolünü göstermektedir (46-47)

Sonuç olarak virüsün hepatosit üzerindeki etkisinin ne olacağı, tam iyileşmenin mi yoksa kronikleşmenin mi olacağı konağın "majör histocompatibility complex" (MHC) moleküllerince sunulan HBV peptidleri ile konağın spesifik T hücre reseptör yanıtı arasındaki uyuma bağlıdır. Eğer uyum tam olarak gerçekleşir ise; yeterli tanıma ve aktivasyon gerçekleşir. Bunun sonucu olarak infekte olmuş tüm hücreler tahrip edilir ve en sonunda viral replikasyon sona erer. HBsAg' ye karşı oluşan antikolar hepatositlerin yeniden infekte olmasını engeller ve sonuçta immün yanıtın tamamlanması viral temizlenme ile son bulur (34, 45, 47).

2.11. PATOGENEZ

Viral hepatit karaciğerde hücreyi ölüme götüren hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize panlobüler bir hastalıktır. Karaciğer dokusunda bunun sonucu nekroz ve hasar ile bunlara karşı gelişen reaktif iltihap vardır (46, 47).

Biyopside erken dönemde sinüzoidal d seyici hücrelerde proliferasyon, fokal hepatosellüler nekroz vardır. Lobüler değişiklikler en fazla perivenüler bölgededir. Hepatositlerde intrasellüler  dem sonucu hidropik değişiklikler olur ve ileri dönemlerde balon dejenerasyon gelişince irreversibl hale gelir, en çok da sentralob ler bölgede lokalize olur. Hücre nekrozunda ise sitoplazma koyu boyanır ve yoğun bir görünüm alır ve bu hücrelere asidofil (Councilman) cisimler denilir.

Fokal nekrozlar akut viral hepatitlerde en sık rastlanan nekroz tipidir. Nekroz alanında hepatosit yerine lenfosit ve makrofajdan oluşan hücre birikimi vardır. Zamanla bu bölgede pigmentle yüklü makrofajlar birikir. Multinükleer  ekirdekli hücreler de görülür.

Hepatosit nekrozu alanlarında inflamasyon yaygın olarak görülür. Ağır olgularda yaygın nekroz alanları da görülür. Vasküler yapıları birbirine bağlayan bant şeklindeki köprüleşme nekrozları portal-portal veya sentral-sentral ven arasında olabilir. Özellikle yaşlılarda görülen sentral-sentral ya da sentral-portal köprüleşme nekrozları hastalığın kronikleşeceğini gösteren bulgulardandır. Kronik hepatitler 1990'lı yıllara kadar kronik persistan, kronik aktif ve lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, bu tarihten itibaren etyolojiye yönelik olarak sınıflandırılmaktadır. Tanıya histolojik parametrelere dayanan histolojik aktivite indeksi veya skorlama ilave edilir (46-48).

Kronik hepatit B'de en çarpıcı mikroskobik bulgulardan biri de artık kullanılmayan ismi piecemeal (güve yeniği) olan interface nekrozlardır ve lenfositlerden zengindir. Nekroz  vresindeki hepatositlerde hidropik dejenerasyon görülürken etrafındaki T lenfositler hem rozet oluşturur hem de hepatosit sitoplazmasına girip hücre ölümüne neden olur. Portal bağ dokusu içinde hepatosit bulunması piecemeal nekrozunu gösterir. Köprüleşme nekrozlarında ise lob llerdeki vasküler yapılar birbirine bağlanır. Portal-portal köprüleşme nekrozları piecemeal nekrozunun bir tipi kabul edilir. Portal-sentral ve sentral-sentral köprüleşme nekrozları ise, mikrosirkülasyonu bozarak portal ve sistemik dolaşım arasında şantların oluşmasına neden olur. Portal inflamasyon da lenfosit ve makrofajlardan zengindir ancak arada sayıca az plazma hücreleri ve eozinofiller bulunur. Safra kanalı epitel hücrelerinde değişiklik ve safra kanalı kaybı da görülebilir. Safra kanal proliferasyonu veya safra kanal kaybı olgunun siroza ilerleyeceğini gösteren bir bulgudur (46-48).

Kronik B hepatitinde buzlu cam görünümü karakteristiktir. Normal hepatositlerden daha büyük olan bu hücreler ince granüllü sitoplazmalı, eozinofilik ve üniform görünümündedir. Buzlu cam görünümü sitoplazmanın tümünü veya bir kısmını tutabilir. Kronik B hepatitinde buzlu cam hücreleri dışındaki diğer hücreler de pleomorfizm gösterir. Bu bulgu tek başına B hepatitini akla getirmelidir. Kor antijenin birikimi ile oluşan kumlu nükleus görünümü de kronik B hepatiti için karakteristiktir. Periportal ve periseptal yerleşimli displastik hücre grupları kronik hepatit B’de sık görülür.

Kronik viral hepatitlerde oluşan klinik, serolojik ve morfolojik tablonun anlaşılmasında, karaciğer şekil ve yapısı ile ilişkili fonksiyonel durumun bilinmesi önemlidir. Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biyopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğerin histolojik incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir.

Karaciğer biyopsisi histolojik incelenmesi önceleri kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit olarak sınıflandırılırken, 1981 yılında Knodell ve arkadaşları (46) nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosunu oluşturmuşlar ancak bunun da yeterli olmaması üzerine bugün yaygın olarak kullanılan İshak ve arkadaşların (47) 1995 yılında sundukları Modifiye HAI derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlama tablosu (Tablo 2.1) geliştirilmiştir.

Alınan biyopsi materyalleri boyama yapıldıktan sonra yapılan incelemelerde, bu skorlama sistemindeki esaslar göz önüne alınıp puanlama yapılır. Sonuçta çıkan değerler toplam; 1-3 arası minimal, 4-8 arası hafif, 9-12 arası orta, 13-18 arası ağır olarak kabul edilir (48). Raporda hepatik aktivitenin derecesi belirtilip, puanlaması yazılır. Örneğin, Kronik hepatit B, orta aktiviteli, hepatik aktivite indeksi 10/18 şeklinde yazılır. Klinikte fibröz derecesi önemlidir. Fibrozis ise tamamen ayrı bir değerlendirmeye tabi tutulur. Toplam 6 puan üzerinden puanlama yapılır. Raporda fibrozis eğer varsa derecesi ile birlikte belirtilir. Örneğin, fibrozis mevcut, fibrozis evresi 2/6 şeklinde belirtilir. Evreleme için kullanılan skor sistemi hastalığın süresiyle ilgilidir (46-48).

Tablo 2.1. Modifiye HAİ derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlama (47).

İnterface Hepatit	Konfluent Nekroz	Lobüler Aktivite [Fokal (spoty) Litik Lezyon]	Portal İnflamasyon	Fibrozis	Skor
Yok	Yok	Fokal inflamasyon yok	Yok	Yok	0
Hafif (fakat az sayıda portal alan)	Fokal konfluent nekroz	10 luk objektifte 1 odak yada daha az	Hafif, bütün yada kimi portal alanlar	Bazı portal alanlarda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	1
Hafif/orta (fakat çok sayıda portal alan)	Kimi alanlarda zon 3 nekrozu	10 luk objektifte 2-4 odak	Orta, bütün yada kimi portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme +/- kısa fibroz septa	2
Orta (alanların %50'sinden azından fakat devamlı)	Çoğu alanlarda zon 3 nekrozu	10 luk objektifte 5-10 odak	Orta, belirgin, bütün portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme + nadir P-P köprüleşme	3
Ağır (alanların %50'sinden fazlasının çevresinde)	Zon 3 nekrozu + az sayıda (P-S) köprüleşme	10 luk objektifte 10 odaktan fazla	Belirgin, bütün portal alanlar	Portal alanların çoğunda fibroz genişleme + sık P-P ve P-S köprüleşme	4
	Zon 3 nekrozu + çok sayıda (P-S) köprüleşme			Şiddetli köprüleşme (P-P ve P-S) ile birlikte nadir nodül (inkomplet siroz)	5
	Panasiner yada multiasiner nekroz			Siroz	6

2.12. KLİNİK BULGULAR

Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10'unda kronikleşme söz konusudur. Serumda altı aydan fazla HBsAg saptandığında kronik enfeksiyon düşünülmelidir. Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder. Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur. Kronik hepatit çoğunlukla sessiz seyreden bir hastalıktır ve genellikle tesadüfen HBsAg pozitif bulunduğu orta derecede transaminaz yüksekliği de varsa tanısı konabilir. Karaciğer hasarından bağımsız semptomlar vardır. Kronik HBV enfeksiyonunda yorgunluk en önemli semptomdur. Bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları da görülebilir. Klinik bulgu olarak sarılık, spider nevüs, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş

karaciğer görülebilir. Laboratuvar testlerinde AST, ALT ve gamaglobulin orta derecede yüksektir. Transaminaz yüksekliği hastalığın ciddiyeti açısından bir fikir verebilir. Ciddi bir hastalık yoksa bilirubin ve albumin normaldir (25- 27, 40, 41).

Kronik HBV'de görülen başlıca klinik tablolar; kronik asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomdur.

Kronik Asemptomatik Taşıyıcılık: HBsAg' nin 6 aydan fazla pozitif kaldığı klinik bulguların olmadığı hastalardır. Tedavi verilmez. Hastaların her yıl %1-2' sinde kendiliğinden AntiHBs pozitifliği görülür. Bu hastalar mutlaka takip edilmelidir. Altı ayda bir transaminaz ve HBV serolojik tetkikleri kontrol edilmelidir. Yılda bir kez de USG ve alfa-fetoprotein bakılmalıdır (12, 25, 26).

Kronik Hepatit: Çabuk yorulma, halsizlik, dolgunluk hissi, yan ağrısı iştahsızlık mevcuttur. Sarılık, kaşıntı, karın şişliği, hepatosplenomegali olabilir. Serum aminotransferaz değerleri hafiften 5-10 misline kadar artabilir. Kronik HBV'de poliarteritis nodosa, membranöz glomerülonefrit, papüler akrodermatit ve mukokütanöz vaskülit gibi sendromlar da görülebilir (12, 25, 26).

2.13. TANI

HBV enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikörlerin serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Akut ve kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin ortaya çıkış ve kayboluş zamanları şekil 2.5 ve şekil 2.6'da gösterilmiştir. HBV' de replikasyonun göstergesi HBeAg ve HBV DNA' dır. Replikasyonun devam ettiği kronik HBV' de HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifdir. Virüs replike olmadığı zamanlarda aminotransferazlar, HBeAg ve HBV DNA negatifleşirken, anti-HBe pozitif olabilir. HBV enfeksiyonunda serolojik bulgular tablo 2.2'de gösterilmiştir.

HBcAg: Hepatit B enfeksiyonunda oluşan ilk antijen hepatit B kor antijenidir. Bu antijen, infekte karaciğer hücresi içinde kaldığı ve erken dönemde spesifik antikoru ile birleştiği için kan testinde belirlenemez (49-52).

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni olup inkübasyon döneminde oluşur. HBsAg, serum ALT (alanin aminotransferaz) düzeyinde artış görülmeden yaklaşık 2 ay önce serumda saptanabilir düzeye ulaşır. Akut hepatitte HBsAg 2-6 ay içinde kaybolur. HBsAg üç aydan fazla süre pozitif bulunursa kronik hepatit B gelişeceğine işaret eder ve eğer altı aydan fazla pozitif olursa kronik enfeksiyon söz konusudur (49-52).

Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor (Anti-HBs): HBsAg' nin konformasyonel epitoplara karşı gelişmiş olup kalıcı bağışıklığı gösterir. HBsAg serumdan kaybolduktan yaklaşık 2 ay sonra ortaya çıkar. En geç oluşan antikordur. İyileşme ve immüniteyi gösterir. Bu antikor aşırıya bağlı olarak da gelişebilir. Ayrıca son 6 ay içinde hepatit B immunglobülin (HBIG) yapılması, kan transfüzyonu ve anneden bebeğe pasif olarak transfer sonucu antikor kazanılabilir. Ancak pasif olarak kazanılan antikor sonunda kaybolur ve kişiyi tekrar HBV enfeksiyonuna karşı hassas yapar (49-52).

HBeAg: Serumda HBsAg'nin görülmesinden birkaç gün sonra ortaya çıkar. Viral replikasyonun sürdüğünü ve infektiviteyi gösterir. Bu antijen genellikle serumda HBV-DNA'sı pozitif olan kişilerde görülür. Üç aydan fazla pozitif kalması kronikleşme bulgusudur. İyileşen olgularda HBsAg ve HBV DNA' dan daha önce kaybolur. Kronik vakaların bir kısmında zamanla HBeAg' nin kaybolup Anti-HBe oluşması ile gelişen serokonversiyon ihtimalinin yıllık %5-25 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (49-52).

Hepatit B'nin "e" Antijenine Karşı Antikor (Anti-HBe): Bu antikor, anti-HBc'den sonra serumda pozitif olur. HBeAg' nin kaybolmasıyla ortaya çıkar. Anti-HBe infektivitenin derecesinin düşüklüğünün ve hastalığın iyileşeceğini bir habercisidir (49-52).

HBV DNA: Hastalığın aktivitesi ve antiviral tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan bir test olup viral replikasyonun en duyarlı göstergesidir. HBV DNA' nın 2 haftada kaybolması iyileşmenin, 8 haftadan fazla pozitif kalması ise kronikleşmenin bir işaretidir (49, 52).

Anti-HBcIg Total (anti-HBcIgM+IgG): HBV ile enfekte olan tüm kişilerde HBcAg' nine karşı anti-HBc antikor oluşur. HBsAg' nin hemen arkasından, alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesinden hemen önce serumda saptanabilir. Anti-HBs negatif iken yüksek titredeki anti-HBc pozitifliği enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Hastalık süresince hatta yaşam boyu pozitif olarak kalabilir. Ancak HBcAg antijenine karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir (49-52).

Anti-HBc-IgM: Serumda HBsAg'nin görülmesinden kısa süre sonra ve anti-HBs ortaya çıkmadan önce saptanır ve akut enfeksiyonu gösterir. Anti-HBc-IgM akut enfeksiyondan sonra 4-8 ay içinde serumdan kaybolur ve anti-HBc IgG ile yer değiştirir. Koruyucu değildir. Perinatal bulaşma ile yeni doğanın enfekte olduğu vakalarda geç oluştuğu veya hiç oluşmadığı bilinmektedir (49-52).

Anti-HBc-IgG: Pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir ama akut, kronik, veya eski infeksiyonu birbirinden ayırt ettirmemektedir. Aşı yapılan kişilerde oluşmaz (49-52).

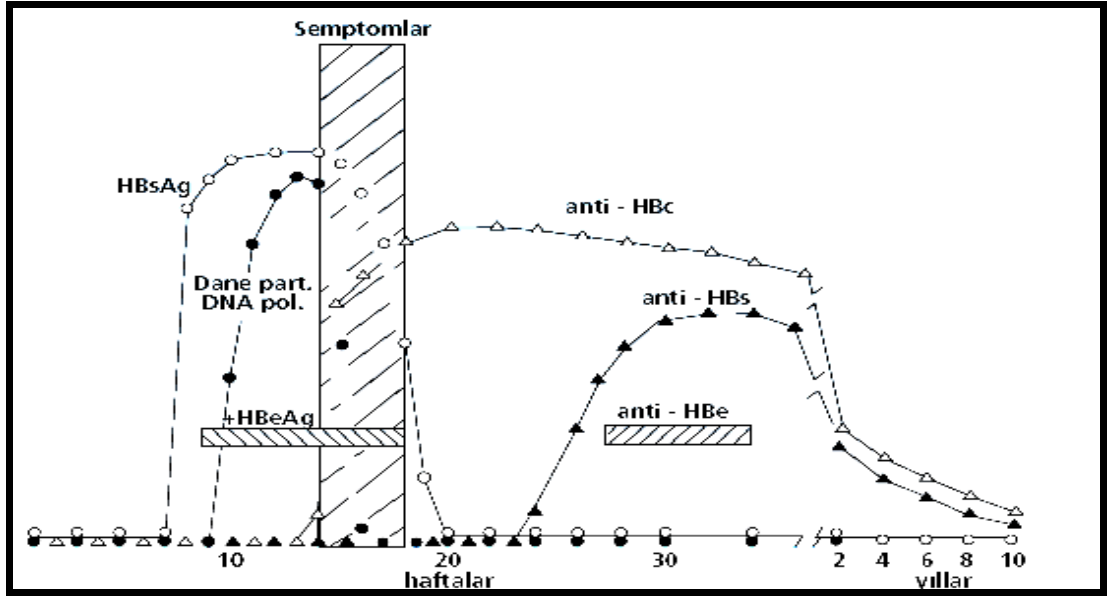
Pre-S1 ve Pre-S2 Antijenleri: Replikasyonun sürdüğünü gösterir.

Alanın Aminotransferaz (ALT): Virüs alındıktan yaklaşık 4-8 hafta sonra aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinde artış olur. Hasara uğrayan karaciğer hücresinden ALT salınır ve hücre nekrozunu gösteren en duyarlı testtir. İyileşme döneminde aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinin normale dönmesi beklenir. Kronik aktif hepatit döneminde replikatif fazın 2. evresinde ALT yükselir (49-52).

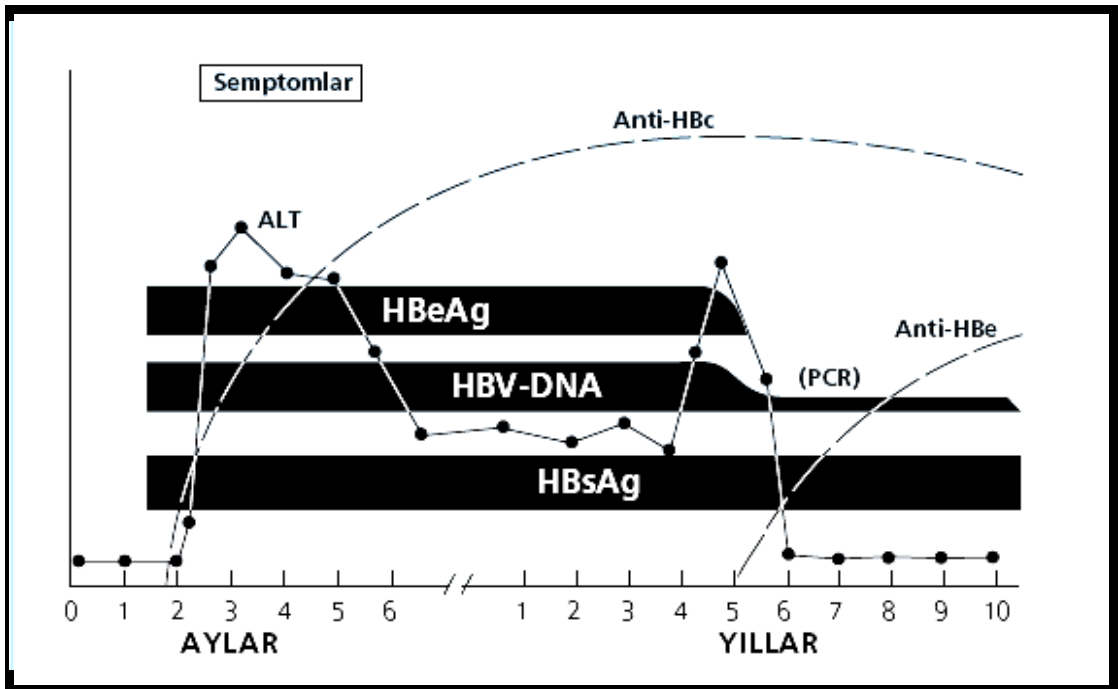
Tablo.2.2. HBV infeksiyonunda biyokimyasal, virolojik ve serolojik bulgular (26, 49).

Konakçı HBV	ALT	HBV DNA	HBcAb	HbsAg	Anti-HBs	HbeAg	Anti-HBe
Akut	↑	↑	IgM, IgG	+	-	+	-
Kronik:							
İmmün tolerans	N	↑	IgG	+	-	+	-
İmmün temizlenme	↑/D	D	IgG	+	-	+	-
Non-replikatif	N	↓	IgG	+	-	-	+
İyileşmiş infeksiyon	N	↓	IgG	-	+	-	+
Aşılanmış	N	-	-	-	+	-	-

Karaciğer Biyopsisi: Kesin tanı konulması, etiolojinin tam olarak açıklanması, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin derecesini belirlemek ve verilen tedavi sonrası histolojik düzelmeyi değerlendirmek için yapılır. Yapılan çalışmalarda serolojik olarak sağlam taşıyıcı kabul edilen vakaların %5' inde kronik aktif hepatit ve siroz tespit edilmiştir (26, 49-52).



Şekil.2.5. HBV infeksiyonunun doğal seyri (52).



Şekil.2.6. Kronik HBV infeksiyonunun seyri (52).

2.14. TEDAVİ

Akut HBV infeksiyonunda tedavi klinik seyir üzerine etki etmez ancak mortalite riskini artırabileceği için genç ve sağlıklı kişiler dışında istirahat konusunda ısrar edilmelidir. Destek tedavisi uygulanır. Hepatik komaya gidiş dışında diyetle dikkat gereksizdir.

Kronik HBV infeksiyonunda tedavi, karaciğerdeki komplikasyonları önlemek ve bulaştırıcılığı azaltmak amacıyla uygulanır. Kronik aktif hapatiti olan hastalara istekleri doğrultusunda normal aktivitelerini yapmalarına izin verilebilir. Yatak istirahati veya hareket kısıtlamasının yararlı olduğunu gösteren kanıt yoktur. Normal, iyi ayarlanmış bir diyet önerilir. Kronik HBV' nin optimal bir tedavisi yoktur. Tedavi ile amaçlananlar (6, 23, 26)

- Virüsün replikasyonunun durdurulması,
- Bulaşma riskinin azaltılması,
- Transaminaz değerlerinin normal düzeylere gelmesi,
- Nekroinflamatuvar aktivitede azalma,
- Karaciğerde histolojik iyileşme,
- Semptomatik düzelme,
- Uzun dönemde gelişebilecek siroz ve HCC gibi komplikasyonların önlenmesi,
- Morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.

Bugün için Dünyada kronik HBV infeksiyonunun tedavisinde kabul gören başlıca tedavi ajanları başta interferonlar (IFN; konvansiyonel ve pegile IFN- α -2a) olmak üzere nükleozid analogu Lamuvidin (LAM) ve adefovirdir. Bu ilaçlar tek başına yada kombine kullanılabilir. İnterferonlar antiviral, immunmodulator ve antiproliferatif etkiye sahipken; nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler (6, 14, 51, 52).

2.14.1. İnterferonlar:

Kronik HBV'li hastalarda endojen interferon yapımının azaldığı düşünülmektedir. Günümüzde rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmektedir. İmmunomodulator, antiviral ve antiproliferatif etkilere sahip olan sitokinlerdir. Çeşitli uyarılara cevap olarak ökaryotik hücrelerden salınan, geniş bir biyolojik aktiviteye sahip potent sitokinlerdir(53-56).

Üç tip İnterferon bulunur (53-56):

- **İnterferon Alfa:** Bazı antijen ve virüslerin uyarısı ile çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından üretilir. Aktiviteleri birbirlerine benzeyen, farklı genler tarafından kodlanmış 30 kadar alt tipi vardır. Klinikte en yaygın olarak kullanılan alfa interferondur. Ülkemizde IFN- α -2a ve IFN- α -2b preparatları bulunmaktadır.
- **İnterferon Beta:** Virüslerin ve poliribonükleotidlerin uyarısıyla fibroblastlardan salgılanır. Tek tiptir. Aminoasitlerinin dizilişi IFN alfa ile benzerdir. Bu nedenle alfa ve beta IFN' ların hücre yüzeyindeki reseptörleri ortaktır. Antiviral ve immünomodülatör etkileri benzerdir.
- **İnterferon Gama:** Uyarı ile T lenfositlerinden salınırlar. Antijenik ve kimyasal yapısı diğerlerinden farklıdır. Diğer IFN' lara göre immünomodülatör etkisi fazla iken, antiviral etkisi daha azdır.

İnterferonların Etki Mekanizmaları:

İnterferonun antiviral etkisini, virüsün hücre içine girişini, protein sentezini ve replikasyonu inhibe ederek gerçekleştirir. İmmünomodülatör etkisini, T hücrelerini ve makrofajları aktive ederek ve hepatosit membran yüzeyinde MCH sınıf 1 antijen ekspresyonunu artırarak, bu infekte hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınıp yok edilmesi sağlayarak gerçekleştirir. Bu etkilerini özgül reseptörler aracılığıyla gösterirler.

- **Antiviral Etki:** Bu etki ile viral infeksiyon sınırlanıp, yayılması önlenir. Bunun için interferonlar virüsün hücreye girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Virüs ile infekte olan hücrede IFN genleri aktive olur ve ekstraselüler sıvıya interferon salınımı gerçekleşir. İFN' lar burada yayılıp diğer hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanıp antiviral etki gösterirler. Reseptöre bağlanma ile antiviral genler aktive olur ve antiviral prosedürde artışla viral replikasyon durdurulur. Bu olaylarda oligoadenilat sentetaz endonükleazı uyararak viral RNA'nın parçalanmasını sağlarken, proteinaz fosforilasyon yoluyla protein sentezinin azalmasına neden olur. Sonuçta hem infekte hücrelerdeki infeksiyon kontrol altına alınır, hem de noninfektif hücreler korunmuş olur (26, 14, 51, 52, 56).

- **İmmünmodülatör Etki:** İnterferonlar sitotoksik T, natürel killer hücreler ve makrofajları aktive ederek sitokin yapımını, immün globülin sentezini, HLA sınıf I ve II antijenlerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonunu artırarak immünmodülatör etki gösterir. İnterferonlar HLA sınıf I moleküllerini artırıp virüs antijenlerinin sitotoksik T hücreler tarafından tanınmasını ve infekte hepatositlerin yok edilmesini sağlarlar. İnterferon yokluğu veya defektif olması infekte hepatosit tanınmasında bozukluğa ve infeksiyonun eradike edilememesine neden olur (53-56).
- **Antiproliferatif Etki:** İnterferonlar bu etkileriyle HBV' ye bağlı HCC gelişimini önleyebilir. İnterferonların, normal hücrelerde reversibl, neoplazik hücrelerde ise irreversibl sitotoksik etkileri vardır. Onkojen virüslerin transforme edici etkilerini yok ederler (51-56). İnterferonlar bu etkileri nedeniyle Kronik Miyeloid Lösemi, Kaposi Sarkomu gibi birçok kanser türlerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (53-56).

İnterferon Tedavisindeki Amaç:

Viral replikasyonun önlenmesi, bulaştırıcılığın azaltılması, ALT'nin normal sınırlar içine çekilmesi, karaciğerde inflamasyonun azaltılması, klinikte görülen semptomların giderilmesi, hastalığın ilerleme hızının azaltılıp siroz ve HCC gelişiminin önlenmesi, yaşam süresinin uzatılmasıdır (6,26).

İlacın ekonomik yükü ve cevap oranları göz önüne alındığında seçilmiş hastalarda kullanılması uygundur.

Çocuk yaş grubunda da kullanılan, interferon tedavisine başlama kriterleri (6, 26, 53-56);

- Karaciğer histolojisinin aktif (kronik inflamasyon ve nekrozu) olması,
- Aminotransferaz düzeylerinin (karaciğerdeki inflamasyon derecesi) yüksek olması (ALT > 100IU/ml)
- Viral replikasyon göstergelerinin pozitif olması (HBeAg gibi)
- HBV DNA düzeyinin düşük olması
- Diğer kronik hepatit nedenlerinin(Wilson, ilaç, otoimmün,viral, α -1 antitripsin) dışlanmış olmasıdır.

Bu grup hastaya tedavi başlandığında alınan yanıtın daha iyi olduğu bulunmuştur.

Tedaviye yanıtı etkileyen diğer bazı faktörler şunlardır (82):

- İnfeksiyonun yenidoğan döneminden sonra alınması(horizontal),
- İnfeksiyonun alınmasının üzerinden 2 yıldan az süre geçmesi,
- Irk (Uzak doğuluların tedaviye yanıtı azdır),
- Böbrek yetmezliği ve HIV gibi hastalıkların eşlik etmemesidir.

İnterferon Doz ve Süresi:

IFN dozu çocuğun vücut yüzeyine yada ağırlığa göre belirlenir; subkutan yolla daha yaygın kullanılır. Çocuklarda önerilen doz ve süre, 5-10 MU/m²/gün haftada 3 gün, 6 ay süreyedir. Doz açısından 5 MU/m²-10 MU/m² arasında çocuklarda herhangi bir fark tespit edilmemiştir (6, 53-56).

İnterferonların Yan Etkileri:

- Sistemik Yan Etkiler; İnterferona bağlı olarak grip benzeri semptomlar görülebilir; ilaç alımından 3-6 saat sonra ateş, üşüme, bulantı, kusma, ishal, miyalji, atralji, baş ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk ve halsizlik görülebilir. Ateş tedavi öncesi verilen antipiretiklerle kontrol edilebilir. Bu yan etkinin süresi 12-24 saattir. Saç dökülmesi, hipersensitivite gözlenebilir.
- Hematolojik Yan Etkiler; Trombosit, beyaz küre ve hematokritte düşmedir.
- Nörolojik Yan Etkiler; Kulak çınlaması, baş dönmesi, işitme azlığı, konsantrasyon güçlüğü ve nadiren de deliryum, koma görülebilir.
- Psikolojik Yan Etkiler; Depresyon, irritabilite, libido azalması ve intihar girişimidir.
- Otoimmün Yan Etkiler; Otoantikör ve anti-interferon antikörlerinin gelişmesi, hipertiroidizm, hipotiroidizm, diyabet, hemolitik anemi görülebilir.

İFN tedavisi verilen olgularda granülosit sayısı 750/mm³ veya trombosit sayısı 70.000/mm³'ün altına düşerse doz yarıya düşürülmelidir. Granülosit sayısı 500/mm³ veya trombosit sayısı 50.000/mm³ olursa tedavi kesilmelidir. Takipte bu parameterelerde düzelme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilir (6, 26 , 53-56).

İnterferon Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi:

Tedaviden beklenen ilk cevap HBeAg'nin kaybolup, anti-HBe'nin oluşmasıdır. Hastaların uzun dönemli takiplerinde İFN- α 'nın spontan HBeAg klerensini hızlandırdığı, HBsAg'nin negatifleşmesinde ise etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Serokonversiyon olarak kabul edilen bu tabloda infektivite ve

replikasyonda baskılanma meydana gelir. Tedavi bittikten 6 ay sonra da bu durumun devam etmesi 'kalıcı yanıt' olarak değerlendirilir. İnterferon tedavisi bittikten sonra hastaların bir kısmında HBsAg'nin serumdan temizlenmesi için geçen süre birkaç aydan 6 yıla kadar değişebilir. HBsAg serumda negatif olduktan sonra genellikle bir yıl içinde HBV-DNA negatif olur, buna karşın tedaviye kalıcı yanıt veren hastaların büyük çoğunluğunda virüsün tam olarak eradike olmadığı, integre olan viral genomun uzaklaştırılmadığı da bilinmektedir (6).

HBV DNA kaybı ve/veya serum ALT/AST düzeylerinde azalma kısmi yanıt olarak değerlendirilir. HBV DNA'nın hızla düşüp 2-3 ayda negatifleşmesi, HBeAg'nin kaybolup anti-HBe'nin pozitifleşmesi, serum ALT/AST düzeylerinde azalma, HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin pozitifleşmesi, histolojik iyileşme tam viral eradikasyon olarak değerlendirilir.

Çocukluk yaş grubunda en fazla görülen ve immun toleran olarak tanımlanan enzimleri normal, viral yükü yüksek olan hastaların tedaviye yanıtı yoktur; bu hastalar ALT, alfa fetoprotein ve USG ile HCC açısından izlenmelidir. ALT'de yükselme olduğu zaman tedavi düşünülmelidir. Delta infeksiyonu interferon tedavisine yanıtı olumsuz etkiler (6, 26).

Tedavi sonrasında izlemde bazı hastalarda relaps gelişebilir. Bu hastalarda ALT düzeyi yükselir ve Hepatit B'ye ilişkin belirteçler pozitif olur. Hastalık genellikle tedavi kesildikten sonra sonra 12 ay içinde tekrarlar. Relaps oluşunca ikinci kür interferon tedavisi uygulanır, ancak ikinci kürden sonra da tekrar relaps gelişebilir. Ayrıca asemptomatik taşıyıcılara, dekompanse karaciğer sirozlulara tedavinin hiç verilmediği göz önüne alınırsa kronik HBV infeksiyonunun tedavisinde mutlaka başka tedavi seçeneklerinin kullanılması gerektiği ortaya çıkmaktadır (6).

2.14.2. Lamuvidin (3- thiacydine):

Antiviral ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Sitozin analogudur. Revers transkriptaz inhibitörüdür. En az yan etkiye ve toksisiteye sahip olanıdır. HBV'nin prereplikatif formuna etki etmediği için 2 yıl ve daha uzun süreyle kullanımı gerekebilir. Altı aylık kullanımı sonunda çok yüksek HBV DNA değerlerini düşürdüğü tespit edilmiştir (6, 26).

Bir yıllık tedavi ile %15-20 oranında serokonversiyon elde edilir. Tedavinin devamı ile serokonversiyon oranı artar. Çocuk yaş grubunda tek başına lamuvidin tedavisi, İFN- α tedavisine bir üstünlük göstermemektedir (53-58).

Lamuvudin tedavisi, İFN- α 'nın endike olduğu durumlar dışında İFN- α uygulanamayacak hastalarda ve kompanse siroz olgularında kullanılabilir. Ayrıca İnterferona yanıt alınamayan vakalarda tek veya kombine şekilde kullanılabilir.

Transplant düşünülen hastalarda HBV DNA menfileştirilmesi ve transplant sonrası profilaksi amaçlı kullanılabilir.

Başlangıçta, lamuvudin, HBV genomunun replikasyonunu bozması, tedavi sonu yanıtın yüksek olması [HBeAg'nin kaybolması, anti-HBe'nin gelişmesi, HBV-DNA'nın negatifleşmesi (%98'lere yakın) ve ALT düzeyinin normale dönmesi] ve önemsiz yan etkilerinin olması ile avantajlı gibi görünmüştür. Ancak, ccc-HBV-DNA'yı etkilememesi nedeniyle HBVDNA serumda negatifleşmesine rağmen karaciğerde virüsün genomunun devam etmesiyle ilaç kesildiğinde %80-90'lara varan nüks ve uzun süreli ilaç kullanımında ise ilaç direnci sorunu karşımıza çıkmıştır.

Uzun süre kullanımıyla mutantların oluşumu, pankreatit ve karaciğer yetmezliği yapabilir. Lamuvudin kullanımı ve dozu üzerinde değişik çalışmalar yapılmıştır.

Günümüzde birçok merkezde çocuklarda 3-4 mg/kg/gün dozunda peroral, maksimum 100 mg/gün Lamuvudin kullanılmaktadır (6).

Lamuvudin'nin yan etkileri İFN- α 'ya göre daha az şiddettedir. İlaça bağlı olarak hastada baş ağrısı, iştahsızlık, abdominal ağrı, pankreatit, miyalji, nötropeni, anemi, trombositopeni ve bilirubin düzeyinde yükselme görülebilir.

2.14.3:Lamuvudin + İnterferon Tedavisi:

Kobra ve arkadaşları (58) yaptığı çalışmada İFN- α ve Lamuvudin birbirleri üzerine aditif ve sinerjistik etki gösterdiğinin belirlenmesi erişkin hastalarda olduğu gibi çocuk hastalarda da bu iki ilacın birlikte kullanılabileceğini göstermiştir.

Literatürde İFN- α + lamuvudin kombinasyonunun uygulanan pediatrik araştırmalar değerlendirildiğinde eş zamanlı başlanan kombinasyonların ardışık başlananlara göre daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Kombinasyonların monoterapiye oranla daha üstün olduğu ancak tam yanıt oranları değerlendirildiğinde aralarındaki farkın önemli olmadığı sonucu çıkmaktadır (53-58).

Dikici ve arkadaşları (53) İFN- α + lamuvidin kombinasyon tedavisi sonrasında serokonversiyonu %20-37 olarak tespit etmişler ve tedavi süresinin uzunluğunun tedaviyi etkilediğini belirtmişlerdir.

Kombinasyon tedavileri monoterapilerin yan etkilerine ilave başka bir yan etki oluşturmamakta ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Kombine tedavinin ne türlü yapılması gerektiği konusunda halen bir fikir birliği yoktur; İFN- α başlangıçtan itibaren birlikte başlanabilir veya lamuvidin tedavisi ile HBV-DNA düzeyi İFN- α 'ya cevap verebilecek düzeylere düşürüldükten sonra interferon ile kombine edilebilir (53-58).

2.14.4: Diğer Tedavi Yaklaşımları

- **Kortikosteroidler:** Eskiden çok kullanılan bir tedavi iken, viral replikasyonu ve direnci arttırıcı etkisinin görülmesi üzerine artık kullanılmamaktadır.
- **HBV Aşılı:** Son yıllarda oldukça sık kullanılmaktadır. HBV'deki immüntoleransı aşmada başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (59, 60).
- **Timozin:** İnterferona yanıtı, yan etki oluşumu nedeniyle tedavi kesilenlerde, dekompanse sirozlarda ve delta hepatitlerinde (HDV) kullanılmaktadır (59, 60).
- **Levamisol:** Uzun süreli kullanımında HBV replikasyonunu önlediği, transaminazları normal seviyeye getirdiği, HBeAg-anti-HBe serokonversiyonu sağladığı gösterilmiştir (59, 60). Birçok merkezde kullanılır.
- **Moleküler Biyolojik Yöntemler:** DNA aşılı, Ribozimler, Dominant Negatif Mutantlar gibi tedaviler henüz deneme aşamasındadırlar (59, 60).
- **Asiklovir + İnterferon Tedavisi:** Tek başına interferon tedavisine üstünlüğü yoktur (59, 60).
- **Levamisol + İnterferon Tedavisi:** Epidermal nekroz gibi ciddi yan etkilerin görülmesi ve sadece interferon tedavisine bir üstünlüğünün olmaması üzerine artık sık tercih edilmeyen bir tedavi yöntemidir (59, 60).

Hangi hastaya hangi tedavinin uygulanacağı, hangi süreyle uygulanacağı, tedaviye yanıt açısından pozitif ve negatif belirleyicilerin neler olduğu, bir tedaviye yanıtı olmayan hastada hangi alternatif tedavinin uygulanacağı konuları halen çözüm beklemektedir. Bunun yanında diğer çözüm bekleyen konular interferonun tedaviyi sınırlayan yan etkileri, lamuvidine karşı gelişen direnç ve ilaç kesildiğinde ortaya çıkan nöksler ve yüksek tedavi maliyetidir.

Günümüzde, immüntolerans olan hastalarda HCC gelişme riskinin normal kişilerden yaklaşık 50-60 kat fazla olması tedavisiz izlenen bu grupta bu hastaların immünaktif duruma getirilmeleri için yeni tedavi arayışlarını başlatmıştır.

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda İFN- α tedavisi, yan etkilerine karşın, spontan serokonversiyon oranını artırmakta, HBsAg negatifleşmesini etkilemektedir. Transaminaz düzeyleri yüksek ve replikatif durumda olan hastalarda ilk seçenek İFN- α 'dır. Viral yükü yüksek olanlarda İFN- α + lamuvidin kombine tedavileri yapılabilir. Buna karşın, transaminaz düzeyleri normal, viral yükü yüksek olan immüntoleran hastalar takip edilmelidir; bu hastalar için günümüzde tedavi önerilmemesine rağmen gelişebilecek HCC'nin önlenmesine yönelik çalışmalar sürmektedir (6, 26, 50, 53-58).

2.15. HBV ENFEKSİYONUNDAN KORUNMA ve KONTROL

Tüm dünyada önemli bir sağlık problemi oluşturan HBV'nin toplumda yaygın olarak bulunmasını önlemek için öncelikle risk altındaki kişilerin özellikle de sağlık personelinin bulaşmaya yol açacak riskli temaslardan kaçınması gereklidir.

HBV'nin epidemiyolojik ve biyolojik özelliklerinin de bilinmesi kontrol için önemlidir. Aktif ve pasif olarak yapılan immünprofilaksi HBV'den korunmada önem taşımaktadır.

A. Pasif profilaksi: HBV'nün pasif profilaksisinde tercih edilen ajan olan Hepatit B İmmünglobulini (HBIG) hepatit B aşısından önce HBV enfeksiyonuna karşı profilakside elde bulunan tek tedaviydi. HBIG'ni HBV'ne karşı immünite kazanmış veya konvelasan dönemdeki hastaların serumlarından elde edildiğinden antikor titresini serum globulinden daha yüksektir. Kısa dönem korunma sağlar (3-6 ay) ve kesin temas sonrası uygulamalar da önerilir (51).

HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde temas sonrası profilaksi için HBIG standart dozu 0.5 ml iken şüpheli bir temas sonrası profilakside doz 0.06 ml/kg'dır.

HBIG; HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde doğumdan sonra, akut hepatit B'li biriyle seksüel temastan sonraki 14 gün içinde ve HBV ile infekte kanla perkütan temastan sonraki yedi gün içinde verildiğinde etkili bulunmuştur. Ancak infekte iğne batması ile oluşan yaralanmalarda ilk 48 saat içinde verilen immünglobulinin daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (51).

B. Aktif profilaksi: Hepatit B'den korunmak için kullanılan aşular 1981 yılından beri güvenle kullanılmaktadır. İlk geliştirilen aşular HBV taşıyıcılarının plazma örneklerinden saflaştırılmış HBsAg içermekteyken daha sonra gen teknolojisinin yardımıyla; maya veya memeli hücrelerine HBsAg kodlayan genin transfeksiyonu ile saflaştırılmış HBsAg içeren rekombinant aşular geliştirilmiştir. Adjuvan olarak alüminyum hidrokside adsorbe edilir ve genellikle koruyucu olarak tiomersal kullanılır.

Rekombinant hepatit B aşularını kullanılan en güvenilir aşulardan biridir, fakat aşı yapılan kişilerin yaklaşık % 20'sinde enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve eritem gibi lokal reaksiyonlar ile hafif ateş, yorgunluk gibi sistemik reaksiyonlar oluşabilir. Bu aşuların tek kontrendikasyonu maya veya aşının içeriğine karşı kişinin hassasiyetinin olmasıdır (51).

Aşı yaklaşık %95 koruyuculuk sağlar. Aşının koruyucu olması için anti-HBs antikor cevabı 10 mIU/ml üzerinde olmalıdır. HBV aşısının HBIG ve diğer aşularla beraber uygulanması etkinliğini azaltmaz. Kişide aşı yapıldıktan sonraki 5-10 yıl içinde antikor titresi saptanabilir düzeyin altına inse bile önceki antikor cevabı hastalığa karşı korunma sağlar.

1) Temas öncesi profilaksi: Temas öncesi profilaksi HBV infeksiyonu açısından riskli fakat HBV ile infekte olmamış gruplara uygulanır. Hepatit B aşularını tipik olarak seri üç doz şeklinde uygulanır. Genellikle bebekler, çocuklar ve adolesanlar için doz 5-10 µg arasında iken erişkinler için 10-20 µg arasındadır (51).

Aşılama şeması esnek ve değişik şemalar kullanılır. Genelde uygulama şeması 0-1-6 ay olmakla birlikte infeksiyon riski yüksek kişilerde 0-1-2-12 ay şeması da önerilir. Optimal olarak ikinci ve üçüncü dozlar arasında en az 4 ay olmalıdır, ancak 2 aylık bir aralıkta yeterli sayılır.

HBV infeksiyonunun kontrol altına alınabilmesi için:

- Tüm yenidoğan bebeklere,
- Daha önceden aşılanmamış tüm çocuklara ve adolesanlara
- İleri yaşlarda yüksek risk gruplarına
 - Sağlık personeli,
 - Uyuşturucu madde kullananlar,
 - Sık kan ve kan ürünü alan hastalar,

- Hemodiyaliz hastaları,
- Homoseksüel erkekler, hayat kadınları veya fazla sayıda cinsel eşi olanlar,
- HBsAg pozitif kişilerle aynı evde bulunanlar ve cinsel partnerleri,
- Mental retardasyonu olan kişiler ve bu kişilere bakan görevlilere,
- HBV infeksiyonunun orta veya yüksek derecede endemik olduğu bölgelere yolculuk yapan kişilere, temas öncesi profilaksi önerilir.
- Aynı zamanda HBV infeksiyonundan korunmak isteyen tüm erişkinlere de aşı önerilir.

İleri yaş, obezite, sigara ve immün yetmezlik aşından sonra antikor cevabı oluşumunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. İmmün yemezliği olanlarda aşı dozu normalin iki katı dozda (40µg) uygulanır.

Aşı uygulanırken eğer bir doz atlanırsa, aşı sırası tekrar başlatılmayıp atlanan doz mümkün olur olmaz verilir aşı sırası devam ettirilmelidir. Hepatit B aşısı difteri ve boğmaca toksoidi, tetanoz, kızamık, hepatit A ve polio aşuları ile beraber uygulanabilir. Aşı iki yaşından küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine uygulanırken, daha büyük çocuk ve adolesanlarda deltoide uygulanır.

2) Temas sonrası profilaksi: Temas sonrası profilakside HBIG ve hepatit B aşısı birlikte uygulanır. HBsAg veya anti-HBs (+) kişiye uygulanmasına gerek yoktur. Temas sonrası HBIG ilk üç gün içinde yapılmalıdır. HBIG, aşı ile koruyuculuk sağlanana kadar kişide korunmayı sağlayacaktır.

Temas sonrası profilaksi; HBV ile infekte anneden doğan bebeklere, HBV ile infekte kan ve sekresyonlarla perkütan veya mukozal yolla temas edenlere, HBV ile infekte kişilerle seksüel temasta bulunan kişilere uygulanır.

HBV ile infekte anneden doğan bebeklere perinatal bulaşma açısından doğumdan sonraki 12-24 saat içinde hepatit B aşısına ilaveten HBIG verilmelidir. Tek başına hepatit B aşısı da bu konuda koruyucu olsa da, perinatal infeksiyonun yüksek oranda kronikleşmesi ve maksimum koruma sağlamak için HBIG'de 0.5 ml verilmelidir.

İki bin gramın altında doğan prematürlerde serokonversiyon oranları düşüktür. Ancak sağlıklı tüm prematürler kronolojik olarak 1 aylık olduklarında daha büyük yenidoğanların hepatit B aşılmasına verdikleri yanıt ile aynı yanıtı verirler.

HBsAg pozitif anneden doğan 2000 gramın altındaki tüm prematürlere ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı ve HBIG yapılmalı ve ilk doz aşı yok kabul edilerek, bebek 1 aylık olduğunda 3 dozluk aşı şemasına başlanmalıdır. Böylece 2000 gramın altında doğan bebeklere 4 doz aşı verilmiş olur. Bebek 2000 gramın üzerindeyse 3 doz aşılama yeterlidir (51).

Doğumda annenin HBsAg durumu bilinmiyorsa, bebeğe ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı yapılmalı ve hızla annenin HBsAg durumu belirlenmelidir. Belirlenemiyorsa, doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan bebeklere ilk 12 saatte HBIG (0,5 ml) verilmelidir. Çünkü 2000 gramın altındaki bebeklerin hepatit B aşısına immun yanıtı azdır ve HBIG uygulaması için maksimum 7 gün bekleme seçeneği yoktur. Doğum ağırlığı 2000 gramın üzerindeki prematürlere ise, annede HBsAg pozitif bulunursa, ilk 7 gün içerisinde HBIG yapılmalıdır (51).

HBV ile infekte iğne batması veya mukozal temas profilaksi gerektiren bir durumdur. Böyle perkütan bir temas olduğunda 0.06 ml/kg IM maksimum 2 ml HBIG yapılır (61).

Kontrol: Önemli bir sağlık problemi oluşturan HBV enfeksiyonunun kontrol edilerek HCC, kronik karaciğer hastalığı ve akut HBV enfeksiyonunu azaltmak için kontrol programları oluşturulmuştur. Çünkü hepatit B aşısının riskli gruplara uygulanması ile insidanda bir azalma olmamıştır. Riskli grupların aşılması yanında aşı, rutin çocuk aşıları içine alınarak hastalığın yayılmasının önüne geçilmek istenmektedir. Çocukluk çağında aşılınmayan adolesan ve yetişkinler riskli gruplar yanında aşılmalıdır. Hepatit B aşılmasının yaygınlaştırılması ile hastalığın kontrolü ve yayılmasının önlenmesinde ilerleme sağlanabilir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji - Hepatoloji Bilim Dalı'nda 07 Şubat 2008 tarih-2008/51 sayılı akademik kurul kararı ve Tıp Fakültesi 19 Şubat 2008 tarih-2008/118 sayılı etik kurul onayı ile yapıldı. Kronik Hepatit B infeksiyonu tanısı ile Mart 1995 – Ocak 2006 tarihleri arasında tedavisiz en az beş yıl veya tedavi verildikten sonra en az iki yıl süreyle izlenmiş olan hastane kayıtlarından verilerine ulaşılabilen yaşları 10 ay ile 17 yaş arasında değişen (ort: 8.49 ± 4.04), 29'u (%32.6) kız, 60'ı (%67.4) erkek olmak üzere 89 hasta retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların hastalık süresi kayıt edildi. Hastalık süresi, hastalığın tanısının konulduğu ilk tetkik tarihinden itibaren geçen süre olarak kabul edildi.

Hastalara Kronik Hepatit B tanısı klinik, serolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda konuldu.

Çalışmaya alınan toplam 89 hasta; hepatit B taşıyıcısı (grup I), kronik B hepatitli IFN tedavisi alanlar (grup II), kronik B hepatitli LAM tedavisi alanlar (grup III), kronik B hepatitli IFN ve LAM tedavisi alanlar (grup IV), kronik B hepatitli tedavi almayanlar (grup V) olarak 5 guruba ayrıldı. Hasta grupları 30 kişilik düşünülmesine karşılık takipsizlik nedeniyle elde kalan hastalarla çalışmaya devam edildi.

Grup I'de yaşları 2 ila 15 (ort:10.00 ± 3.67) arasında değişen 6'sı (%33.3) kız, 12'si (%66.7) erkek toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi hepatit B taşıyıcısıydı ve herhangi bir antiviral tedavi almamışlardı. Karaciğer biyopsisi çocukların karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu için yapılmamıştı. Hastalarda altı aydan uzun sürede HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBeAg (-), Anti-HBe (+), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+) idi ve bunlara ek olarak HBV DNA negatif veya düşük düzeydeydi. Hastaların izlem süresi 60 -108 ay (ort: 62.00 ± 13.17) arasında değişiyordu.

Grup II'de yaşları 3 ila 15 (ort: 9.48 ± 4.06) arasında değişen 5'i (%38.5) kız, 8'i (%61.5) erkek toplam 13 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi kronik hepatit B hastasıydı. Hastaların hepsine karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Hastalarda HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+) idi ve bunlara ek olarak HBV DNA düşük, orta veya yüksek düzeydeydi. Hastaların izlem süresi 36 -120 ay (ort: 69.54± 35.64) arasında değişiyordu. Antiviral tedavi olarak 5 MU/m²/gün haftada 3 gün 6 ay süre ile toplam 72 doz olacak şekilde IFN-alfa tedavisi almışlardı.

Grup III'te yaşları 2 ila 15 (ort: 7.42± 4.00) arasında değişen 7'si (%25.0) kız, 21'i (%75.0) erkek toplam 28 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi kronik hepatit B hastasıydı. Hastaların hepsine karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Hastalarda HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+) idi ve bunlara ek olarak HBV DNA düşük, orta veya yüksek düzeydeydi. Hastaların izlem süresi 48 -138 ay (ort: 74.00 ± 27.37) arasında değişiyordu. Antiviral tedavi olarak 3-4 mg/kg/gün maksimum 100 mg/gün ortalama 22.50 ay süre ile LAM tedavisi almışlardı.

Grup IV'de yaşları 10 ay ile 17 (ort: 8.87 ± 4.57) arasında değişen 6'sı (%35.3) kız, 11'i (%64.7) erkek toplam 17 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi kronik hepatit B hastasıydı. Hastaların hepsine karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Hastalarda HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+) idi ve bunlara ek olarak HBV DNA orta veya yüksek düzeydeydi. Hastaların izlem süresi 36-132 ay (ort: 84.12 ± 29.11) arasında değişiyordu. Antiviral tedavi olarak 5 MU/m²/gün haftada 3 gün 6 ay süre ile toplam 72 doz olacak şekilde IFN-alfa ve 3-4 mg/kg/gün maksimum 100 mg/gün ortalama 24 ay süre ile LAM tedavisi almışlardı.

Grup V' de yaşları 2 ile 13 (ort: 7.38 ± 3.60) arasında değişen 5'i (%38.5) kız, 8'i (%61.5) erkek toplam 13 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi kronik hepatit B hastasıydı ve herhangi bir antiviral tedavi almamışlardı (Immüntoleran grup). Hastaların 5'ine (%38.5) karaciğer biyopsisi yapılmıştı, diğer 9 (% 61.5) hastaya karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Hastalarda HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-HBcIgM (-), Anti-HBcIgG (+)'di ve bunlara ek olarak HBV DNA bir hastada orta diğer hastalarda yüksek düzeydeydi. Hastaların izlem süresi 60-132 ay (ort: 70.29 ± 26.14) arasında değişiyordu.

Hastalara ait demografik veriler, klinik öykü, özgeçmiş ve soy geçmiş ile fizik muayene bulguları, bulaş yolları, komplikasyonlar, risk faktörleri, HCV birlikteliği, HDV süperinfeksiyonu veya koinfeksiyonu eğer tedavi almışsa aldığı tedaviler kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru, biyopsi öncesi, tedavi öncesi, izlemin veya tedavinin 3, 6, 9, 12, 18 ve 24. aylarındaki ALT değerleri kayıt edildi. Daha uzun süre takip edilen hastaların ise 36, 48, 60. aylarındaki ALT değerleri ile izlem veya tedavi sonrası ALT değerleri kayıt edildi. Hastaların ALT ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. ALT'nin 40 IU/L'nin üzerinde olması yüksek kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum HBV belirleyicileri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Mikropartiküler Enzim İmmün Assay (ELİSA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. İşlem sonunda "cut off" değerlerine göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru, biyopsi öncesi, tedavi öncesi, izlemin veya tedavinin 3, 6, 9, 12, 18, 24. aylarındaki HBV DNA düzeyleri kayıt edildi. Daha uzun süre takip edilen hastaların ise 36, 48, 60. aylarındaki HBV DNA düzeyleri ile izlem veya tedavi sonrası HBV DNA düzeyleri kayıt edildi. Hastaların HBV DNA düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Araştırma Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 3 farklı yöntemle çalışıldı;

- **Hibridizasyon yöntemi (Digene Hybrid Capture System, Murex Diagnostics SA):** Sonuçlar pg/ml olarak rapor edildi. Bu sonuçlar $5 \text{ pg/ml} = 1 \text{ 400 000 kop/ml}$ formülüyle kop/ml' ye çevrildi. Testin analitik duyarlılığı 5 pg/ml idi.

- **b DNA;**
 - b DNA (Versant 3.0, Bayer, Almanya): Testin analitik duyarlılığı 2000 kop/ ml, ölçüm aralığı 2000 -10⁸ kop/ml idi.
 - b DNA (Quantiplex TM, HBV-DNA 1,0 Chiron Diagnostics, ABD): Sonuçlar pg/ml olarak rapor edilmişti bu sonuçlar 2,5 pg/ml = 700 000 kop/ml formülüyle kop/ml' ye çevrildi. Testin analitik duyarlılığı 2,5 pg/ml idi.
- **Gerçek Zamanlı PCR (Fluorion, Iontek, Türkiye):** Testin analitik duyarlılığı 200 kop/ml, ölçüm aralığı 1000-10⁷ kop/ml.

Hastalar HBV DNA düzeylerine göre 4 puan üzerinden değerlendirildi.

- 1-HBV DNA negatif olanlar.
- 2- Düşük: HBV DNA < 10⁴ kop/ml
- 3-Orta: HBV DNA 10⁴-10⁷ kop/ml arasında olanlar
- 4-Yüksek: HBV DNA > 10⁷ kop/ml olanlar

Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer biyopsi materyalleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda aynı patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Histolojik Aktivite İndeksi belirlendi. Skorlamada piecemeal nekroz, konfluent nekroz, lobüler aktivite, portal inflamasyon ve fibrozis (evre) değerlendirildi. Preparatlara önce küçük büyütmede daha sonra büyük büyütmede bakıldı. Lobüler aktivite 10X10 büyütmede değerlendirildi. Veriler aktivite ve kronisite (evre) için ayrı ayrı kayıt edildi.

Hastaların aldıkları tedavi, yan etkileri, tedaviye yanıt durumları ve tedaviye yanıt zamanları kayıt edildi.

Hastaların izlemin veya tedavinin sonunda yanıtları:

- **Biyokimyasal yanıt:** ALT değerlerinin normal sınırlara dönmesi (<40 IU/L),
- **Serokonversiyon:** HBeAg'nin kaybolması ve Anti-HBe'nin oluşması,
- **Virolojik yanıt:** Serum HBV DNA düzeyinin amplifiye edilmemiş yöntemle saptanamayacak düzeye inmesi ve tedavi öncesi HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve Anti-HBe oluşması,

- **Tam yanıt:** Biyokimyasal yanıt ve virolojik yanıt (serokonversiyon ve HBV DNA kaybı)'ın birlikte olması,
- **Tam viral eradikasyon:** Biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, HBsAg'nin kaybolması ve Anti-HBs'nin oluşması,
- **Yanıtsızlık:** ALT düzeyi yüksekliği ve HBV DNA pozitifliğinin devam etmesi,
- **Nüks:** Tedavi kesildikten 6 ay sonra ALT düzeyinin yükselmesi ve/veya HBV DNA pozitifleşmesi olarak değerlendirildi.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 İstatistik Paket Programları'nda değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile bakıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi'nde fark çıkan grupların karşılaştırılmasında Tukey Testi, Kruskal Wallis Analizi'nde fark çıkan grupların karşılaştırılmasında Dunn Yöntemi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda üç ve daha fazla ölçüm için Friedman analizi kullanıldı. Friedman Analizi'nde fark çıkan ölçüm zamanlarının karşılaştırılmasında Student-Newman-Keuls yöntemi kullanıldı. Grupların nitel değişkenlere göre karşılaştırmasını yapmak için Ki kare testinin Monte Carlo Yöntemi'nden yararlanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 1995 – Ocak 2006 tarihleri arasında yaşları 10 ay ile 17 yaş arasında değişen (ort: 8.49 ± 4.04), 29'u (%32.6) kız, 60'ı (%67.4) erkek olmak üzere 89 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmaya alınan tüm gruplara ait demografik (yaş ve cinsiyet) veriler tablo 4.1'de toplu olarak görülmektedir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 1. Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımı.

Değişken	Grup I (n=18)	Grup II (n=13)	Grup III (n=28)	Grup IV (n=17)	Grup V (n=13)	p*
Yaş	9.69 ± 3.67	9.48 ± 4.06	7.42 ± 4.00	8.87 ± 4.57	7.38 ± 3.60	$p>0.05$
Cinsiyet	E:12, K:6	E:8, K:5	E:21, K:7	E:11, K:6	E:8, K:5	$p>0.05$

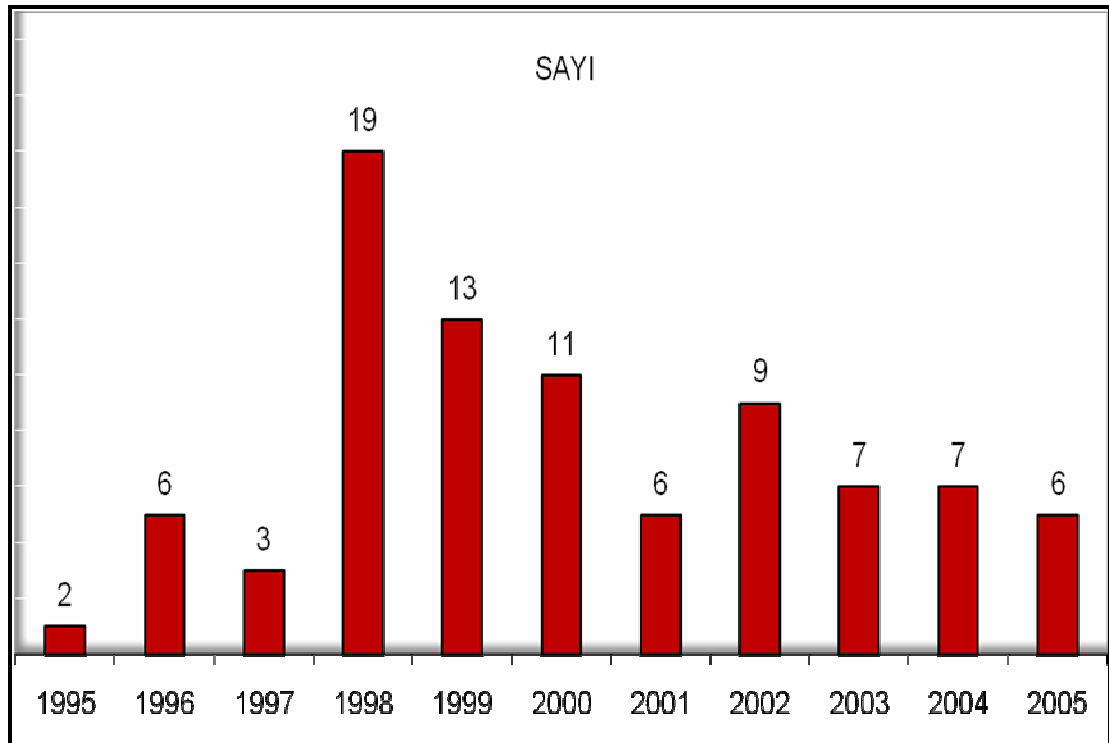
* X^2 testine göre

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru yakınmaları tablo 4.2'de toplu olarak verilmiştir. Hastaların % 37.1'i ailede HBsAg pozitifliği nedeniyle tarama amacı ile başvurmuştu. Hastaların ikinci sıklıkta başvuru yakınması halsizlik ve iştahsızlık idi. Üç hasta AST-ALT yüksekliği, 3 hasta kaşıntı, 3 hasta da büyüme gelişme geriliği ile başvurmuştu.

Tablo 4. 2. Hastaların başvuru yakınmaları.

Yakınma	Sayı (n)	Sıklık (%)
Sarılık	5	5,6
Halsizlik	6	6,7
İştahsızlık	4	4,5
Büyüme gelişme geriliği	3	3,4
Bulantı	2	2,2
Kusma	1	1,1
Karın ağrısı	3	3,4
Eklem ağrısı	1	1,1
Kaşıntı	3	3,4
Döküntü	1	1,1
Tarama amaçlı	33	37,1
Halsizlik, iştahsızlık.	15	16,9
Halsizlik, iştahsızlık,kilo kaybı.	2	2,2
Halsizlik, iştahsızlık, döküntü, kaşıntı.	1	1,1
Halsizlik, iştahsızlık, döküntü, kaşıntı, eklem ağrısı, sarılık	6	6,7
AST/ALT yükseklği	3	3,4

Çalışmaya alınan tüm hastaların başvuru tarihleri şekil 4.1’de görülmektedir.



Şekil 4.1. Hastaların yıllara göre başvuru sayıları.

Çalışmaya alınan tüm hastaların muhtemel bulaş yolları tablo 4.3'te görülmektedir. Hastaların %43.9'unda perinatal bulaş vardı.

Tablo 4. 3. Tüm hastaların muhtemel bulaş yolları.

Bulaş yolu	Sayı (n)	Sıklık (%)
Ev içi temas / Horizontal	13	15,7
Transfüzyon	4	4.5
Cerahi Girişim / Diş çekimi	6	6.7
Perinatal bulaş*	40	43,9
Bilinmiyor	26	29.2

*Annede HBsAg pozitifliği perinatal bulaş olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların muhtemel risk faktörleri tablo 4.4'de görülmektedir. Hastaların %45'inde annede HBsAg pozitifliği, %14.6'sında evde HBV yönünden taşıyıcı yada hasta vardı.

Tablo 4. 4. Tüm hastaların risk faktörleri.

Risk faktörü	Sayı (n)	Sıklık (%)
Sağlık personeli çocuğu	6	6.7
Evde HBV yönünden taşıyıcı yada hasta bulunması	13	14.6
Yurtta kalma / yatılı okuma	3	3.4
Annede HBV varlığı	40	45.0
Yok	27	30.3

Çalışmaya alınan tüm hastaların ailerindeki HBsAg pozitif birey sayısı tablo 4.5'de görülmektedir.

Tablo 4. 5. Ailede HBsAg pozitif birey sayıları.

Değişken	İstatistik	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	P*
HbsAg pozitif birey sayısı:	Min-max	0-2	0-3	0-4	0-5	0-3	p>0.05
	Ortalama	0.50±0.70	0.85±0.98	1.71±1.16	1.35±1.61	1.77±1.09	
	Ortanca	00	1.00	1.50	0.50	2.00	

*X² testine göre

Gruplar arasında ailede HBsAg pozitif birey sayısı yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0.05). Toplam 40 hastanın annesinde, 13 hastanın diğer aile bireylerinde HBsAg pozitif idi. Otuzaltı hastanın ailesinde HBsAg pozitif aile ferdi yoktu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların fizik muayene bulguları tablo 4.6'da görülmektedir. Hastaların % 85.4'ünün fizik muayenesi normaldi.

Tablo 4. 6. Tüm hastaların fizik muayene bulguları.

Fizik muayene bulgusu	Sayı (n)	Sıklık (%)
Hepatomegali	1	1.1
Splenomegali	1	1.1
Hepatosplenomegali	1	1.1
İkter	1	1.1
Asit	1	1.1
Döküntü	6	6.7
Diğer	2	2.2
Normal	76	85.4

Grup I'deki hastaların toplam izlem süresi ortalama 62.00 ± 13.17 ay (min-max: 60-108, ortanca:60.00) idi.

Grup II'deki hastaların toplam izlem süresi ortalama 69.54 ± 35.64 ay (min-max: 36-120, ortanca:72.00), tedavi sonrası izlem süresi ortalama 45.62 ± 35.30 ay (min-max: 26-108, ortanca: 30.00) idi.

Grup III'deki hastaların toplam izlem süresi ortalama 74.00 ± 27.37 ay (min-max: 48-138, ortanca: 78.00), tedavi sonrası izlem süresi ortalama 37.65 ± 19.48 ay (min-max: 31-83, ortanca: 38.50) idi.

Grup IV'deki hastaların toplam izlem süresi ortalama 84.12 ± 29.11 ay (min-max: 36-132, ortanca:84.00), tedavi sonrası izlem süresi ortalama 29.00 ± 24.16 ay (min-max: 24-78, ortanca: 24.00) idi.

Grup V'deki hastaların toplam izlem süresi ortalama 71.08 ± 27.03 ay (min-max: 60-132, ortanca: 60.00) idi.

Gruplar arasında toplam izlem süresi yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi sonrası izlem süresi tedavi grupları arasında istatistiksel fark göstermiyordu ($p>0.05$).

Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların ALT Değerleri:

Hastalar başvuru anında, biyopsi öncesi, tedavi öncesi, izlemin veya tedavinin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve tedavi veya izlemin sonunda ölçülen ALT değerleri yönünden önce gruplar içinde değerlendirildikten sonra gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının ALT değerleri tablo 4.7'de görülmektedir.

Grup I: Grup içi karşılaştırmada başvuru anında ölçülen ALT değeri (IU/L) ile takibin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve tedavinin sonunda ölçülen ALT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Hastaların ortanca ALT değerleri takip süresince 40 IU/L'nin altındaydı. Grup içi karşılaştırmada izlemin sonunda ölçülen ALT değeri ile 9. ayda ölçülen ALT değerleri arasında istatistiksel farka yoktu ($p>0.05$). ALT değeri 9. aydan sonra anlamlı düşüş göstermedi. Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırması tablo 4.8'de görülmektedir.

Grup II: Grup içi karşılaştırmada başvuru anında ölçülen ALT ve tedavi öncesi ALT değeri (IU/L) ile takibin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve tedavinin sonunda ölçülen ALT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Grup içi karşılaştırmada izlemin sonunda ölçülen ALT değeri ile 9. ayda ölçülen ALT değerleri arasında istatistiksel farka yoktu ($p>0.05$). ALT değeri 9. aydan sonra anlamlı değişiklik göstermedi. Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırması tablo 4.8'de görülmektedir.

Grup III: Grup içi karşılaştırmada başvuru anında ölçülen ALT değeri (IU/L) ile takibin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve tedavinin sonunda ölçülen ALT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Grup içi karşılaştırmada izlemin sonunda ölçülen ALT değeri ile 9. ayda ölçülen ALT değerleri arasında

istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) ALT değeri 9. aydan sonra anlamlı değişiklik göstermedi. Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırması tablo 4.8'de görülmektedir.

Grup IV: Grup içi karşılaştırmada başvuru anında llen ALT değeri (IU/L) ile takibin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve tedavinin sonunda llen ALT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Grup içi karşılaştırmada izlemin sonunda llen ALT değeri ile 6. ayda llen ALT değerleri arasında istatistiksel farka yoktu ($p>0.05$). ALT değeri 6. aydan sonra anlamlı düşüş göstermedi. Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırması tablo 4.8'de görülmektedir.

Grup V: Grup içi karşılaştırmada başvuru anında llen ALT değeri (IU/L) ile takibin 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60. aylarında ve izlemin sonunda llen ALT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Gruplar Arası ALT Değerlerinin Karşılaştırılması:

Başvuru ALT değeri: Grup II ve IV'n ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup II-I, II-V, IV-I ve IV-V arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Biyopsi ncesi ALT değeri: Biyopsi ncesi ALT değerleri karşılaştırıldığında grup II, III ve IV'n ALT değerleri benzer, grup V'in ALT değerleri anlamlı olarak dşşt.

Tedavi veya izlemin 6. ayındaki ALT değeri: Gruplar arasındaki farklılık grup I'den kaynaklanıyordu. Grup II, III, IV ve V arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Grup IV ile I arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.05$).

Tedavi veya izlemin 9. ayındaki ALT değeri: Gruplar arasındaki farklılık grup IV ve V'den kaynaklanıyordu. Grup II, III ve IV arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Grup IV-I ve V-I arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.05$).

Tedavi veya izlemin 24. ayındaki ALT değeri: Gruplar arasındaki farklılık grup IV ve V'den kaynaklanıyordu. Grup IV-I ve V-I arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Tedavi veya izlemin 36. ayındaki ALT değeri: Gruplar arasındaki farklılık grup IV'den kaynaklanıyordu. Grup IV-I, IV-II, IV-III ve IV-V arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4. 7. Çalışma gruplarının ALT değerleri.

Ölçüm zamanı	Değişken	İstatistik	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	P*
Başvuru anında	ALT değeri IU / L	Min-max	14-91	12-236	19-1217	25-1405	19-91	P<0.001
		Ortalama	39.39±23.37	98.38±67.78	119.89±228.06	172.61±312.74	42.29±18.29	
		Ortanca	34.00	97.00	53.50	97.50	40.00	
Biyopsi öncesi	ALT değeri IU / L	Min-max	-	18-478	17-621	25-239	22-91	P<0.001
		Ortalama	-	152.62±118.02	97.14±125.05	112.11±64.55	45.07±17.41	
		Ortanca	-	113.00	54.50	106.50	46.50	
Tedavi öncesi / izlemin başlangıcı	ALT değeri IU / L	Min-max	-	14-477	17-287	29-578	-	P<0.001
		Ortalama	-	155.85±125.33	70.71±62.40	145.94±130.46	-	
		Ortanca	-	149.00	43.50	117.00	-	
İzlemin veya tedavin 3. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	13-70	21-231	18-462	19-463	22-76	P<0.001
		Ortalama	32.22±15.99	75.00±58.44	64.50±85.66	128.39±118.38	41.21±14.43	
		Ortanca	28.50	54.00	38.50	78.00	42.50	
İzlemin veya tedavin 6. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	15-70	21-468	14-926	9-238	22-100	P<0.05
		Ortalama	29.78±12.71	86.62±119.80	80.86±168.51	80.00±77.38	42.64±19.33	
		Ortanca	28.00	36.00	39.50	42.00	42.00	
İzlemin veya tedavin 9. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	11-70	16-89	14-257	17-184	22-120	P<0.01
		Ortalama	26.78±13.00	40.31±26.09	47.71±48.07	61.67±77.38	46.69±24.28	
		Ortanca	24.00	27.00	32.00	42.00	45.00	
İzlemin veya tedavin 12. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	15-222	13-105	14-116	21-164	21-99	P<0.001
		Ortalama	37.83±47.76	34.62±25.48	34.57±22.10	58.89±37.05	47.69±23.02	
		Ortanca	24.50	27.00	29.00	46.50	44.00	
İzlemin veya tedavin 18. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	9-54	16-146	13-94	11-165	20-99	P<0.05
		Ortalama	27.78±12.17	45.85±41.06	33.00±19.47	54.78±39.34	42.54±21.17	
		Ortanca	25.00	31.00	26.00	43.50	40.00	
İzlemin veya tedavin 24. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	13-47	13-129	12-84	11-252	21-106	P<0.05
		Ortalama	26.61±9.17	40.00±34.27	33.14±15.80	64.22±66.56	42.31±22.25	
		Ortanca	25.00	26.00	31.00	40.50	42.00	
İzlemin veya tedavin 36. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	11-47	13-111	10-78	10-177	22-76	P<0.05
		Ortalama	26.94±9.23	34.45±26.97	34.65±20.70	68.94±48.24	39.77±15.81	
		Ortanca	25.50	26.00	27.00	64.50	38.00	
İzlemin veya tedavin 48. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	9-1417	13-113	13-1818	12-110	21-73	P>0.05
		Ortalama	105±327.73	32.88±33.16	116.32±355.89	50.53±28.51	44.46±15.29	
		Ortanca	27.50	20.00	33.00	50.00	46.00	
İzlemin veya tedavin 60. ayı	ALT değeri IU / L	Min-max	10-56	10-152	14-141	14-70	18-122	P>0.05
		Ortalama	27.78±11.64	45.71±51.57	49.92±39.00	38.07±16.03	54.77±31.13	
		Ortanca	26.00	22.00	30.00	37.00	51.00	
İzlemin veya tedavinin sonunda	ALT değeri IU / L	Min-max	10-56	17-152	14-204	14-210	18-122	P>0.05
		Ortalama	28.06±11.71	48.62±43.55	51.68±46.72	54.28±48.53	53.86±30.89	
		Ortanca	26.00	26.00	30.00	37.00	51.00	

* Kruskal Wallis Analizine göre

Tablo 4. 8. Grup içi ALT değerlerinin karşılaştırılması.

Karşılaştırma yapılan dönemler	Değişken	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
		P*	P*	P*	P*	P*
Başvuru –Biyopsi öncesi	ALT	-----	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Biyopsi öncesi-Tedavi öncesi	ALT	-----	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 3.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 6.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 9.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 12.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 18.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 24.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 36.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 48.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Tedavi öncesi/izlenin başlangıcı– İzlemin/tedavinin 60.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 3.ay1-İzlemin/tedavinin 6.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
İzlemin /tedavinin 6.ay1-İzlemin/tedavinin 9.ay1	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 9.ay1- İzlemin /tedavinin12.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 12.ay1- İzlemin/tedavinin 18.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 18.ay1- İzlemin /tedavinin24. ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 24. ay1- İzlemin /tedavinin 36.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
İzlemin/tedavinin 36.ay1- İzlemin/tedavinin 48.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
İzlemin/ tedavinin 48.ay1- İzlemin/tedavinin 60.ay1	ALT	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Başvuru– İzlemin/tedavinin sonu	ALT	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

*Student-Newman-Keuls yöntemine göre.

Tedavi veya izlemin 48, 60. ayındaki ve tedavi veya izlemin sonunda ölçülen ALT değerleri gruplar arasında istatistiksel fark göstermiyordu ($p > 0.05$).

Tablo 4. 9. Gruplar arası ALT değerlerinin karşılaştırılması.

Ölçüm zamanı	Değişken	P*		GrupI	GrupII	GrupIII	GrupIV	GrupV
				P**	P**	P**	P**	P**
Başvuru anında	ALT	P* $<0,001$	Grup I	-----	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup II	$<0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$<0,05$
			Grup V	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	-----
Biyopsi öncesi	ALT	P* $<0,001$	Grup I	-----	-----	-----	-----	-----
			Grup II	-----	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
			Grup III	-----	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	-----	$>0,05$	$>0,05$	-----	$<0,05$
			Grup V	-----	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	-----
Tedavi öncesi veya izlemin başlangıcı	ALT	P* $<0,001$	Grup I	-----	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup II	$<0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$<0,05$
			Grup V	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 3. ayı	ALT	P* $<0,001$	Grup I	-----	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup II	$<0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 6. ayı	ALT	P* $<0,05$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 9. ayı	ALT	P* $<0,05$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 12. ayı	ALT	P* $<0,001$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$<0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 18. ayı	ALT	P* $<0,01$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 24. ayı	ALT	P* $<0,05$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----	$>0,05$
			Grup V	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	-----
İzlemin veya tedavin 36. ayı	ALT	P* $<0,05$	Grup I	-----	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup II	$>0,05$	-----	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
			Grup III	$>0,05$	$>0,05$	-----	$<0,05$	$>0,05$
			Grup IV	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	-----	$<0,05$
			Grup V	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	-----

*Kruskal Wallis Analizine göre

**Dunn's Metoda göre.

Gruplardaki hastaların ALT değerleri tablo 4.7'de gruplar arası ALT değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.9'da görülmektedir.

Çalışma Gruplarının HBsAg Sonuçları:

Grup I'de izlem süresince hiçbir hastada HBsAg kaybı ve Anti-HBs pozitifleşmesi (tam viral eradikasyon) gözlenmedi.

Grup II'deki hastaların başvuru anında 13'ünde (%100.0) HBsAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 2'sinde (%15.4) HBsAg negatif, 11'inde (%84.6) pozitif idi. Bir hastada tedavinin 6. ayında, diğer hastada ise tedavinin 9. ayında HBsAg kaybı gözlemlendi.

Grup III'deki hastaların başvuru anında 28'inde (%100.0) HBsAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 2'sinde (%7.1) HBsAg negatif, 26'sında (%92.9) pozitif idi. Bir hastada tedavinin 9. ayında, diğer hastada ise tedavinin 18'inci ayında HBsAg kaybı gözlemlendi.

Grup IV'deki hastaların başvuru anında 17'sinde (%100.0) HBsAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 2'sinde (%11.8) HBsAg negatif, 15'inde (%88.2) pozitif idi. Bir hastada tedavinin 9. ayında, diğer hastada ise tedavinin 24. ayında HBsAg kaybı gözlemlendi.

Grup V'de izlem süresince hiçbir hastada HBsAg kaybı ve Anti-HBs pozitifleşmesi (tam viral eradikasyon) gözlenmedi.

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) HBsAg 6 hastada (%10.34) negatifleşip Anti-HBs pozitifleşirken, taşıyıcı ve tedavi verilmeyen grupta bir değişiklik gözlenmedi. Hastaların geneli değerlendirildiğinde %6.7 oranında tam viral eradikasyon gözlemlendi.

Çalışma Gruplarının HBeAg Sonuçları:

Grup I'de izlem süresince tüm hastalarda HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif idi.

Grup II'de başvuru anında tüm hastalarda HBeAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 9'unda (% 69.2) HBeAg negatifleşip Anti-HBe pozitifleşti.

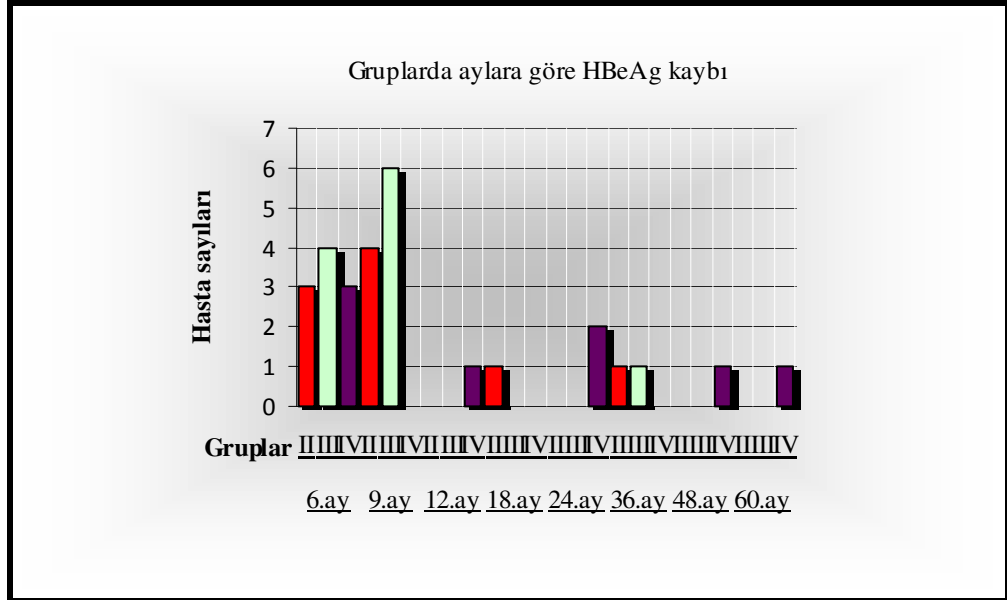
Grup III'de başvuru anında tüm hastalarda HBeAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 11'inde (% 39.3) HBeAg negatifleşip Anti-HBe pozitifleşti.

Grup IV'de başvuru anında tüm hastalarda HBeAg pozitif idi. İzlemin sonunda hastaların 9'unda (% 52.9) HBeAg negatifleşip Anti-HBe pozitifleşti.

Grup V'de izlem süresince hiçbir hastada HBeAg kaybı ve Anti HBe pozitifleşmesi (Serokonversiyon) gözlenmedi.

Gruplar arasında başvuru, takip süresi ve takip süresinin sonunda ölçülen HBeAg ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 29 hastada (%50.0) HBeAg-Anti-HBe serokonversiyonu gözlenirken, taşıyıcı ve tedavi verilmeyen grupta bir değişiklik yoktu.

Çalışmaya alınan hasta gruplarının takip süresince HBeAg ölçümleri ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.10'da, aylara göre gözlenen HBeAg kaybı şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Aylara göre hasta gruplarında gözlenen HBeAg kaybı.

Çalışma Gruplarının Anti-HDV ve Anti-HCV Sonuçları:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların takip süresince Anti-HDV ve Anti-HCV ölçümleri negatif idi. Hiçbir hastada HCV, HDV süperinfeksiyonu veya koinfeksiyonu izlenmedi.

Çalışma Gruplarının Anti-HAV Sonuçları:

Grup I'de (taşıyıcı) 1 hasta takibinin 48. ayında HAV infeksiyonu geçirdi. İnfeksiyon döneminde ALT değerinde yükselme gözlenen hastanın laboratuvar ve klinik bulguları HAV infeksiyonu geriledikten 12 ay sonra (takibinin 60. ayında) normale döndü.

Tablo 4.10. Çalışma gruplarının HBeAg sonuçları.

Ölçüm zamanı	HBeAg sonuçları	Grup (n, grup içi %)										Toplam (n,%)		P*
		I		II		III		IV		V		n	%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Başvuru	Pozitif	-	-	13	100	28	100	17	100	13	100	71	79.8	p<0.001
	Negatif	18	100	-	-	-	-	-	-	-	-	18	20.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcı	Pozitif	-	-	13	100	28	100	17	100	13	100	71	79.8	p<0.001
	Negatif	18	100	-	-	-	-	-	-	-	-	18	20.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 3.ayı	Pozitif	-	-	13	100	28	100	17	100	13	100	71	79.8	p<0.001
	Negatif	18	100	-	-	-	-	-	-	-	-	18	20.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 6.ayı	Pozitif	-	-	10	76.9	24	85.7	14	82.4	13	100	61	68.5	p<0.001
	Negatif	18	100	3	23.1	4	14.3	3	17.6	-	-	28	31.5	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 9.ayı	Pozitif	-	-	6	46.2	18	64.3	14	82.4	13	100	51	45.4	p<0.001
	Negatif	18	100	7	53.8	10	35.7	3	17.6	-	-	37	44.6	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 12.ayı	Pozitif	-	-	6	46.2	18	64.3	13	76.5	13	100	50	56.2	p<0.001
	Negatif	18	100	7	53.8	10	35.7	4	23.5	-	-	39	43.8	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 18.ayı	Pozitif	-	-	5	38.5	18	64.3	13	76.5	13	100	49	55.1	p<0.001
	Negatif	18	100	8	61.5	10	35.7	4	23.5	-	-	40	44.9	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 24.ayı	Pozitif	-	-	5	38.5	18	64.3	11	64.7	13	100	47	52.8	p<0.001
	Negatif	18	100	8	61.5	10	35.7	6	35.3	-	-	42	47.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 36.ayı	Pozitif	-	-	4	36.4	17	65.4	10	62.5	13	100	44	52.4	p<0.001
	Negatif	18	100	7	63.6	9	34.6	6	37.5	-	-	40	47.6	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 48.ayı	Pozitif	-	-	4	44.4	16	66.7	8	53.3	13	100	41	51.9	p<0.001
	Negatif	18	100	5	55.6	8	33.3	7	46.7	-	-	38	48.1	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 60.ayı	Pozitif	-	-	4	50.0	17	70.8	7	46.7	13	100	41	52.6	p<0.001
	Negatif	18	100	4	50.0	7	29.2	8	53.3	-	-	37	47.4	
İzlemin veya tedavinin sonunda	Pozitif	-	-	4	30.8	17	60.7	8	47.1	13	100	42	47.2	p<0.001
	Negatif	18	100	9	69.2	11	39.3	9	52.9	-	-	47	52.8	

*X² testine göre

Çalışma Gruplarının HBV DNA Düzeyleri:

Grup I'deki hastaların 17'sinde (%94.4) başvuru anında HBV DNA negatif, 1 (%5.6) hastada $< 10^4$ kop/ml idi. İzlemin sonunda hastaların 17'sinde (%94.4) HBV DNA negatif, 1 hastada (%5.6) 10^4 kop/ml idi. HBV DNA düzeyinde takip süresince anlamlı bir değişiklik yoktu.

Grup II'de izlemin başlangıcında 1 hastanın (%7.7) $< 10^4$ kop/ml, 4 hastanın (%30.8) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 8 hastanın (%61.5) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin sonunda 8 hastanın (%61.5) negatif, 5 hastanın (%38.5) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin başlangıcında ve sonunda ölçülen HBV DNA düzeyinde anlamlı azalma vardı. Bu da istatistiksel fark oluşturuyordu ($p < 0.05$).

Grup III'de izlemin başlangıcında 2 hastanın (%7.1) $< 10^4$ kop/ml, 1 hastanın (%3.6) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 25 hastanın (%89.3) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin sonunda 14 hastanın (%50.0) negatif, 14 hastanın (%50.0) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin başlangıcında ve sonunda ölçülen HBV DNA düzeyinde anlamlı azalma vardı bu da istatistiksel fark oluşturuyordu ($p < 0.05$).

Grup IV'de izlemin başlangıcında 2 hastanın (%11.1) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 15 hastanın (%88.2) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin sonunda 5 hastanın (%29.4) negatif, 4 hastanın (%23.5) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 8 hastanın (%47.1) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin başlangıcında ve sonunda ölçülen HBV DNA düzeyinde anlamlı azalma vardı. Bu da istatistiksel fark oluşturuyordu ($p < 0.05$).

Grup V'de izlemin başlangıcında 1 hastanın (%7.7) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 12 (%92.3) hastanın ise $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin sonunda 2 hastanın (%15.4) $< 10^4$ kop/ml, 1 hastanın (%7.7) 10^4 - 10^7 kop/ml arasında, 10 hastanın (%76.9) $> 10^7$ kop/ml idi. İzlemin başlangıcında ve sonunda ölçülen HBV DNA düzeyinde anlamlı azalma yoktu. İstatistiksel fark oluşturmuyordu ($p > 0.05$).

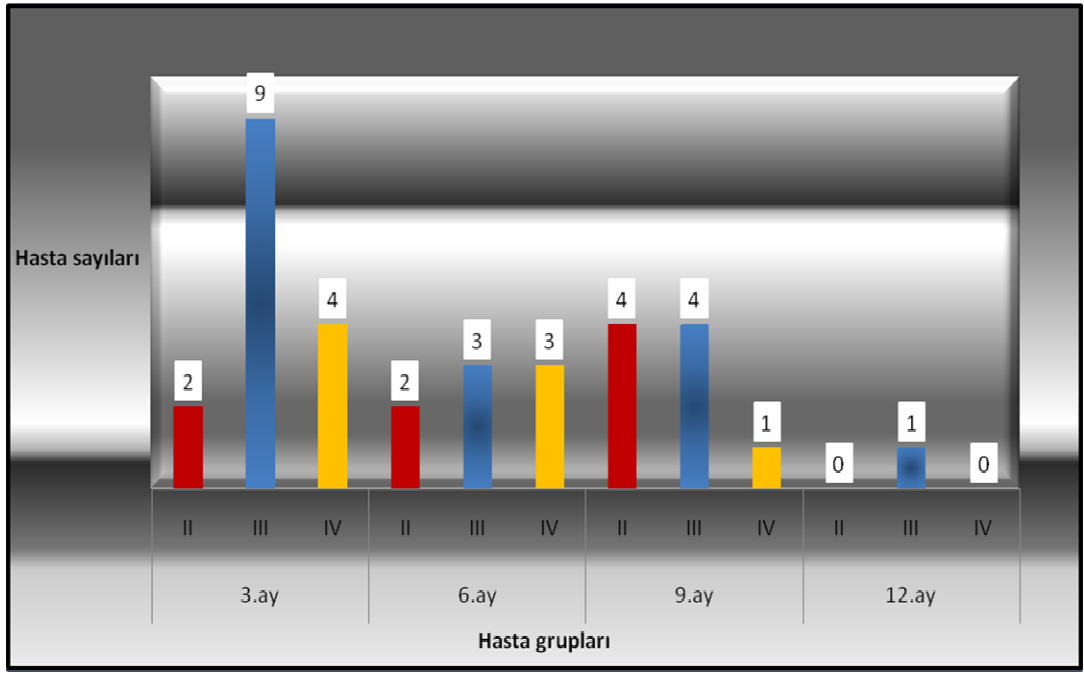
Gruplar arasında başvuru, takip süresi ve takip süresinin sonunda ölçülen HBV DNA düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p < 0.001$). Tedavi gruplarında HBV DNA düzeyinde azalma gözlenirken taşıyıcı ve tedavi verilmeyen grupta anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Çalışmaya alınan hasta gruplarının izlem veya tedavi süresince HBV DNA düzeyleri tablo 4.11'de, aylara göre HBV DNA kaybı gözlenen hasta sayıları şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.11. Gruplardaki hastaların takip süresince HBV DNA düzeyleri.

Ölçüm zamanı	HBV DNA düzeyi	Grup (n, grup içi %)										Toplam (n, %)		P*
		Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		n	%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Başvuru	Negatif	17	94.4	-	-	-	-	-	-	-	-	17	19.1	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	1	7.7	1	3.6	-	-	-	-	3	3.4	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	2	7.1	2	11.8	1	7.7	7	7.9	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	8	61.5	25	89.3	15	88.2	12	92.3	62	69.7	
İzlemin veya tedavinin başlangıcı	Negatif	17	94.4	-	-	-	-	-	-	-	-	17	19.1	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	1	7.7	2	7.1	-	-	-	-	4	4.5	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	1	3.6	2	11.8	1	7.7	8	9.0	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	8	61.5	25	89.3	15	88.2	12	92.3	60	67.4	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 3.ayı	Negatif	17	94.4	2	15.4	9	32.1	4	23.5	-	-	32	36.0	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	2	15.4	2	7.1	2	11.8	-	-	7	7.9	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	3	10.7	-	-	1	7.7	8	9.0	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	5	38.5	14	50.0	11	64.7	12	92.3	42	47.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 6.ayı	Negatif	17	94.4	4	30.8	12	42.9	7	41.2	-	-	40	44.9	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	3	15.4	5	17.9	-	-	-	-	9	10.1	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	2	15.4	3	10.7	1	7.7	1	7.7	7	7.9	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	8	28.6	9	52.9	12	92.3	33	37.1	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 9.ayı	Negatif	17	94.4	8	61.5	16	57.1	8	47.1	-	-	49	55.1	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	3	10.7	-	-	-	-	4	4.5	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	1	7.7	3	10.7	3	17.6	1	7.7	8	9.0	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	6	21.4	6	35.3	12	92.3	28	31.5	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 12.ayı	Negatif	17	94.4	8	61.5	17	60.7	8	47.1	-	-	50	56.2	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	3	10.7	1	5.9	-	-	5	5.6	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	1	7.7	1	3.6	3	17.6	1	7.7	6	6.7	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	7	25.0	5	29.4	12	92.3	28	31.5	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 18.ayı	Negatif	17	94.4	8	61.5	15	53.6	7	41.2	-	-	47	52.8	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	1	3.6	1	5.9	-	-	3	3.4	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	1	7.7	3	14.3	3	17.6	1	7.7	9	10.1	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	4	30.8	8	28.6	6	35.3	12	92.3	30	33.7	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 24.ayı	Negatif	17	94.4	8	61.5	16	57.1	7	41.2	-	-	48	53.9	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	-	-	-	-	1	7.7	2	2.2	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	-	-	-	-	3	17.6	1	7.7	4	4.5	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	5	38.5	12	42.9	7	41.2	11	84.6	35	39.3	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 36.ayı	Negatif	17	94.4	6	60.0	13	48.1	5	33.3	-	-	41	50.6	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	-	-	1	6.7	-	-	1	1.2	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	-	-	1	3.7	2	13.3	1	8.3	4	4.9	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	4	40.0	13	48.1	7	46.7	11	91.7	35	43.2	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 48.ayı	Negatif	17	94.4	5	62.5	10	41.7	6	40.0	-	-	38	50.0	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	-	-	1	6.7	1	8.3	2	2.6	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	-	-	-	-	2	13.3	-	-	2	2.6	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	3	37.5	14	58.3	6	40.0	11	91.7	34	44.7	
İzlemin veya tedavinin başlangıcın 60.ayı	Negatif	17	94.4	6	66.7	9	37.5	5	35.7	-	-	37	48.7	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	-	-	1	7.1	1	8.3	2	2.6	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	-	-	-	-	1	7.1	1	8.3	2	2.6	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	3	33.3	15	62.5	7	50.0	10	83.3	35	46.1	
İzlemin veya tedavinin sonunda	Negatif	17	94.4	8	61.5	14	50.0	5	29.4	-	-	44	49.4	p<0.001
	< 10 ⁴ kop/ml	1	5.6	-	-	-	-	4	23.5	2	15.4	7	7.9	
	10 ⁴ -10 ⁷ kop/ml	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7.7	1	1.1	
	>10 ⁷ kop/ml	-	-	5	38.5	14	50.0	8	47.1	10	76.9	37	41.6	

*X² testine göre



Şekil 4.3. Aylara göre hasta gruplarında gözlenen HBV DNA kaybı.

Çalışma Gruplarının Karaciğer Biyopsileri:

Grup I'deki hastaların karaciğer biyopsisi çocukların karaciğer fonksiyon testleri normal olduğu için yapılmamıştı. Grup II, III, IV' deki hastalara tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapıldı. Grup V'deki 5 hastaya karaciğer biyopsisi yapılırken 9 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmamıştı.

Grup II: Hastaların ortalama HAI 5.85 ± 2.37 (min-max: 3-9) puan arasında, ortalama kronisite 2.08 ± 0.86 (min-max: 1-3) puan arasında değişiyordu.

Grup III: Hastaların ortalama HAI 3.46 ± 2.39 (min-max: 0-9) puan arasında, ortalama kronisite 0.96 ± 1.03 (min-max: 0-3) puan arasında değişiyordu.

Grup IV: Hastaların ortalama HAI 5.12 ± 1.99 (min-max: 2-8) puan arasında, ortalama kronisite 1.82 ± 1.28 (min-max: 0-4) puan arasında değişiyordu.

Grup V: Biyopsi yapılan 5 hastanın ortalama HAI 2.40 ± 1.14 (min-max: 1-4) puan arasında, ortalama kronisite 0.80 ± 0.83 (min-max: 0-2) puan arasında değişiyordu.

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları ek tablo 6'da görülmektedir. Hasta gruplarının karaciğer biyopsisi HAI ve Evre'leri ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.12'de görülmektedir.

Tablo 4.12. Çalışma gruplarının HAİ'i – Kronisitesi (evre).

Değişken	İstatistik	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	p*
Knodel HAİ --/ 18	Min-max	3-9	0-9	2-8	1-4	p < 0.01
	Ortalama	5.85±2.37	3.46±2.39	5.12±1.99	2.40±1.14	
	Ortanca	5.00	3.00	5.00	2.00	
Knodel Evre --/ 6	Min-max	1-3	0-3	0-4	0-2	p < 0.01
	Ortalama	2.08±0.86	0.96±1.03	1.82±1.28	0.80±0.83	
	Ortanca	2.00	1.00	2.00	1.00	

*Kruskal Wallis Analizine göre

Grup II ve IV'ün karaciğer biyopsisi HAİ puanı diğer iki gruptan yüksekti. Grup II ile V, grup II ile III, grup III ile IV ve grup IV ile V arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p<0.05). Diğer gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Grup II ve IV'ün karaciğer biyopsisi kronisite puanı diğer iki gruptan yüksekti. Grup II ile V, grup II ile III, grup III ile IV ve grup IV ile V arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p<0.05). Diğer gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Tedavi Gruplarında Gözlenen İlaç Yan Etkileri:

İlaç yan etkileri yönünden gruplar değerlendirildiğinde lamuvidine ait herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hastalarda IFN-alfa'ya ait yan etkiler gözlendi. Hasta gruplarında IFN-alfa tedavisine bağlı izlenen yan etkiler tablo 4.13'te görülmektedir. Hastaların %76.7'sinde IFN-alfa tedavisine ait bir yan etki gözlendi. En sık gözlenen yan etki IFN-alfa tedavisinin başlangıcında hastaların tümünde görülen ancak tedavinin 1. ayından sonra %60'ında devam eden flue like olarak adlandırılan grip benzeri semptomlardı.

Tablo 4.13. Hastalarımızda izlenen ilaç yan etkileri.

İlaç yan etkisi	Grup (n, grup içi %)				Toplam (n, %)	
	II		IV		n	%
	n	%	n	%		
Flue like	8	61.5	10	58.8	18	60.0
Halsızlık	2	15.4			2	6.7
Saç dökülmesi	-	-	1	5.9	1	3.3
Trombositopeni	-	-	2	11.8	2	6.7
Yok	3	23.1	4	23.5	7	23.3

Çalışma Gruplarının Tedaviye Yanıtının Değerlendirilmesi:

Grup V’de 4 hastada biyokimyasal iyileşme gözlenirken, 9 hastada takip süresince bir değişiklik olmadı. Hiçbir hastada serokonversiyon ve HBV DNA kaybı izlenmedi. Taşıyıcı olarak takip edilen hastalarda ise herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 23 (%39.7) hastada tam yanıt vardı. Tedavi grupları içinde en yüksek tam yanıt oranı grup II’ de %53.8 idi. Grup III’de tam yanıt oranı %39.3 idi. En düşük tam yanıt grup IV’de idi (%29.4).

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 8 (%13.8) hastada nüks izlendi. Tedavi gruplarında en yüksek nüks oranı grup IV’de %29.4 (5 hastada), grup III’de %10.7 (3 hastada) idi.

Tedavi gruplarında 13 hasta (%22.4) tedaviye yanıtızsız idi.

Tedavi gruplarının tedaviye yanıtları tablo 4.14’te, tedaviye yanıt zamanları tablo 4.19’da görülmektedir.

Tablo 4.14. Gruplardaki hastaların tedavi yanıtları.

Tedaviye yanıt	Grup (n, grup içi %)						Toplam (n, %)		P
	II		III		IV		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Biyokimyasal yanıt	1	7.7	4	14.3	1	5.9	6	10.3	p > 0.05
Tam yanıt	7	53.8	11	39.3	5	29.4	23	39.7	
Yanıtızsızlık	3	23.1	7	25.0	3	17.6	13	22.4	
Nüks	-	-	3	10.7	5	29.4	8	13.8	
Biyokimyasal yanıt ve serokonvesiyon	1	7.7	2	7.1	3	17.6	6	10.3	
Serokonversiyon-Virolojik yanıt	1	7.7	1	3.6	-	-	2	3.5	

X² testine göre.

HBeAg – Anti HBe Serokonversiyonu:

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 29 hastada %50’inde serokonversiyon gözlemlendi. Grup I’deki hastaların başvuru anında hepsinde serokonversiyon vardı. Grup V’deki hastaların hiçbirinde serokonversiyon gözlenmedi. Serokonversiyon oranları Grup II’de %69.2, grup III’de %42.9, grup IV’de %64.7 idi.

En yüksek serokonversiyon oranı grup II’de idi. Tedavi grupları arasında en düşük serokonversiyon oranı grup III’de idi. Serokonversiyon yönünden tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tedavi gruplarındaki serokonversiyon oranları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.15’de, serokonversiyon zamanları ise tablo 4. 19’da görülmektedir.

Tablo 4.15. Hasta gruplarının serokonversiyon oranları.

HBe Ag-Anti-HBe serokonversiyonu	Grup (n, grup içi %)						Toplam (n, %)		P*
	II		III		IV		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Var	9	69.2	11	39.3	9	52.9	29	50.0	P > 0.05
Yok	4	30.8	17	60.7	8	47.1	29	50.0	

* X^2 testine göre

Biyokimyasal Yanıt:

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 38 hastada (%65.5) biyokimyasal yanıt varken, grup V’de 4 hastada (%30.8) biyokimyasal yanıt izlendi. Taşıyıcı grupta (Grup I) hastaların hepsinde başvuruda biyokimyasal yanıt vardı. Takip süresince değişiklik göstermedi. Biyokimyasal oranları grup II’de %69.2, grup III’de %64.3, grup IV’de %61.1, grup V’de %30.8 idi. En yüksek biyokimyasal yanıt oranı grup II’de idi. Tedavi grupları arasında en düşük biyokimyasal yanıt oranı grup IV’de idi.

Çalışmamıza alınan hasta gruplarının biyokimyasal yanıt oranları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.16’da, biyokimyasal yanıt zamanları ise tablo 4.19’da görülmektedir.

Tablo 4.16. Hasta gruplarının biyokimyasal yanıt oranları.

Biyokimyasal yanıt	Grup (n, grup içi %)								Toplam (n, %)		P*
	II		III		IV		V		n	%	
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Var	9	69.2	18	64.3	11	61.1	4	30.8	42	59.2	P*** > 0.05 p**** > 0.05
Yok	4	30.8	10	35.7	6	38.9	9	69.2	29	40.8	

* X^2 testine göre,

** grup V dahil

***grup V hariç

HBV DNA Kaybı:

Tedavi gruplarında (Grup II, III, IV) 27 hastada (%46.6) HBV DNA kaybı gözlemlendi. Grup I'deki hastaların başvuru anında hepsinde serokonversiyon vardı. Grup V'deki hastaların hiçbirinde HBV DNA kaybı gözlemlenmedi. HBV DNA kayıp oranları grup II'de %61.5, grup III'de %50.0, grup IV'de %29.4 idi. En yüksek HBV DNA kayıp oranı grup II iken en düşük HBV DNA kayıp oranı grup IV'de idi. HBV DNA kaybı yönünden tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi gruplarındaki HBV DNA kayıp oranları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.17'de, HBV DNA kayıp zamanları tablo 4.19'da görülmektedir.

Tablo 4.17. Hasta gruplarının HBV DNA kayıp oranları.

HBV DNA kaybı	Grup (n, grup içi %)						Toplam (n, %)		P*
	II		III		IV		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Var	8	61.5	14	50.0	5	29.4	27	46.6	P > 0.05
Yok	5	38.5	14	50.0	12	69.6	31	53.4	

* X^2 testine göre

Tam Yanıt:

Tedavi grupları arasında (Grup II, III, IV) en yüksek tam yanıt IFN grubunda %53.8 oranında izlendi. En düşük tam yanıt IFN-LAM kombinasyon grubunda %29.4 oranında izlendi. Hastanın kombine (interferon ve lamuvidin eş zamanlı), tek başına interferon veya tek başına lamuvidin kullanması ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ($p>0.05$). Tedavi gruplarındaki tam yanıt oranları ve istatistiksel karşılaştırmaları tablo 4.18'de, tam yanıt zamanları tablo 4.19'da görülmektedir.

Tablo 4.18. Hasta gruplarının tam yanıt oranları.

Grup (n, grup içi %)		Tedaviye tam yanıt				P*
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
II	IFN	7	53.8	6	46.2	P > 0.05
III	LAM	11	39.3	17	60.7	
IV	IFN -LAM	5	29.4	12	70.6	

* X^2 testine göre.

Tablo 4.19. Hasta gruplarının tedaviye yanıt ve nüks zamanları.

Değişken	İstatistik	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	P*
Serokonversiyon zamanı: Ay	Min-max	6-36	3-90	6-84	-	p>0.05
	Ortalama	12.33±9.53	15.50±24.13	30.00±28.74	-	
	Ortanca	9.00	7.50	12.00	-	
Biyokimyasal yanıt zamanı: Ay	Min-max	3-36	1-84	6-72	1-60	p>0.05
	Ortalama	11.00±9.72	12.50±19.76	28.64±24.78	22.75±25.81	
	Ortanca	9.00	6.00	12.00	15.00	
Virolojik yanıt zamanı: Ay	Min-max	6-9	3-90	3-48	-	p>0.05
	Ortalama	7.88±1.55	12.20±21.76	15.00±16.54	-	
	Ortanca	9.00	6.00	9.00	-	
Tam yanıt zamanı: Ay	Min-max	6-18	3-90	6-48	-	p>0.05
	Ortalama	10.00±4.09	17.08±23.44	21.50±20.64	-	
	Ortanca	9.00	9.00	10.50	-	
Nüks zamanı: Ay	Min-max	-	9-54	18-60	-	p>0.05
	Ortalama	-	31.50±31.82	32.40±17.28	-	
	Ortanca	-	31.50	30.00	-	

* χ^2 testine göre

Tedaviye Tam Yanıtı Etkileyen Faktörler:

Grup I ve V çıkarıldığında kalan 58 hastanın 23'ünde (%39.7) tedaviye tam yanıt vardı. Otuzbeş (%60.3) hastanın tedaviye tam yanıtı yoktu.

Grup II, III ve IV'deki hastaların 18'i (%45) kız, 40'ı (%55) erkek idi. Erkek hastaların %42.5, kız hastaların %33,3 oranında tedaviye tam yanıtı vardı.

Tedaviye tam yanıt oranı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tedaviye tam yanıt veren 23 hastanın yaş ortalaması 7.70 ± 3.68 , tam yanıt vermeyen 35 hastanın yaş ortalaması 8.76 ± 4.57 idi.

Tedaviye tam yanıt ile yaş arasında istatistiksel bir ilişki yoktu (p>0.05).

Tedaviye tam yanıt veren hastaların tedavi öncesi ALT değeri daha yüksekti ancak başvuru ve tedavi öncesi ölçülen ALT değerleri ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu (p>0.05).

Tedaviye tam yanıt veren hastaların HAI skoru daha yüksekti ancak HAI skoru ve kronisite (evre) ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu (p>0.05).

Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki vardı ($p<0.05$). Tedavi veya izlemin 3. ayındaki ve daha sonraki HBV DNA düzeyi ile tedaviye tam yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki vardı ($p<0.001$).

Tedaviye tam yanıt ile hastanın kullandığı ilaç arasında ilişki yoktu ($p>0.05$). Tedaviye tam yanıtı etkileyen faktörler tablo 4.20’de görülmektedir.

Tablo.4.20. Tedaviye tam yanıtı etkileyen faktörler.

Değişken		Tedaviye tam yanıt var: n=23	Tedaviye tam yanıt yok: n=35	P
Yaş		7.70 ± 3.68	8.76 ± 4.57	$p^*>0.05$
Cinsiyet (kız/erkek): (n)		6/17	12/23	$p^{**}>0.05$
Perinatal bulaş (n)		7	20	$p^*<0.05$
Başvuru ALT değeri (IU/L)		95.00 (12-1217)	77.00 (19-1405)	$p^{**}>0.05$
Tedavi öncesi ALT değeri (IU/L)		95.00 (14-477)	69.00 (12-578)	$p^{**}>0.05$
HAİ	Skor (.. / 18) (min-max)	5.00 (2-9)	4.00 (0-9)	$p^{**}>0.05$
	Evre (.. / 6) (min-max)	1.00 (0-3)	1.00 (0-4)	$p^{**}>0.05$
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (kop/ml): n (%)	negatif	-	-	$p^*<0.05$
	$<10^4$	1 (4.4)	1 (2.9)	
	10^4-10^8	5 (21.7)	1 (2.9)	
	$>10^8$	17 (73.9)	33 (94.2)	
Tedavinin 3. ayındaki HBV DNA düzeyi (kop/ml): n (%)	negatif	10 (43.5)	5 (14.3)	$p^*<0.001$
	$<10^4$	2 (8.7)	4 (11.4)	
	10^4-10^8	6 (26.1)	1 (2.9)	
	$>10^8$	5 (21.7)	25 (71.4)	
Tedavi şekli: n (%)	IFN	7 (53.8)	6 (46.2)	$p^*>0.05$
	LAM	11 (39.3)	17 (60.7)	
	IFN-LAM	5 (29.4)	12 (70.6)	

* X^2 testine göre,

** Mann-Whitney U testine göre

Tedaviye tam yanıt veren hastaların 5’i (%21.7) ev içi horizontal bulaş, 1’i (%4.4) transfüzyon, 2’si (%8.7) cerrahi girişim veya diş çekimi sonrası, 7’si (%30.4) perinatal bulaş idi. Sekiz (%34.8) hastanın muhtemel bulaş yolu bilinmiyordu.

Tedaviye tam yanıt vermeyen hastaların 3’ü (% 8.6) ev içi horizontal bulaş, 3’ü (%8.6) transfüzyon, 2’si (%5.7) cerrahi girişim veya diş çekimi sonrası, 20’si (% 57.1) perinatal bulaş idi. Yedi hastanın (%20.0) muhtemel bulaş yolu bilinmiyordu. Perinatal bulaş olan hastaların %74.0’ü ve transfüzyonla bulaş olanların % 75.0’inde tam cevap yoktu. Tablo 4.21’de bulaş yolu ve tedaviye tam yanıt arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Bulaş yolu ve tedaviye tam yanıt arasındaki ilişki.

Tedaviye tam yanıt	Muhtemel Bulaş Yolu (n, grup içi %)										P*
	Ev içi horizontal bulaş		Transfüzyon		Cerrahi girişim veya dış çekimi		Perinatal bulaş		Bilinmiyor		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Var	5	62.5	1	25.0	2	50.0	7	26.0	8	53.3	P>0.05
Yok	3	27.5	3	75.0	2	50.0	20	74.0	7	46.7	

*X² testine göre

HBV'ye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar ve Ekstrahepatik Bulgular:

Hastaların %85.4'ünde her hangi bir komplikasyon izlenmedi. Bir hastada pseudotrombositopeni gözlemlendi. HBV nefriti gözlenen 4 hasta, nefrotik sendrom gözlenen 2 hasta tedavi ile kontrol altına alınmıştı. Bir hastada tedavi ile kontrol altına alınan hepatik yetmezlik, bir hastada özefagus varisi komplikasyon olarak izlendi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda HBV'ye bağlı gelişen komplikasyonlar ve ekstrahepatik bulgular tablo 4.22' de görülmektedir.

Tablo 4.22. Hastalarımızdaki komplikasyonlar ve ekstrahepatik bulgular.

Komplikasyon veya Ekstrahepatik bulgu	Sayı (n)	Sıklık (%)
Anksiyete Bozukluğu	1	1.1
Cinsel İsteksizlik	1	1.1
HBV Nefriti	4	4.5
Hepatik Yetmezlik	1	1.1
Kronik Ürtiker	1	1.1
Molloskum Kontagiyozum	1	1.1
Pseudotrombositopeni	1	1.1
Nefrotik Sendrom	2	2.3
Özefagus Varisleri	1	1.1
Yok	76	85.4

Hepatik yetmezlik 1 hastada (%1.1) başvuruda mevcut idi. Hasta fulminan hepatit tablosunda başvurdu ve uygun tedavi ile klinik cevap alındı. Kronik HBV olarak takibe alınıp kombine tedavi uygulandıktan sonra tam yanıt elde edildi. Ancak tam viral klirens sağlanamadı. Beş yıllık takibinde relaps gözlenmedi.

Özefagus varisi tespit edilen tek hasta grup 3'te lamuvidin tedavisiyle takibe alındı. Kırksekiz ay lamuvidin tedavisi alan hasta lamuvidin tedavisi sonrası 52 ay izlendi ancak hasta izlemin sonunda tedaviye yanıtız olarak değeriendirildi.

Hastalarımızda en sık gözlenen ekstrahepatik manifestasyonlar; 4 hastada (%4.4) HBV nefriti, 2 hastada (%2.2) nefrotik sendrom, 1 hastada (%1.1) kronik ürtiker, 1 hastada (%1.1) molloskum kontagiyozum idi.

5. TARTIŞMA

Hepatit; virüslerin, toksinlerin, kimyasal maddelerin, otoimmün olayların veya bakterilerin neden olduğu karaciğer inflamasyonudur. Klinikte görülen hepatitlerin büyük çoğunluğu virüslere bağlıdır. Kronik Hepatit B, hepatit B virüsünün neden olduğu uzun süreli iltihabi karaciğer hastalığıdır. Hepatit B virüs enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından 2000'li yıllarda bile halen tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (62).

Dünyada 2 milyar insan HBV ile temas ettiği ve yaklaşık 600 milyon kişinin taşıyıcı olduğu ve bunların da yaklaşık %10'unda kronik HBV enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir. Bu oran perinatal bulaş yolu ile infekte olan hastalarda %90 gibi çok yüksek oranlara çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre Avrupa'da her yıl yaklaşık 1 milyon insan HBV ile infekte olmakta, bunların 90.000'i kronikleşmekte, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etiolojisinde halen ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'de HbsAg prevalansı % 4-10, Anti-HBs prevalansı % 20.6-52.3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik ülkeler grubuna girmektedir (4, 25).

Hepatit B enfeksiyonu sırasında oluşan karaciğer hücre hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogeneizde genel olarak immün kökenli sürecin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HBV' ye bağlı hücre hasarında HBV'nin doğrudan sitolitik etkisi olduğunu tespit eden çalışmalar vardır (36-48).

HBV infeksiyonu patogenezinde bir dizi olayın başlamasını komuta eden immünitinin başrol oynadığı bir gerçektir. Eğer virüs bu sistemlerde bir defekt oluşturur yada onların temel komponentlerini nötralize ederse infeksiyon kronikleşmektedir. Viral hepatitlerin kronikleşmesinde özellikle hücrel immünite rol oynamaktadır. Kronik Hepatit B infeksiyonlarının tedavi edilmesi hem hastalığın remisyona sokulması hem de diğer kişilere bulaştırılmaması açısından önemlidir (37, 44, 47).

Bu çalışmaya dahil edilen 89 hastanın 29'u (%32.6) kız, 60'ı (%67.4) erkek idi. Bu bulgu, kronik HBV infeksiyonunun erkeklerde daha fazla görülmesi ile ilişkili veriler ile paralellik göstermektedir (5, 63). Erkeklerde daha fazla kronikleşme, HBV S geni üzerinde bulunan "glucocorticoid-responsive element" (GRE) denilen bir genom bölgesinin etkinliğine bağlanmaktadır. Glukokortikoid varlığında gen ekspresyonu 5 kata varan oranlarda artmaktadır. Glukokortikoidler HBV ile infekte hastalarda invivo HBsAg düzeyini arttırlar. Bu mekanizmanın, HBV'nin cinsiyete dayalı farklı davranış kalıbının bir bölümünü açıklayabileceği ileri sürülmektedir (41).

Çalışma grubumuzdaki 89 hastaya bakıldığında %59.3'ünde ailede en az bir bireyde HBsAg pozitifliği olduğu görülmektedir. Kırk hastanın annesinde, 13 hastanın diğer aile bireylerinde HBsAg pozitifliği tespit edildi. Annede HBsAg pozitifliği perinatal bulaş olarak kabul edildi. Perinatal bulaş hastalarımızın %43.9'unda saptandı. Baba ve diğer aile bireylerinde HBsAg %15.7 oranında pozitif idi. Yirmialtı hastanın (%29.2) bulaş yolu tespit edilemedi. Çalışma grubunda literatür ile uyumlu şekilde perinatal bulaş daha ön plandaydı (3, 5, 25, 27).

Ülkemiz şartlarında erkek çocukların bir kısmının ev ortamında steril olmayan koşullarda sünet olmasında bulaş yolu bilinmeyen erkek çocuklar için bir risk faktörü olabilir ancak hastalarımızı bu yönde değerlendiremedik.

Kronik Hepatit B infeksiyonu hiç belirti vermeden veya hafif bulgular ile seyredebilir. Erişkin dönemde siroz bulguları ve komplikasyonları ile tanı alan kronik HBV infeksiyonu görülebilir. Özellikle çocukluk yaş grubunda kronik HBV infeksiyonu tanısı çoğunlukla başka nedenlerle yapılan incelemeler sırasında rastlantısal olarak konur (13, 59, 60).

Bu çalışmaya dahil edilen 89 hastanın %37.1'i aile taraması ile %3.4'ü AST/ALT yüksekliği nedeni ile tetkik edilirken, %59.5'i her hangi bir rahatsızlığı dolayısı ile hastaneye başvurduğunda yapılan incelemeler sonucu tanı almıştır.

Tanı alan olgularda en sık gözlenen semptom %16.9 ile halsizlik ve iştahsızlık idi. Hastalarımızın %85.4'ünde fizik muayene bulguları normal idi.

Kronik HBV doğal gidişinde kendiliğinden (spontan) serokonversiyon görülebileceği gibi, yeniden alevlenme, siroza ve HCC'ye ilerleme gibi komplikasyonlarda görülebilir (64).

Kronik HBV infeksiyonu olgularının önemli bir kısmını oluşturan asemptomatik taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde normal yada normale yakın bulgular elde edilmekte, ileriye dönük takiplerinde ise iyi bir prognoza sahip oldukları bildirilmektedir (65).

Popper ve arkadaşları (66) değişik ülkelerden yapılan araştırmaları incelediklerinde, asemptomatik taşıyıcıların histolojik analizlerinde kronik aktif hepatit ve siroz sıklığının sırasıyla %1.6 ve %0.7 oranında olduğunu gözlemlemişler ve asemptomatik taşıyıcılık durumunda ağır karaciğer hastalığı gelişiminin oldukça düşük olduğu sonucuna varmışlardır.

De Franchis ve arkadaşları (67) ortalama 10 yılı aşan takiplerinde 68 olgudan ancak birinin kronik aktif hepatite progresyon gösterdiğini saptamışlardır.

Villeneuve ve arkadaşları (68) ise ortalama 16 yıl süreyle takip ettikleri 317 olgudan 3'ünün HBV'ne bağlı siroz nedeniyle öldüğünü kaydetmişlerdir.

Alaska'da yapılan prospektif bir çalışmada 1400 olgunun ancak 14'ünde kronik aktif hepatit ve 8'inde siroz gelişimi saptanmıştır (69).

Ülkemizde yapılan araştırmada ise Ökten ve arkadaşları (70) 372 olgudan oluşan serilerinde ağır karaciğer hastalığı gözlemlememişlerdir.

Son yıllarda bu konuda çocuklar üzerinde yapılmış klinik çalışmalarda vardır.

Iorio ve arkadaşları (71) kronik hepatit B hastası 108 çocuğu 24 yıl süre ile izlemişlerdir. Bu süre sonunda hiçbir çocukta son dönem karaciğer hastalığı ve HCC gözlemlememişlerdir.

Zacharakis ve arkadaşları (72) 173 çocuk hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmalarında hastaları 12 yıl süre ile izlemişlerdir. Bu süre sonunda bir hastada siroz, bir hastada da HCC gözlediklerini rapor etmişlerdir.

Tayvan, Japonya ve Alaska'da HBsAg taşıyıcılarını kapsayan prospektif çalışmalarda, HBV infeksiyonunun hepatoselüler karsinom riskini artırdığına işaret edilmektedir (69, 73, 74).

Bu çalışmaların aksine İtalya'da 10 yılı, Kanada'da ise 16 yılı aşan ortalama takip süresi sonunda, HBsAg taşıyıcılarının hiçbirinde hepatoselüler karsinom gelişimi saptanmamıştır (67, 68).

Bu çalışmada grup I'deki 18 hasta HBsAg taşıyıcısı idi. Takip süresince hastalarımızda siroz, HCC ve aktif hepatite ilerleme gözlemedik. Hiçbir hastanın takibinde HDV süperinfeksiyonu gelişmedi. Hastalarımızın hiçbirinde HbsAg kaybı gözlenmedi. Hastalarımızın hiçbirinde hepatoselüler karsinom gözlenmemesine karşın gerek vaka sayısı gereksede takip süresi sağlıklı bir değerlendirmeyi engellemektedir. Bunla birlikte literatür bilgileride göz önüne alındığında (75-79) asemptomatik HBsAg taşıyıcılığının selim seyrettiği ve rutin karaciğer biyopsisi uygulamasına gerek olmadığı; ancak HBV-DNA(+) olguların daha dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

HBeAg (+) immunotolerans fazında bulunan hastaların birçoğu 10-30 yıl sonunda immunoaktif faza, yani HBeAg (+) kronik HBV'ye ilerleyecektir. Bu fazdaki en önemli risk bulaşıcılıktır. Normal ALT düzeylerine sahip HBsAg (+) hastalarda HBeAg pozitifliğinin HCC gelişmesini artıran en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (HBsAg pozitifliği 10 kat, HBeAg pozitifliği 60 kat). HBV replikasyon göstergeleri ile hem karaciğer hastalığının aktivitesi-ilerleyiciliği, hem de HCC gelişmesi arasında aşikar bir ilişki vardır. Bu dönemde parankimal karaciğer hastalığı bulunmadığından ve eldeki mevcut ilaçların hiçbirisi etkili olmadığından bu olgular halen tedavisiz izlenmektedir. İmmun temizleme döneminde ise AST ve ALT belirgin yükselmiştir. İmmun sistemin aktive olmasıyla viral klirens tetiklenir ve karaciğerde gelişen nekroinflamatuvar hasara bağlı olarak hastalığın klinik tablosu ortaya çıkar. Histolojik incelemede orta veya ağır patoloji saptanmaktadır. Kronik hastalarda bu evre, yıllarca sürebilir kendiliğinden HBsAg kaybı %10-20/yıl, siroz gelişimi %2-5/yıl, karaciğer kanseri gelişimi %2-5 /yılıda görülür. Bu evrede hastaların %15-25'inde siroz ve karaciğer kanseri ile erken ölüm gerçekleşmektedir. Bu nedenle kronik HBV infeksiyonu bu dönemde saptanırsa hastaların tedavi edilmeleri önerilmektedir (80).

Kronik HBV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan ajanlar IFN-alfa ve nükleozid analoglarıdır. Nükleozid analoglarından çocuklarda tek ruhsat almış olan LAM dir (59, 60, 80).

IFN-alfa ilk kez erişkinlerde tedavi amacı ile denenmiş, olguların yaklaşık % 30'unda ALT'nin normale geldiği, HBV DNA'nın negatifleştiği ve Anti-HBe serokonversiyonu olduğu görülmüştür. Daha sonra da çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar başlamıştır (6, 56).

IFN tedavisine HBeAg kaybı ile yanıt veren vakaların oranı %30-40 arasında değişmektedir. Bu oran tedavisiz bırakılan hastalara (%5-7) göre daima yüksek bulunmuştur. HBsAg kaybı ise %7-8 olarak saptanmıştır (60, 81, 82).

Erişkin hastalarda yapılan 40 kadar çalışmanın metaanalizinde IFN tedavisi ile plasebo grubuna göre önemli ölçüde HBV DNA, HBeAg ve HBsAg kaybı sağlandığı gösterilmiştir. 837 hasta üzerinde yapılan bu analizde 3, 4 yada 6 aylık tedavi sürelerinin benzer etkide olduğu, HBV DNA kaybının %37, HBeAg kaybının %33 ve HBsAg kaybının %7,8 oranında gerçekleştiği görülmüştür (83).

Uzak Doğu'da erişkin hasta grubu üzerinde IFN tedavisiyle yapılmış çalışmalarda yanıt oranının %33 olduğu ve uzun sürdüğü, tedavisiz bırakılan hastalarda ise bu oranın yaklaşık %12 olduğu gösterilmiştir (84).

Avrupa'da erişkinlerde kronik HBV tedavisinde IFN kullanımı ile ilgili uzun süren ileriye dönük bir çalışmanın verilerine göre HBV DNA düzeyinin negatifleşmesinin tedavisiz bırakılan hastalara göre daha yüksek oranda bulunduğu ve daha erken oluştuğu, tedavi alanlarda tam yanıtın %34 oranında geliştiği, ancak IFN tedavisinin tek kürünün HCC'nin önlenmesi için yeterli olmadığı saptanmıştır (82).

Erişkin hasta grubu ile yapılan uzun süreli izlemli dayalı çalışmalarda IFN tedavisi ile hastaların yaşam süresinin uzadığı ve HCC oluşumunun azaldığı görülmüştür (83, 84).

IFN, erişkin hasta grubunda iyi yanıt gösterdikten sonra çocuklarda kullanıma girmiştir; ancak çocuk ve erişkin hastalarda immüntoleran oranı, progressif karaciğer hastalığı oranı ve infeksiyonun alınma yaşının farklı olmasından dolayı IFN tedavisine farklı yanıtın oluştuğu gösterilmiştir (85).

Avrupa'da kronik HBV'li çocuklarda yapılmış çalışmalarda HBV DNA ve HBeAg kaybı ile IFN tedavisine yanıt oranı %20-58 arasında gerçekleştiği görülmüştür. İnfeksiyonun perinatal dönemde alındığı Asyalı çocuklarda ise bu oranın daha düşük (%3-17) olduğu saptanmıştır (86).

Sokal'ın (85) 144 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada IFN tedavisi ile HBeAg ve HBV DNA kaybının %26, kontrol grubunda ise %11 olduğu gösterilmiştir.

Dikici ve arkadaşları (87) yüksek doz IFN'nin 12 ay kullanımı ile tedavi sonunda tam yanıt oranını %30,7 bulmuşlardır.

Bu çalışmada IFN ile tedavi edilen hasta grubunda HBeAg kaybı %69.2, HBV DNA kaybı %61.5, tam yanıt %53.8 oranında izlendi. Bu çalışma prospektif bir çalışma olmadığı için hastaların seçimi ve özellikleri diğer çalışmalar ile kıyaslandığında uygun olmayabilir. Ayrıca bu gruptaki hastaların başvuru ALT değerlerinin yüksek, HBV DNA düzeylerinin genelde orta veya düşük düzeyde olması ayrıca HAI'lerin diğer gruplara göre ılımlı yüksek olması cevap oranını olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Asyalı ve Avrupalı kronik HBV'li hastaların tedaviye yanıtına bakıldığında Avrupalı hastalarda tedaviye yanıtın biraz daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bu da Asyalı ve Avrupalı kronik HBV'li hastaların HBV infeksiyonunun doğal gidişinin farklı olmasından, Asyalı hastaların HBV'yi perinatal, Avrupalı hastaların ise perkutan veya cinsel temas sonucunda almasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda IFN'a oluşan yanıtın farklı olduğu görülmüş ve yanıtı etkileyen etmenler araştırılmıştır. Erişkinlerde yapılmış bir çok araştırma sonucunda başlangıç ALT değerinin yüksek olması iyi prognostik etmen olarak kabul edilmektedir (83). IFN'a yanıtı olumlu etkileyen faktörler çocuklarda da erişkinlerdekine benzerlik gösterir. ALT düzeyi yüksek ve HBV DNA düzeyi orta derecede yüksek olan çocuklar yanıtın gelişmesi açısından daha şanslı sayılırlar. Bu özelliklere sahip olanlarda tedaviye yanıtın %30-43 olduğu gösterilmiştir (86).

Kansu ve arkadaşları (88) yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyetin tedaviye yanıtı etkilemediğini göstermişlerdir.

Bu çalışmada IFN alan grupta yaş ve cinsiyetin tedaviye yanıtı etkilemediği, literatürden farklı olarak başvuru sırasındaki ALT düzeylerinin tedaviye yanıt verme açısından istatistiksel bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir.

Bortoloti ve arkadaşları (89) IFN'a yanıtın genellikle tedavi başlangıcından itibaren 12-18. aylarda oluştuğunu göstermişlerdir. Hastalarımızda da serokonversiyon, ALT normalizasyonu ve HBV DNA kaybının 9. aydan itibaren oluştuğu gözlenmiştir.

Alfa IFN genellikle iyi tolere edilmekle birlikte yan etkilere sahiptir (60, 80).

Iorio ve arkadaşları (90) kronik B hepatitli 94 çocuğa 3-12 ay süre ile 3-10 MÜ IFN-alfa tedavisi ile gelişen yan etkileri araştırmışlardır. Bu çalışmada tüm hastalarda IFN tedavisinin en az bir yan etkisi görülmüş, hastaların %80'inde 5'den fazla hayatı tehdit etmeyen yan etki saptanmıştır. Hastaların tümünde geçici grip benzeri sendrom IFN enjeksiyonundan 2-6 saat sonra görülmüş ve tedavinin 4. haftasından itibaren görülme oranı azalmıştır. Saç dökülmesi tedavinin 6. ayından sonra ortaya çıkmıştır. Nörolojik incelemeleri tamamen normal olan 2 hastada febril konvülzyon görülmüştür. Tedavi sırasında hastaların %30'unda iştahın azalmasına bağlı geçici kilo kaybı saptanmıştır. Hastaların %52'sinde genellikle tedavinin ilk 3 ayında görülen nötropeni saptanmıştır. Çocukluk çağında görülen IFN'nun yan etkileri her ne kadar erişkinlerdekine benzese de bu çalışmada çocuklarda geç sistemik yan etkilerin (trombositopeni, kardiovasküler, renal, tiroid ve otoimmün yan etkiler) görülmediği bildirilmiştir. Yan etki saptanan hastalarda yaş, cinsiyet ve tedaviye yanıt yönünden bir farklılık saptanmamıştır.

Kansu ve arkadaşlarının (80) yapmış olduğu çalışmada grip benzeri sendromun hastaların %100'ünde, kemik iliği baskılanmasının %1'inde, otoimmün komplikasyonların %1'inde, nörolojik (febril konvülzyon) yan etkilerin ise %2'sinde görüldüğü, infeksiyon ve psikiyatrik komplikasyonların ise oluşmadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada IFN tedavisini monoterapi veya kombine tedavi şeklinde alan tüm hastalar değerlendirildiğinde IFN'dan birkaç saat sonra ateş ve kırgınlık gibi grip benzeri sendrom bulguları başlangıçta hastaların tümünde görülmesine rağmen tedavinin 1. ayından sonra 18 hastada (%60) gözlenmiştir. IFN'nun oluşturabileceği geç yan etkilerden trombositopeni 2 hastada (%6.7), saç dökülmesi 1 hastada (%3.3) gözlemlendi. Bu sonuçlar çocuk yaş grubunda IFN'nun iyi tolere edildiğini göstermiştir.

IFN tedavisi ile olguların yaklaşık 1/3'ünde yanıt alınması, immüntoleran hastalarda kullanılmaması nedeniyle yeni tedavi arayışlarına girilmiştir.

Bir nükleozid analogu olan LAM, HIV'li hastaların tedavisi için kullanılırken HBV'ye karşı da etkin olduğu fark edilmiş ve kronik HBV infeksiyonu olan erişkin hastalarda denenmeye başlanmıştır.

LAM'nin doğrudan antiviral etkisinin yanı sıra kronik hepatit B'li hastaların HBV antijenlerine karşı olan T hücre yanıtı zayıflığını da düzeltme gibi bir etkisi mevcuttur (91).

Erişkinlerde LAM tedavisi konusunda yıllar içinde oldukça geniş deneyim kazanılmıştır. Asya'da yapılmış bir çalışmada 100 mg/gün 12 ay boyunca LAM kullanımı sonrasında hastaların %72'sinde ALT düzeyinin normale indiği, %16'sında HBeAg serokonversiyonu geliştiği ve %96'sında HBV DNA'nın negatifleştiği gözlemlenmiştir (92).

Diestag ve arkadaşları (93) 66 erişkin hastaya yine aynı süre boyunca (bir yıl) LAM vererek plasebo grubuyla karşılaştırmış, LAM tedavisi alan grupta HBeAg serokonversiyonu %17, HBV DNA'nın negatifleşmesi %98 ve ALT'nin normal düzeylere inmesi % 41 oranında sağlanırken aynı değerler tedavisiz izlenen grupta sırasıyla %6, %33 ve %7 bulunmuştur.

Leung ve arkadaşları (94) erişkin hastalarda LAM'ni 3 yıl süreyle kullanmışlar ve %40 oranında serokonversiyon elde etmişlerdir.

Yao ve arkadaşları (95) erişkin hastalarda 3 yıl süre ile LAM kullanmışlar tedavinin 12. haftasından sonra HBV DNA titresinin azaldığını, HBeAg kaybını birinci yılda %9.5, ikinci yılda %16.8, üçüncü yılda %20.0 olduğunu tespit etmişlerdir. LAM'nin HBV replikasyonu engellediği ve iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır.

LAM tedavisine cevabı etkileyen faktörler IFN'a benzer bulunmuştur. Başlangıç ALT düzeyi ve karaciğer HAI yüksek olan hastaların LAM tedavisine en iyi yanıt verdiği, başlangıç HBV DNA düzeyinin ise önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (96).

Çocuklarda LAM kullanımı ile ilgili çalışmalar nisbeten yenidir.

Jonas ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada 191 hasta plasebo grubu ve LAM grubu olarak ikiye ayrılmış, 1. yıl sonunda HBeAg ve HBV DNA kaybı LAM grubunda % 23, plasebo grubunda %13 oranında bulunmuştur. Başlangıç ALT değeri ve karaciğer HAI puanlaması yüksek olan hastaların LAM'e daha iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir.

Liberek ve arkadaşları (98) kronik HBV'li 59 çocukta 12 ay süre ile standart doz (maksimum 100mg/gün) LAM kullanmışlar ALT normalizasyonunu %79.7, HBeAg/Anti-HBe serokonversiyonunu %27.1 oranında gözlemişlerdir. LAM'nın iyi

tolere edildiği ve serokonversiyonun tedavi öncesi düşük HBV DNA düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Liberek ve arkadaşları (99) IFN tedavisine cevap vermeyen kronik HBV'li 53 çocukta LAM tedavisi kullanmışlar ve %28.3 oranında serokonversiyon elde etmişler ve ilaca ait bir yan etki gözlememişlerdir. LAM'nin IFN'a cevapsız hastalarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Koh ve arkadaşları (100) 60 Koreli çocuğu içeren çalışmalarında ALT normalizasyonunu %80, serokonversiyonu %60, HBV DNA kaybını %68.8 olarak gözlemişlerdir. Tedavi öncesi ALT düzeyinin serokonversiyon ve HBV DNA kaybında belirleyici olduğunu belirtmişlerdir.

Jonas ve arkadaşları (101) kronik HBV'li 151 çocuğu 3 yıl süreyle LAM ile tedavi etmişler ve LAM'e ait bir yan etki gözlememişlerdir. Tedavisi sonrası serokonversiyon oranını %82 olarak tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada LAM verilen grupta %39.3 HBeAg, %50 oranında HBV-DNA kaybı gözlenmiştir. Hastalar ortalama 22,50 ay (6-72 ay) süre ile LAM tedavisi almışlar ve ortalama 74 ay (48-138 ay) izlenmişlerdi.

Gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda LAM kullanımı ile önemli bir yan etki görülmemektedir (97). LAM genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaç olup bazen hafif şiddette işahsızlık, bulantı, kusmaya neden olmaktadır (101).

Bu çalışmada LAM ile ilişkili bir yan etkiye rastlanmadı.

HBeAg serokonversiyonu olmadan LAM tedavisi kesildiğinde viral replikasyon kısa sürede başlamakta ve bu olaya "breakthrough" denilmektedir. Bir yıllık LAM kullanımı sonrasında hastaların %25'inde "breakthrough" gözlenmiştir (102).

Bu çalışmada LAM grubunda 3 hastada (%10.7), IFN + LAM grubunda 5 hastada (%27,8) "breakthrough" gözlenmiştir.

LAM'nin en önemli yan etkisi uzun süre kullanımında HBV'de mutasyonların oluşmasıdır. Kronik B hepatitli LAM kullanan hastalarda 6. aydan itibaren YMDD mutasyonu adı verilen durum görülür (102). Mutasyon oranı farklı çalışmalarda farklı bildirilmiştir. Bir yıllık tedavi sonunda Asya çalışmasında %14 (92), ABD çalışmasında %32 mutasyon bildirilmiştir (103).

YMDD mutasyonu ortaya çıktığında kısa süreli bir ALT yükselmesi (%94) görülmektedir (90).

Kronik HBV infeksiyonu bulunan 166 çocukta yapılan çalışmada 52 haftalık LAM tedavisi ile YMDD mutantları gelişenlerin oranı %19 olarak saptanmıştır (97).

Bu çalışmada hastalarımızı YMDD mutasyonu yönünden değerlendiremedik.

Tek başına LAM kullanımının IFN sonuçlarına benzerlik göstermesi nedeni ile her iki ilacın farklı etki mekanizmalarından yararlanılarak kombine tedavi rejimleri denenmeye başlanmıştır.

Schalm ve arkadaşlarının (103) çalışmasında HBeAg (+) 230 kronik B hepatitli hasta üç gruba ayrılmış, bir gruba 52 hafta boyunca 100 mg/gün LAM, ikinci gruba 10 MÜ/haftada 3 gün 16 hafta boyunca IFN-alfa, üçüncü gruba 8 haftalık 100mg/gün LAM arkasından 16 hafta boyunca diğer gruplara verilen dozlarda LAM ve IFN verilmiştir. Elliiki haftanın sonunda kombine tedavi alanlarda serokonverisyon oranı %29 bulunurken IFN grubunda %19 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar kombine tedavinin daha etkili olduğunu göstermiştir.

Barbaro ve arkadaşları (104) IFN ve LAM kombine tedavisinin etkinliğini 151 hasta üzerinde araştırmışlardır. Yirmidört hafta IFN ve 52 hafta LAM kullanımı sonrasında tedaviye yanıt (HBeAg ve HBV DNA kaybı) % 39, tek başına LAM'le ise %19 olarak saptanmıştır.

Sefarty ve arkadaşları (105) kronik HBV'li 14 hasta ile pilot bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hastalara tek başına 100mg/gün LAM 20 hafta süreyle verilmiş, daha sonra IFN-alfa ve LAM olarak 4 hafta verildikten sonra 24 hafta boyunca tek başına IFN'a 5 MÜ/haftada 3 kez devam edilmiştir. Beş hastada AntiHBe pozitifliği, 3 hastada HBsAg kaybı bildirmişlerdir.

IFN ve LAM kombinasyonunun bugün için erişkinlerde en uygun ve etkin tedavi rejimi olduğu düşünülmektedir (60, 80).

Çocuklarda IFN-LAM kombine tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, birinci gruba kombine tedavi 6 ay süreyle uygulanırken ikinci gruba 12 ay süreyle verilmiştir. Yüksek doz IFN (10 MÜ/m²) kullanılmış ve tedavi bitiminden 6 ay sonra hastalar değerlendirildiğinde Anti-HBe serokonversiyonunun yanı sıra ALT'nin normale gelmesi ve HBV DNA'nın negatifleşmesi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (106).

Türkiyede gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada tek başına IFN ile IFN + LAM kombinasyonunun etkinliği çocuklarda karşılaştırılmıştır. Toplam 182 çocuk hasta üç gruba ayrılmış, birinci gruba sadece 10 MÜ/ m² dozunda IFN 6 ay süreyle

uygulanmış, diğer iki gruba ise 5 MÜ/m² dozunda IFN ile birlikte LAM 4mg/kg/gün dozda 12 ay süreyle uygulanmıştır. Kombine tedavi iki farklı rejim halinde uygulanmıştır. Sonuç olarak kombine tedavinin tek başına IFN tedavisine üstünlük sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (107).

Türk çocuklarında gerçekleştirilen çok merkezli bir başka çalışmada 177 kronik HBV'li çocuk hastaya iki farklı rejim halinde IFN + LAM kombine tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada gruplardan birine iki ajan birlikte başlanmış, IFN 9 MÜ/m² dozunda 6 ay süreyle uygulanmış, LAM ise yanıt elde edilinceye dek sürdürülmüştür. İkinci grup hastaya ise önce LAM başlanmış, 2 ay sonra yine aynı doz ve sürede IFN eklenmiştir. Tedaviye yanıt birinci grupta %55.3, ikinci grupta ise %27,6 bulunmuştur (108).

Selimoğlu ve arkadaşları (54) 6 ay standart doz IFN'ye 12 ay LAM eklenmesi ile tam yanıt oranını %40 olarak bulmuşlardır. Kutlu ve arkadaşları (109) tam yanıt oranını %22 olarak bulmuşlardır.

Dikici ve arkadaşları (87) 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmış birinci gruptaki hastalara 12 ay süre ile 10 MÜ/m² IFN-alfa ve eş zamanlı 4 mg/kg/gün LAM 12 ay süre ile, ikinci gruptaki hastalara 12 ay süre ile 10 MÜ/m² IFN-alfa vermişler. Tedavi sonunda ALT normalizasyonu ve HBV DNA kaybı yönünden kombinasyon grubunu daha başarılı bulmuşlar ancak tedavi bitiminden 6 ay sonra tam cevap yönünden gruplar arasında istatistiki fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Doğancı'nın (110) yaptığı çalışmada hastaları üç gruba ayırmış 15 hastaya 6 ay süre ile 10 MÜ/m² IFN-alfa, 15 hastaya 6 ay süre ile 5 MÜ/m² IFN-alfa ve eş zamanlı 3 mg/kg LAM 12 ay süre ile, 15 hastaya 6 ay süre ile 10 MÜ/m² IFN-alfa ve eş zamanlı 3 mg/kg LAM 12 ay süre ile kullanılmıştır. Bu üç farklı tedavi protokolü ile tedavi sonunda ve tedaviden 6 ay sonra tam yanıt yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Akkuş ve arkadaşlarının (111) 99 hasta üzerinde yaptığı araştırmada hastalar almış oldukları antiviral tedaviye göre 3 gruba ayrılmış ilk gruba IFN-alfa, ikinci gruba IFN-alfa + LAM, üçüncü gruba ise tek başına LAM verilmiştir. Tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi, IFN + LAM kombinasyonu ve LAM alanlarda sırasıyla %60.7, %79.1 ve %66.6, kalıcı yanıt ise IFN alan hastalarda %35.2, IFN + LAM kombinasyonu alanlarda %43.7 ve tek başına LAM alanlarda %11.1 olarak saptanmıştır. Uzun süreli kalıcı yanıt ise sırasıyla; %21.5, %25.0 ve %11.1 olarak

saptamışlardır. Kalıcı ve uzun süreli kalıcı yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak; kronik HBV hastalarında IFN monoterapi, IFN + LAM ve tek başına LAM tedavi grupları arasında kalıcı yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada tam yanıt oranları IFN grubunda %53.8, LAM grubunda %39.3, IFN + LAM grubunda %29.4 idi. Tam yanıt oranının kombine tedavi grubunda düşük olması literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumsuz ancak bazı çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma prospektif bir çalışma olmadığı için hastaların seçimi ve özellikleri uygun olmayabilir. Yine bu gruptaki hastaların başlangıç HBV DNA düzeyinin yüksek olması cevap oranını etkilemiş olabilir.

Tedaviye yanıtı olumlu etkilediği düşünülen faktörlerin tedavi öncesi ALT değerinin yüksek olması, HBV DNA titresinin düşük olması, yüksek HAI olduğunu literatürde belirtilmiştir (112-118)

Aşık ve arkadaşları (119) IFN-alfa ve LAM kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedaviye cevapta etkili faktörleri belirlemeye çalışmışlar yaş, cins, başvuru ALT değeri, HBV DNA ve HAI skoru ile tedavinin etkinliği arasında istatistiksel ilişki gösterememişlerdir.

Bu çalışmada yaş ve cinsiyetin yanıtın ortaya çıkışında belirleyici etmen olmadığı bulunmuştur. Başvuru ALT değerleri tedaviye tam yanıt veren olgularla, tedaviye tam yanıt vermeyen olgular arasında istatistiksel fark oluşturmasada tam yanıt veren olguların başvuru ALT değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. HAI skoru ve kronisite evresi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki gösterilemedi. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumsuzdu. Başvuru anında ve tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinin yüksek olması tedaviye yanıtı olumsuz etkiliyordu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Hastanın aldığı tedavi rejimi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ancak tedavi gruplarında tedaviye tam yanıt oranı tedavi verilmeyen grup V'e göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturuyordu ($p<0,001$).

Hindistan'da 15 yaş altı 116 çocuk üzerinde 7 yıllık gözleme dayalı yapılmış bir çalışmada hastalarda %12.9 anoreksi, %7.8 abdominal ağrı, %12.1 eklem ağrısı, %14.7 ateş, %3.4 melana, %3.4 hematokriya, %5.2 aşırı terleme, %0.9 hepatik ensefalopati, %6.9 asit, %8.6 siroz ve portal hipertaniyon, %4,3'ünde HCC takipte gözlenen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (120).

Bu çalışmada 5 yıllık izlem sonucu hastalarımızın geneli ele alındığında %1.1 (1 hastada) anksiyete bozukluğu, %1.1(1 hastada) cinsel isteksizlik, %1.1 (1 hastada) hepatik yetmezlik, %1.1 (1 hastada) pseudotrombositopeni, %1.1 (1 hastada) özefagus varisi izlendi.

HBV infeksiyonlarının %10-20 kadarında ekstrahepatik bazı belirtiler ortaya çıkabilir. Bunlar; geçici Serum Hastalığı benzeri belirtiler, Poliarteritis Nodosa, Glomerülonefritler, Papüler Akrodermatit, Guillain Barre Sendromu, Miyokardit, Polimiyaljiya Romatika, Polinöropati, Mikst Kriyoglobulinemi, İdyopatik Pulmoner Fibrozis, Korneal Ülser, Otoimmün Tiroidit, Tip II Diabetes Mellitus, Behçet Hastalığı ve Pruritus, Liken Planus, Ürtiker, Lökositoklastik Vaskülit gibi dermatolojik bulgulardır (121,122).

Ekstrahepatik belirtilerin çoğunlukla patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber immün komplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Glomerülonefrit ve nefrotik sendromun gerçek görülme sıklığı tam olarak belli değildir. Bunun muhtemelen viral immün komplekslere bağlı olarak geliştiği iddia edilmektedir. İmmün kompleks oluşumunda HBsAg'den ziyade HBeAg sorumlu olabileceği düşünülmektedir (121,122).

Bu çalışmada hastalarımızda en sık gözlenen ekstrahepatik manifestasyonlar; 4 hastada (%4.4) HBV nefriti ve 2 hastada (%2.2) nefrotik sendrom, 1 hastada (%1.1) kronik ürtiker, 1 hastada (%1.1) molloskum kontagiyozum idi.

Literatür değerlendirildiğinde HBV nefriti ve nefrotik sendrom tedavisinde LAM ve/veya IFN tedavisinin başarıyla uygulandığı görülür (123-125).

Kanaan ve arkadaşları (123) HBV ilişkili nefrotik sendrom tedavisinde LAM kullanmışlar ve tedavinin ikinci ayında proteinüride belirgin azalma gözlemişlerdir.

Chuang ve arkadaşları (124) kronik HBV'ye bağlı nefrotik sendrom gözlenen bir olguya LAM tedavisi uygulamışlar tedavinin ikinci ayında serokonversiyon, 6.ayında proteinüride azalma, 13. ayında nefrotik sendromda tam remisyona sağlamışlardır.

Steiss ve arkadaşları (125) 7 yaşında HBV membranöz nefropatili bir olguda IFN-alfa tedavisi uygulamışlar ve proteinüri ve ödem bulgularında belirgin düzelmeye gözlemişlerdir.

Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. HBV'ye bağlı nefrit gelişen 2 hastaya antiviral tedavi olarak IFN tedavisi, 1 hastaya LAM tedavisi, 1 hastaya IFN + LAM tedavisi verildi. Sonuçta IFN tedavisi verilen 2 hastada tam cevap, LAM

tedavisi verilen 1 hastada kısmı yanıt vardı. IFN + LAM tedavisi verilen 1 hasta tedaviye yanıtızsızdı. Ancak hastalarda tedavi sonrasında HBV'ye bağı nefritik sendrom bulguları gerilemişti.

Nefrotik Sendrom tablosunda başvuran 1 hastaya IFN, 1 hastaya LAM tedavisi verildi. IFN tedavisi sonrası tam yanıt elde edildi ve nefrotik sendromda remisyona gözlandı. LAM tedavisi alan hastanın tedaviye yanıtı yoktu ancak nefrotik sendromda remisyona gözlandı.

Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonuna ait komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda seyrek olarak görülür ancak hastaların iyi yönetimi ve seçilmiş olgularda uygun tedavi uzun dönemdeki komplikasyonları önlemek, son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC oluşumuna engel olmak için hayati öneme taşır.

Tedavi için uygun seçilmiş olgularda IFN, LAM ve bu iki ilacın kombinasyonu kullanılabilir.

Tüm tedavi yöntemlerine rağmen hastaların ancak %39.7'sinde tedaviye tam yanıt elde edilmektedir.

Tam viral klirens oranı ise çok düşüktür (% 6.7).

Kronik HBV tedavisinde daha etkin olacak, yan etkileri en az düzeyde olan yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaya devam edilmektedir.

6.SONUÇLAR

- İzlediğimiz çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik veya subklinik seyretmektedir.
- Çalışmamızda HBsAg pozitifliği, hasta çocukların annelerinde % 45.0, diğer aile bireylerinde ise %14.6 olarak belirlenmiştir.
- Hastalarımızdaki bulaşın, temel olarak perinatal (% 45.0) bulaş yolu olduğu saptanırken herhangi bir bulaş yolu belirlenemeyen hastalar % 30.3 oranındadır.
- Tam viral klirens oranı çok düşüktür (% 6.7).
- Takip süresince taşıyıcı gruptaki hiçbir hastamızda siroz, HCC ve aktif hepatite ilerleme gözlemedik. Hiçbir hastanın takibinde HDV süperenfeksiyonu gelişmedi.
- IFN tedavisi alan çocukların çoğunda (% 60.0) IFN'dan birkaç saat sonra ateş ve kırgınlık gibi grip benzeri sendrom bulguları gözlenmiştir. IFN'nun oluşturabileceği geç yan etkilerden trombositopeni 2 hastada, saç dökülmesi 1 hastada gözlemlendi.
- LAM ile ilişkili bir yan etkiye rastlamadık.
- Tam yanıt oranı IFN grubunda % 53.8, LAM grubunda %39.3, IFN + LAM grubunda %29.4 iken immüntoleran grupta hiçbir hastada tam yanıt izlenmedi.
- Başvuru anında HBV DNA düzeyi $>10^7$ kop/ml olan olguların tedaviye yanıtı olumsuzdu.

- Perinatal bulaş ve transfüzyon yolu ile bulaş tedaviye tam yanıtı olumsuz etkiliyordu.
- Ekstrahepatik manifestasyon olarak 4 hastada (% 4.4) HBV nefriti, 2 hastada (% 2.2) nefrotik sendrom, 1 (%1.1) hastada kronik ürtiker, 1 hastada (%1.1) molloskum kontagiyozum izlendi.
- Beş yıllık izlem sonucu hastalarımızın geneli ele alındığında 1 hastada (%1.1) anksiyete bozukluğu, 1 hastada (%1.1) cinsel isteksizlik, 1 hastada (%1.1) hepatik yetmezlik, 1 hastada (%1.1) pseudotrombositopeni, 1 hastada (%1.1) özefagus varisi hastalığının komplikasyonu olarak izlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Değertekin H. Viral Hepatitlerin Dünyada ve Ülkemizdeki Epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı) 1997; 2 (3): 119-122.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). Basic Pathology (Temel Patoloji). Çevikbaş U (Çev.Ed). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000: 525-532.
3. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit 2003 (1.Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2003: 10-55.
4. Dündar İH, İnal S. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler), Viral Hepatit 2005 (1.Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2005: 10-20.
5. Özacar T. Hepatit B Virusü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 1882-1905.
6. Alabaz D. Çocuklarda Kronik Hepatit B Tedavisi. Alhan E (Editör). Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 45-50.
7. Akarca US. Kronik Viral Hepatitler. ÖzdenA, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (Editörler), Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı , Ankara, 2002: 479-483.
8. Bilgiç A. Hepatit B Virus ve Serolojik Tanı. Aktüel Tıp Dergisi (Viral Hepatitler Sayısı), 1997; 2(3):130-133.
9. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Testleri. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit 2003 (1.Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2003: 478-486.
10. Gürakan F, Koçak N. Kronik Hepatit B: Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.

11. Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (Editör), Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevleri, Ankara, 2002: 16-23.
12. Kurt H. Hepatit B Virus İnfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit 2003 (1.Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2003: 129-136.
13. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of Hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12(2): 351-366.
14. Borkowsky W, Krugman S. Viral Hepatitis: A, B,C, D, E and Newer Hepatitis Agents. Krugman S, Katz SL, Gerhson AA (eds), Infectious Diseases of Children. (11 th. Ed). Mosby Co, St.Louis 2004, pp. 817-853.
15. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology (8 th Ed). ASM Press, Washington DC 2003, pp. 1464-1479.
16. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993; 104: 955-963.
17. Alter.H, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541-545.
18. Kurugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological types of infection. JAMA 1967; 200: 365-373.
19. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970; 4: 695-698.
20. Dienstag JL. Chronic Viral Hepatitis: Chronic Hepatit B. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Disease (6 th Ed). Churchill-Livingstone, New York 2005, pp. 1441-1464.
21. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. Gastroenterology 2001; 120: 1828-1853.
22. Dikici B, Yağcı R. Hepatit A ve B İnfeksiyonları: Korunma ve Tedavi. Güncel Viral İnfeksiyonlar Özel Sayısı. Klinik Aktüel Tıp Der, 2005; 1-3.
23. Synder JD, Pickering LK. Viral Hepatitis. In: Berman R, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Paediatrics (17 th Ed). WB Saunders Company, London 2004, pp. 1324-1332.
24. Kıyan M. Hepatit B Virusü. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, İstanbul, 2003: 86-120.

25. Taşyaran M. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, İstanbul, 2003: 121-128.
26. Balık İ, Ertem GT. Kronik Hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: 1184-1205.
27. Hacımustafaoğlu M. Epidemiyoloji ve Klinik. Alhan E (Editör). Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 35-39.
28. Kanra G, Cengiz BA. Hepatit B virüs infeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi. 1998; 19: 594-609.
29. Kelly D. Viral hepatitis in children. İn: Poollard AS, McCracken GH, Finn A (eds). Hot topics in İnfektion and İmmunology in Children. NY, Klumer Academic/Plenum Publishers, 2004, pp: 83-90.
30. Ünal F. Kronik Hepatit B İnfeksiyonlu Çocuklarda Lamuvidin ve İnterferon- α Kombinasyonu Öncesi İmmunolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi ve Tedavi sonuçlarına Etkisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi, E.Ü.T.F., İzmir, 2002.
31. Broderick A, Jonas MM . Hepatitis B and D. İn: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds), Textbook of Pediatric infectious diseases (5 th Ed). WB Saunders Company, Toronto 2004; pp. 1863-1881.
32. Kont A. Çocukluk Çağı Kronik Hepatit B Hastalığının Klinik Seyir ve Tedavisi İle Serum CD95 (FAS) ve Nitrik Oksid Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi, Uzmanlık Tezi, G.Ü.T.F., Gaziantep, 2007.
33. Will H. HBcAg and HBeAg expression, how, where, why or why no?. J Hepatol. 1991; 13: 66-67.
34. Kocabaş E. Hepatit B İnfeksiyonu. Alhan E (Editör). Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 26-34.
35. Korkutan İ. Kronik Hepatit B'li Çocuklarda İnterlökin-1 Beta, Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İnterferon-Gama ve Lenfosit Subgruplarının Tayini, Doktora Tezi, Ç.Ü., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2006.
36. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and and their replication. İn: Knipe DM, Howley PM (eds). Field's Virology. Lippincott Raven Pres. 2001; 2923-2970.

37. Rosenberg W. Mechanism of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999; 44: 759-764.
38. Carman WF, Zanetti AR, Karayannis P. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virüs. *Lancet*. 1990; 336: 325-329
39. Chang MH. Hepatitis B Virus Mutation in children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2006; 73(9): 803-807.
40. Sökücü S. Kronik Hepatitler. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler), *Pediatri*.(3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 837-841.
41. Yenen OŞ. Viral Hepatitler. Topçu AW (Editör), *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996: 664-690.
42. Lee MW. Hepatitis B virüs infection. *N Engl J Med*. 1997; 337(24): 1733-1745.
43. Chisari FV. Cytotoxic T cell and viral hepatitis. *J Clin Invest*. 1997; 99: 1472-1477.
44. Chasri FV, Ferrari C. Hepatitis B Immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995; 13: 29-60.
45. Yıldızlar Ş. Kronik Hepatit B'li Hastalarda CD30 Oranları, Hücresel, Humoral İmmünite ve HLA Doku Gruplarının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, E.Ü.T.F., Kayseri, 2001.
46. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for accessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
47. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol*, 1995; 22: 696-699.
48. Tulanay Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli B, Balık İ (eds), *Viral Hepatit*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, İstanbul 2003, pp. 330-345.
49. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standarizasyon. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler), *Viral Hepatit 2005*. Orhan Matbaası, İstanbul, 2005: 128-150.
50. Bowden S. Laboratory Diagnosis of Hepatitis B İnfection. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B Virus*. International Medical Press, London 2002, pp. 145-159.

51. American Academy of Pediatrics. İn: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27 th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 335-355.
52. Alabaz D. Serolojik Tanı. Alhan E (Editör), Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 40-44.
53. Dikici B, Bonsak M, Bonsak V, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 1087-1091
54. Selimoğlu MA, Aydoğdu S, Unal F, et al. Alpha interferon and lamuvidine combination therapy for chronic hepatitis B in children. Pediatr İnt. 2002; 44(4): 404-408.
55. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 163-170.
56. Balık İ. Kronik Hepatit B'nin Seyri ve İnterferon Tedavisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, İstanbul, 2003: 135-155.
57. Çullu F. Çocukluk Çağında B Hepatitinde Tedavi: Kime, Ne Zaman? Çakaloğlu Y, Ökten A (Editörler), Hepatit B, Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri 2. Baskı, İstanbul Medikal yayıncılık, İstanbul, 2004: 227-234.
58. Kobra BE, Cote P, Hornbuckle W et al. Enhanced antiviral benefit of combination therapy with lamuvidine and alpha-interferon against WHV replication in chronic carrier woodchucks. Antivir Ther 2000; 5: 95-104.
59. Jonas MM. Viral Hepatitis in Pediatric Gastroenterology. Thrid edition. Edited by W Allan Walker. Canada, B.C. Decker Inc. 2000; 939-964.
60. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gastroenterology Hepatol 2002; 17: 126-146.
61. Yazigi N, Balisteri W. F. Viral Hepatitis. İn: Kliegman RM, Berham RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (18 th ed.). W.B Saunders Company, London 2007, pp. 1680-1690.
62. Hsu EK, Murray KF. Hepatitis B and C in children. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008; 5(6): 311-320.
63. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT, Melartin L. Sex distribution of Australia antigen. Arch Intern Med. 1972; 130: 227-231.

64. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39 (1): 50-58.
65. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987; 7: 758-763.
66. Popper H, Shafritz DA, Hoofnagle JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987; 7: 764-772.
67. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-194.
68. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C; et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106: 1000-1005.
69. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae: prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1051-1054.
70. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y ve ark: Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). *T Klin Gastroenterohepatol* 1996; 7: 178-183.
71. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(8): 943-949.
72. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(1): 84-91.
73. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-1956.
74. Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, et al. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 1642-1646.
75. Leblebicioğlu H, Örmeci N. Hepatit B İnfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. Balık İ (Editör), II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, Antalya, 2007: 5-14.
76. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
77. Lok ASF, McMahon BJ. (AASLD practice guidelines) Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.

78. Mc Mahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 7–12.
79. Saini N, Bhagat A, Sharma S, Duseja A, et al. Evaluation of clinical and biochemical parameters in hepatocellular carcinoma: experience from an Indian center. *Clin Chim Acta*. 2006; 371(1-2): 183-186.
80. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH Consensus Development Statement on Management of Hepatitis B: Draft. *NIH Consens State Sci Statements*. 2008; 25(2): 1-17.
81. Karayiannis P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. *J Antimicrobial Chem* 2003; 51: 761-785.
82. Mazzella G, Saracco G, Festi D, et al. Long-term result with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 8: 2246-2250.
83. Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 69-79.
84. Wai CT, Lok ASF. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002; 37: 771-778.
85. Sokal EM, Conjee Varam Hs, Roberts EA, et al. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988-995.
86. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68.
87. Dikici B, Bosnak M, Bonsak V, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B children with lamuvidine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44: 517-521.
88. Kansu A, Altunbaş B, Doğancı T, et al. The efficacy and side effects of interferon alpha 2a (Roferon) on chronic hepatitis B virus infection in Turkish children. *Hepatology Research* 1999; 15: 1-9.
89. Bortolotti F, Jara P, Barbera C. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715-718.
90. Iorio R, Pensati P, Bott S, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 984-990.

91. Boni C, Bartoletti A, Penna A, et al. Lamuvidine treatment can restore T-cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998; 102: 968-975.
92. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of Lamuvidin for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998; 339: 61-68.
93. Diestag J, Schiff E, Wright T, et al. Lamuvidine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999; 341: 1256-1262.
94. Leung N, Lai C, Chang T, et al. Extended lamuvidine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527-1531.
95. Yao GB, Wang BE, Cui ZY, et al. The long-term efficacy of Lamuvidine in chronic hepatitis B: interim analysis of 3-year's clinical course. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2003; 42(6): 382-387.
96. Perrilo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamuvidine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186-194.
97. Jonas MM, Kelly DA, Mizerki J, et al. Clinical trial of lamuvidine in children with chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2002; 346: 1706-1713.
98. Liberek A, Szaflarska-Popławska A, Korzon M, et al. Lamuvidine therapy for children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(15): 2412-2416.
99. Liberek A, Szaflarska-Popławska A, Luczak G, et al. Therapy of chronic viral hepatitis type B in children after previous ineffective interferon-alpha treatment. *Med Wieku Rozwoj*. 2007;11(4): 373-379.
100. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamuvidine therapy for korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J*. 2007; 48(6): 927-933.
101. Jonas MM, Little NR, Gardner SD; International Pediatric Lamuvidine Investigator Group. Long-term Lamuvidine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat*. 2008; 15(1): 20-27.
102. Rosenberg P, Diestag J. Treapy with nucleoside analogues for Hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 1999; 2: 349-364.
103. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamuvidine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-568.

104. Barboro G, Zechini F, Pellicelli A, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamuvidine in combination compared to lamuvidine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35: 406-411.
105. Sefarty L, Thabut D, Zoulim F, et al. One two tandem of lamuvidine and Interferon might work for patients with chronic hepatitis B who failed Interferon monotherapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2465-2467.
106. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, et al. Lamuvidine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 988-992.
107. Dikici B, Özgenç F, Kalaycı AG, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatiti B infection: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 127-133.
108. Kansu A, Doğancı T, Akman SA, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and Lamuvidine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther.* 2006; 11(2): 255-261.
109. Kutlu T, Çullu F, Erkan T. Lamuvidine and alpha interferon combination threapy for chronic hepatitia B infection in children: a preliminary trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 5114. (Çullu F, Tumay G.T, Kutlu T, et al. Treatment of chronic viral hepatitis B in children with moderate doses of alpha interferon. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995; 19: 53-57.)
110. Doğancı T. Kronik B Hepatitli Çocuklarda İnterferon- alfa ve Lamuvidin tedavisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45(4): 316-320.
111. Akkuş M, Sünbül M, Esen F ve arkadaşları. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Antiviral Tedavinin Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(1): 5-11
112. Akman SA, Okcu SC, Halicioğlu O, et al. Therapeutic efficacy of sequential and simultaneous treatments with interferon-alpha and Lamuvidine in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Int.* 2007; 49(6): 848-852.
113. Sokucu S, Gokçe S, Suoglu OD, et al. Comparison of interferon monotherapy with interferon-Lamuvidine combination treatment in children with chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol.* 2006; 25(3): 121-124.

114. Yilmaz A, Akcam M, Gelen T, et al. Lamuvidine and high-dose interferon alpha 2a combination treatment in naïve HBeAg-positive immunoreactive chronic hepatitis B in children: an East Mediterranean center's experience. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(3): 195-199.
115. Kansu A. Treatment of chronic hepatitis B in children. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* 2008; 3(1): 64-69.
116. Heller S, Valencia-Mayoral P. Treatment of viral hepatitis in children. *Arch Med Res.* 2007; 38(6): 702-710.
117. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12(3): 160-167.
118. Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis.* 2006; 10(1): 133-148.
119. Aşık Akman S, Cokçeken Okçu S, Anil OH, et al. Preliminary results of interferon alpha-2a and Lamuvidine combination therapy regimen in children with chronic hepatitis B. *Mikrobiyol Bul.* 2006; 40(1-2): 47-53.
120. Satapathy SK, Garg S, Chauhan Ret al. Profile of chronic hepatitis B virus in children in India: experience with 116 children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(7): 1170-1176.
121. Pyrsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001; 3(1): 71-78.
122. Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008 ; 18(7): 451-457.
123. Kanaan N, Horsmans Y, Goffin E. Lamuvidine for nephrotic syndrome related to hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Nephrol.* 2006; 65(3): 208-210.
124. Chuang TW, Hung CH, Huang SC, et al. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membranous glomerulopathy after Lamuvidine monotherapy. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(10): 869-873.
125. Steiss JO, Piske-Keyser K, Gröne HJ, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous glomerulonephritis with interferon alfa in a 7 year old boy. *Klin Padiatr.* 2000; 212(5): 283-286.

EKLER

Ek Tablo 1. Grup I'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

Hasta No:	Hasta	Dosya No	Yaş	Cins	Başvuru tarihi	İzlem süresi (ay)	ALT başvuru	ALT son ölçülen	HbeAg Başvuru	HBeAg izlem sonu
1	N.K	1320216	9	Erkek	2004	60	28	27	Neg.	Neg
2	Ö.A	860926	10	Erkek	1997	72	15	24	Neg	Neg
3	A.P	881255	12	Erkek	1998	60	77	56	Neg	Neg
4	C.E	829117	13	Kız	1997	108	17	10	Neg	Neg
5	Z.B	748101	13,5	Kız	1998	36	40	30	Neg	Neg
6	S.A	905123	12	Erkek	1998	60	91	20	Neg	Neg
7	Ş.S	911340	15	Erkek	1998	60	34	35	Neg	Neg
8	M.B	938944	8	Erkek	1998	60	14	34	Neg	Neg
9	S.K	1123546	11	Erkek	2000	60	65	33	Neg	Neg
10	A.E	681284	8	Kız	2002	60	62	25	Neg	Neg
11	G.A	1030934	8	Kız	2000	60	17	10	Neg	Neg
12	N.K	957559	5	Erkek	1999	60	26	17	Neg	Neg
13	İ.S.D	1043100	2	Kız	2000	60	54	25	Neg	Neg
14	E.M.K	1196031	12	Erkek	2002	60	34	36	Neg	Neg
15	F.Ş	964736	7	Erkek	2003	60	18	36	Neg	Neg
16	B.M	1143299	15	Kız	2002	60	38	46	Neg	Neg
17	M.Ö	987382	4	Erkek	2002	60	59	21	Neg	Neg
18	M.K	911385	10	Erkek	1998	60	20	20	Neg	Neg

Ek Tablo 1'in devamı.

Hasta No:	Hasta	AntiHbe Başvuru	Anti-HBe izlem sonu	HbsAg Başvuru	HBSAg izlem sonu	AntiHbs Başvuru	AntiHbs izlem sonu	HBV DNA Başvuru	HBV DNA izlem sonu	Anti-HCV	Anti-HDV
1	N.K	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	<10 ⁴	<10 ⁴	Neg	Neg
2	Ö.A	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
3	A.P	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
4	C.E	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
5	Z.B	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
6	S.A	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
7	Ş.S	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
8	M.B	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
9	S.K	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
10	A.E	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
11	G.A	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
12	N.K	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
13	İ.S.D	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
14	E.M.K	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
15	F.Ş	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
16	B.M	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
17	M.Ö	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
18	M.K	Poz.	Poz.	Poz.	Poz.	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

Ek Tablo 2. Grup II'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

Hasta No:	Hasta	Dosya No	Yaş	Cins	Başvuru tarihi	İzlem süresi (ay)	ALT tedavi öncesi	ALT son ölçülen	Karaciğer biyopsisi	
									HAİ	Evre
1	H.C	1395128	12,5	Erkek	2005	36	335	29	5	1
2	Y.A	884181	7	Erkek	1998	120	14	25	8	3
3	H.B	1311120	13	Erkek	1995	120	51	21	8	2
4	Y.Y	1345682	15	Erkek	2005	36	166	113	9	3
5	N.D	795546	5,5	Erkek	1996	64	477	21	9	3
6	Z.K	931971	6	Kız	1998	84	151	17	7	3
7	Ş.K.T	1400811	3	Erkek	2000	72	50	75	3	1
8	B.K	1262603	12,5	Kız	2003	84	126	25	4	3
9	G.K	597059	8	Kız	2000	108	152	152	3	2
10	Y.G	891845	15	Erkek	1998	36	149	18	3	1
11	G.Ç	935386	9	Kız	1998	96	174	26	8	2
12	S.K	1060976	4,8	Kız	1999	36	68	26	3	1
13	F.K	905157	12	Erkek	1999	36	113	84	4	1

Ek Tablo 2'nin devamı.

Hasta No:	Hasta	HBeAg Başvuru	HBeAg izlem sonu	AntiHBe Başvuru	Anti-HBe izlem sonu	HbsAg Başvuru	HbsAg izlem sonu	AntiHbs Başvuru	AntiHbs izlem sonu	HBV DNA Başvuru	HBV DNA izlem sonu	Anti-HCV	Anti-HDV
1	H.C	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
2	Y.A	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
3	H.B	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
4	Y.Y	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	<10 ⁴	Neg	Neg	Neg
5	N.D	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
6	Z.K	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
7	Ş.K.T	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
8	B.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
9	G.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
10	Y.G	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
11	G.Ç	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
12	S.K	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
13	F.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg

Hasta No:	Hasta	Dosya No	Yaş	Cins	Başvuru tarihi	İzlem süresi (ay)	ALT tedavi öncesi	ALT son ölçülen	Karaciğer biyopsisi	
									HAI	Evre
1	F.G	1092334	10	Erkek	2001	72	173	14	6	3
2	Z.E	1305572	15	Erkek	2004	48	79	66	3	0
3	A.M	860914	2,5	Erkek	1995	132	120	18	4	1
4	S.A.K	931972	2	Erkek	1998	114	47	30	4	2
5	E.K	627234	2	Kız	1998	78	24	36	0	1
6	B.Ç	1203246	9	Kız	2002	72	24	29	2	0
7	M.A	1363080	10,5	Erkek	2004	48	95	18	8	2
8	A.K	1219899	5	Erkek	2003	72	24	42	8	2
9	E.B	1115032	5	Erkek	2001	60	41	26	3	2
10	M.K	1023007	14	Erkek	2000	72	27	95	0	0
11	M.Ö	1014244	8	Erkek	2000	48	42	34	3	0
12	B.T.Ç	905125	4,5	Erkek	1998	84	49	18	3	0
13	S.D	933253	7,5	Erkek	1998	48	19	26	4	0
14	R.G	933252	13	Kız	1998	60	83	16	3	1
15	A.E	943761	3	Kız	2002	72	87	30	5	0
16	N.D	1016425	7	Kız	1999	84	17	93	0	0
17	Y.E	927387	6	Erkek	1996	138	24	28	2	1
18	T.R.S	1193529	11,5	Erkek	2001	48	114	28	3	1
19	G.E	1202666	5,1	Kız	2002	72	163	23	5	3
20	A.A	1093474	8	Erkek	2001	66	32	82	3	0
21	H.D	1020692	4,5	Erkek	2000	90	41	55	5	2
22	E.K	1013912	11	Erkek	1999	82	287	96	1	0
23	E.Y	823053	7,5	Erkek	2001	77	22	30	5	1
24	M.K	1023008	12	Erkek	2000	60	34	134	0	1
25	M.E.T	905483	2,3	Erkek	1999	60	153	14	3	0
26	K.K	766142	4	Kız	2000	114	45	21	4	1
27	T.Ç	1017920	4	Erkek	2000	102	81	204	9	3
28	V.D	878798	14	Erkek	1998	60	33	141	1	0

Hasta No:	Hasta	HbeAg Başvuru	HBeAg izlem sonu	AntiHbe Başvuru	Anti-HBe izlem sonu	HbsAg Başvuru	HBSAg izlem sonu	AntiHbs Başvuru	AntiHbs izlem sonu	HBV DNA Başvuru	HBVDNA izlem sonu	Anti-HCV	Anti-HDV
1	F.G	Poz	Neg	Neg	poz	Poz	Neg	Neg	Poz	>10 ⁷	Neg	Poz	Neg
2	Z.E	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
3	A.M	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
4	S.A.K	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
5	E.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
6	B.Ç	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
7	M.A	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
8	A.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
9	E.B	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
10	M.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
11	M.Ö	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
12	B.T.Ç	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
13	S.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
14	R.G	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
15	A.E	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
16	N.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
17	Y.E	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
18	T.R.S	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
19	G.E	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	<10 ⁴	Neg	Neg	Neg
20	A.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
21	H.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
22	E.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
23	E.Y	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
24	M.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
25	M.E.T	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
26	K.K	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
27	T.Ç	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
28	V.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg

Ek Tablo 4. Grup IV'deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

Hasta No:	Hasta	Dosya No	Yaş	Cins	Başvuru tarihi	İzlem süresi (ay)	ALT tedavi öncesi	ALT son ölçülen	Karaciğer biyopsisi	
									HAI	Evre
1	S.T	1395206	15	Kız	2005	36	192	54	5	2
2	B.E	1347690	4	Erkek	2004	47	87	103	7	3
3	Y.F	1349727	12	Erkek	2005	96	172	23	4	1
4	T.P	844941	9,5	Kız	1999	102	268	29	7	3
5	N.B	734887	8	Erkek	1999	86	57	79	7	3
6	S.E	932667	6	Kız	2004	60	69	37	8	3
7	Ş.Y	759565	10	Erkek	1996	132	99	36	5	1
8	H.Y	759566	6	Erkek	1996	132	35	18	8	3
9	M.K.A	594283	14	Erkek	1996	60	135	37	2	0
10	N.B.Ç	771805	4,5	Erkek	1996	114	151	28	4	2
11	M.B	899438	0,83	Kız	1998	96	42	22	3	1
12	S.Y	1116724	6	Kız	2001	84	29	25	2	0
13	E.A.O	414633	17	Erkek	1998	84	35	47	3	1
14	E.Y	962950	8	Erkek	1999	72	137	121	7	4
15	F.M.U	874727	6	Erkek	1999	60	90	14	6	3
16	K.K	980700	16	Erkek	1999	72	578	55	4	1
17	N.N.A	1006477	8	Kız	1999	108	239	39	5	0

Ek Tablo 4'ün devamı.

Hasta No:	Hasta	HbeAg Başvuru	HBeAg izlem sonu	AntiHbe Başvuru	Anti-HBe izlem sonu	HbsAg Başvuru	HbsAg izlem sonu	AntiHbs Başvuru	AntiHbs izlem sonu	HBV DNA Başvuru	HBV DNA izlem sonu	Anti-HCV	Anti-HDV
1	S.T	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
2	B.E	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
3	Y.F	Poz	Poz	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
4	T.P	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
5	N.B	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
6	S.E	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
7	Ş.Y	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
8	H.Y	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
9	M.K.A	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg
10	N.B.Ç	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
11	M.B	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
12	S.Y	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
13	E.A.O	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
14	E.Y	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
15	F.M.Ü	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg	Neg
16	K.K	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
17	N.N.A	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	Neg	Neg	Neg

Ek Tablo 5. Grup V' deki hastaların demografik ve laboratuvar verileri.

Hasta No:	Hasta	Dosya No	Yaş	Cins	Başvuru tarihi	İzlem süresi (ay)	ALT İzlemin başlangıcı	ALT son ölçülen	Karaciğer biyopsisi	
									HAİ	Evre
1	Y.T	1395290	13,1	Erkek	2003	60	40	28	.	.
2	A.D	1355383	10	Kız	2003	60	58	91	.	.
3	D.K	1348799	3	Erkek	2003	60	39	30	.	.
4	M.D	1318245	4	Kız	2003	60	29	18	.	.
5	G.A	782013	3	Erkek	1997	132	26	79	3	1
6	İ.D	1224650	2	Erkek	2003	60	40	21	.	.
7	S.K	501191	11	Kız	1998	132	19	51	4	2
8	R.A	933289	8	Kız	1999	60	45	60	.	.
9	Ö.F.A	1224026	6,3	Erkek	2003	60	48	51	.	.
10	M.A	1224025	9,15	Erkek	2003	60	51	122	.	.
11	M.Ş	588514	10,9	Kız	2003	60	91	86	1	1
12	M.A	1197550	5,9	Erkek	2002	60	52	44	2	0
13	E:A	1197549	9,7	Erkek	2002	60	32	52	2	0

Ek Tablo 5'in devamı.

Hasta No:	Hasta	HbeAg Başvuru	HBeAg izlem sonu	AntiHbe Başvuru	AntiHBe izlem sonu	HbsAg Başvuru	HBSAg izlem sonu	AntiHbs Başvuru	AntiHbs izlem sonu	HBV DNA Başvuru	HBV DNA izlem sonu	Anti-HCV	Anti-HDV
1	Y.T	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
2	A.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
3	D.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
4	M.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	10 ⁴ -10 ⁷	Neg	Neg
5	G.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	10 ⁴ -10 ⁷	<10 ⁴	Neg	Neg
6	İ.D	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
7	S.K	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
8	R.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
9	Ö.F.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
10	M.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
11	M.Ş	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
12	M.A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg
13	E:A	Poz	Poz	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	>10 ⁷	>10 ⁷	Neg	Neg

Ek Tablo 6. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların karaciğer biyopsi sonuçları.

Grup	Bx. No.	Hasta	HAI (./ 18)	Evre (./ 6)	Pc meal nekroz	Konflüent nekroz	Löbüler aktivite	Portal inflamasyon	Fibrozis
2	8221/05	H.C	5	1	1	0	1	3	1
2	1456/96	Y.A	8	3	3	1	2	2	3
2	5295/95	H.B	8	2	2	1	1	4	2
2	1838/05	Y.Y	9	3	2	1	3	3	3
2	376/98	N.D	9	3	3	1	2	3	3
2	2727/99	Z.K	7	3	3	1	1	2	3
2	3006/07	Ş.K.T	3	1	1	0	2	2	2
2	6837/06	B.K	4	3	1	0	2	1	3
2	2185/08	G.K	3	2	1	0	1	1	2
2	2624/98	Y.G	3	1	0	1	1	1	1
2	2819/99	G.Ç	8	2	2	1	2	3	2
2	320/00	S.K	3	1	1	1	0	1	1
2	2194/99	F.K	4	1	1	0	1	2	1
3	3759/01	F.G	6	3	3	0	1	2	3
3	4626/04	Z.E	3	0	1	0	1	1	0
3	7729/01	A.M	4	1	1	0	1	2	1
3	7451/99	S.A.K	4	2	1	0	1	2	2
3	7450/99	E.K	0	1	0	0	0	0	1
3	3930/02	B.Ç	2	0	0	0	1	1	0
3	1287/01	M.A	8	2	3	2	1	2	2
3	9798/03	A.K	8	2	2	2	2	2	2
3	3194/02	E.B	3	2	1	0	1	1	1
3	1642/00	M.K	0	0	0	0	0	0	0
3	397/00	M.Ö	3	0	1	0	1	1	0
3	7215/99	B.T.Ç	3	0	1	0	1	1	0
3	2539/99	S.D	4	0	1	1	1	1	0
3	2538/99	R.G	3	1	1	0	1	1	1
3	9450/02	A.E	5	0	2	0	1	2	0
3	7729/01	A.M	4	1	1	0	1	2	1
3	7451/99	S.A.K	4	2	1	0	1	2	2
3	7450/99	E.K	0	1	0	0	0	0	1
3	3930/02	B.Ç	2	0	0	0	1	1	0

Ek Tablo 6'nın devamı Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların karaciğer biyopsi sonuçları.

Grup	Bx. No.	Hasta	HAI (./ 18)	Evre (./ 6)	Pc meal nekroz	Konflüent nekroz	Löbüler aktivite	Portal inflamasyon	Fibrozis
4	7846/05	S.T	5	2	2	1	1	1	2
4	11409/04	B.E	7	3	2	1	2	2	3
4	1540/05	Y.F	4	1	1	0	1	2	1
4	6943/99	T.P	7	3	2	1	2	2	3
4	8838/99	N.B	7	3	3	1	2	1	3
4	2451/05	S.E	8	3	1	1	2	4	3
4	6818/01	Ş.Y	5	1	1	0	1	3	1
4	5336/00	H.Y	8	3	2	1	2	3	3
4	5399/97	M.K.A	2	0	0	0	2	0	0
4	3450/99	N.B.Ç	4	2	2	0	1	1	2
4	329/99	M.B	3	1	1	0	1	1	1
4	10338/01	S.Y	2	0	0	0	1	1	0
4	2846/98	E.A.O	3	1	1	0	1	1	1
4	4442/99	E.Y	7	4	2	0	2	3	4
4	8456/99	F.M.Ü	6	3	2	0	2	2	3
4	7770/99	K.K	4	1	1	0	1	2	1
4	8223/04	N.N.A	5	0	1	1	1	2	0
5	2653/97	G.A	3	1	1	0	1	1	1
5	2184/08	S.K	4	2	1	1	1	1	2
5	2135/03	M.Ş	1	1	0	0	1	0	1
5	9569/02	M.A	2	0	1	0	0	1	0
5	9571/02	E.A.	2	0	0	0	1	1	0

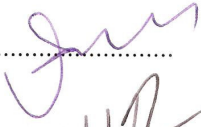
TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet CANPOLAT'a ait "ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA UZUN SÜRELİ İZLEM, TEDAVİ VE PROGNOZ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 01.12.2008

İmza

Başkan: Prof.Dr. Türkan PATIROĞLU.....

Üye: Prof.Dr. Duran ARSLAN (Danışman).....

Üye: Prof.Dr. Sefer KUMANDAŞ.....

Üye: Prof.Dr. Mustafa BAŞBUĞ.....

Üye: Prof.Dr. Nazmi NARİN.....