

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI

HEPATİT B VİRÜSÜNE BAĞLI KARACİĞER NAKLİ SONRASI HASTALARDA
TENOFÖVİR DİRENCİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Salih KILIÇ

TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Murat ALADAĞ

MALATYA – 2014

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Murat ALADAĞ'a olmak üzere, asistanlığım süresince eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma, tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma, ayrıca bu dönem içerisinde desteklerinden dolayı eşim ve sevgili kızıma teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Salih KILIÇ

İÇİNDEKİLER

A-) GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
a-Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyri.....	6
i.Immun Tolerans Fazı.....	6
ii.Immun Aktif Faz.....	7
1-)HBeAg (-)/AntiHBe(+) Kronik HBV.....	7
iii.İnaktif HBV Fazı.....	8
1-) Spontan HBS Ag Klirensi.....	8
b-Sirozlu Hastada Progresyon.....	9
c- Viral Risk Faktörleri ve HCC + Siroz Gelişimi.....	10
i.HBV Genotipi.....	10
ii.HBV DNA Düzeyleri ve Hastalığın Seyri.....	10
1-Aktif Karaciğer Hastalığı ile ilişkili HBV DNA Düzeyleri.....	11
2-HBV DNA Düzeyinin Siroz ve HCC Gelişimi ile ilişkisi.....	11
iii.HIV, HCV ve HDV ile HBV Koenfeksiyonları.....	11
d-Dekompanza Karaciğer.....	12
e-Karaciğerde Malignite.....	12-13
f-HBV Sirozunda Antiviral Tedaviler.....	14
i.İnterferon Alfa.....	14
ii.Pegile İnterferon Alfa.....	15
iii.Lamivudin.....	15
iv.Adefovir Dipivoksil.....	16
1-Lamivudin Dirençli HBV'de Adefovir Kullanımı.....	16
V.Entekavir.....	17

vi.Telbivudin.....	17
vii.Tenofovir.....	18
g-HBV Sirozunda Karaciğer Transplantasyon Seçeneği.....	18
i.Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları.....	19
ii.Sirozlu Hastalarda Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları.....	19
iii.Karaciğer Transplantasyonunun Kontrendikasyonları.....	19
h-Transplantasyon Yapılan Hastalarda HBV Tedavisinde Antiviral Direnç.....	19
i.Primer Cevapsızlık.....	20
ii.Virolojik Kırılma.....	20
iii.Biyokimyasal Kırılma.....	20
iv.Genotip Direnç.....	20
1-L-Nükleozidler.....	21
2-Asiklik Fosfonatlar.....	21
3-Siklopentan Grubu.....	21
v.Antiviral Direncin İzlemi.....	21
vi. Antiviral Direncin Tespiti Sonrası Yönetimi.....	22
vii. Antiviral Dirençte Tedavi Seçenekleri.....	22
viii. Antiviral Direncin Önlenmesi.....	23
B-) AMAÇ.....	23
C-) METARYAL VE METOD.....	23
D-) BULGULAR.....	24
E-) TARTIŞMA.....	30
F-) SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
G-) KAYNAKLAR.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV : Hepatit B virüsü

HCV : Hepatit C virüsü

HDV : Hepatit D virüsü

HCC : Hepatoselüler karsinoma

IFN- α : İnterferon alfa

ALT : Alanin aminotransfe-raz

AST : Aspartat aminotransfe-raz

KC HAI: Histolojik aktivite indeksi

KHB: Kronik Hepatit B

ALP : Alkalen fosfataz

ELISE : Enzyme- Linked immunuassay

HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni

HBcAg : Hepatit B kor antijeni

HBeAg : Hepatit B e antijeni

Trans : Transplantasyon

T.Bil. : Total Bilürubin

D.Bil. : Direkt Bilürubin

S.D : Standart Düzey

GİRİŞ ve AMAÇ:

Hepatit B virüsü (HBV), akut olsun kronik olsun hepatite neden olan bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 400 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi almadığında nihayetinde vakıaların yaklaşık %15-40 kadarında siroz ve karaciğer yetmezliği komplikasyonları ile sonuçlanmaktadır.

Endemiği yüksek bölgelerde, küçük çocukluk döneminde vertikal ve horizontal bulaş olabilmekte iken, düşük endemik bölgelerde bulaş daha çok, adölesan ve yetişkinlerde cinsel yol ya da intravenöz ilaç bağımlılarda olmaktadır (1).

Ülkemizde ise horizontal geçiş birinci sırada iken, vertikal ve seksüel ilişki yolu ile geçiş ikinci sırada yer almaktadır. İntravenöz ilaç kullanımı Türkiye’de nadir sebeplerden sayılmaktadır (2).

Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığı yaklaşık %4-5 oranındadır. Bu oran batı bölgelerimizde %2-4 iken, doğu ve güneydoğu bölgelerimizde daha yüksek olup %3.9-12.5 olduğu bildirilmektedir (3).

KRONİK HEPATİT B DOĞAL SEYRİ

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 2006 yılında tam mutabakatla kronik hepatit B enfeksiyonunun 3 fazı olduğu yönünde bildiride bulunmuştur (4).

1. İmmun tolerans fazı:

Bu fazda hastalar HBeAg pozitif, ALT değeri normal ve HBV DNA düzeyleri >20.000IU/ml ve genellikle de 1 milyon IU/ml’yi aşan hastalardır. Çoğunlukla HBeAg pozitif anneden doğan çocuklarda perinatal bulaş olarak görülmektedir. HBeAg, virusu vücudun immün sistemden bir koruyucu protein görevi üstlenmektedir. İmmün toleran fazı birkaç yıl sürebildiği gibi, 35 yıldan fazla devam ettiği de bildirilmiştir. Karaciğerden alınan biyopside hasar minimal olabilir ya da görülmeyebilir. Buna rağmen sürekli bölünerek yükselen HBV DNA

düzeyi nedeniyle, virüsün DNA'sı reverstranskriptaz ile hepatosit DNA'sına integrasyonu ile HCC riskini orantılı olarak arttırmaktadır (5).

2. İmmun aktif faz:

İmmun klirens fazı ya da kronik hepatit B olarak da isimlendirilmektedir. İmmun aktif faz yüksek ALT seviyeleri ve HBV DNA'nın 2000IU /ml'nin üzerinde olması karakteristiktir. Yapılan karaciğer biyopsi örneğinde fibrozis olsun veya olmasın aktif inflamasyon görüntüleri mevcuttur. Vakalarda HBeAg(+) ya da HBeAg(-)/ Anti HBe (+) de olabilir. Burada vücudun immün sistemi Hepatit B virüsünü yabancı olarak algılayıp, karaciğer dolayısıyla hepatosit hasarına neden olan immün yanıtı başlatmaktadır. HBeAg pozitif olan hastalarda, HBV DNA düzeyleri dramatik olarak azalıp anti-HBe serokonversiyonu geliştirebilir. Serokonversiyonun pozitif olması hepatitte bir alevlenme ile kendini göstermektedir. Kendiliğinden ya da tedavi ile HBeAg serokonversiyonu pozitif olması, karaciğer dekompanseasyon riskini azaltmakta ve sağkalım şansını arttırmaya sebep olmaktadır (4).

HBeAg negatif / Anti HBe pozitif kronik hepatit B:

HBeAg üretemeyen HBV DNA zincirine bağlı kronik hepatit B enfeksiyonudur. Klinikte gördüğümüz hastaların pratikte, HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında, çoğunlukla anti HBe pozitif, yüksek ALT düzeyleri ve klasik hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilir HBV DNA seviyeleri vardır. HBsAg pozitif kişilerde genellikle HBeAg negatif olarak görülmektedir. HBeAg pozitifliği daha çok genç yaşlarda yüksek görülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, kronik hepatit B enfeksiyonunda HBeAg negatifliği % 70-100 arasındadır. Kaybolan HBeAg, genellikle hepatitin karaciğer enzimlerin ve histolojik düzelme ve HBV replikasyonunun kontrol altında tutulması ile ilişkilidir. Bu fazda oldukça sensitif yöntemlerle kan serum rezidüel HBV DNA saptanabilir. Rezidüel virüs, çoğu hastada HBeAg yapamayan ya da vahşi tip diye adlandırılan HBeAg pozitif HBV şekline dönüşmektedir.

HBsAg(+)/HBeAg (-) kişilerdeki precore mutasyon hızı, süresi çevresel ya da genotipik olarak farklılıklar göstermektedir. A genotipinde, 1858. pozisyonundaki sitozin (C-1858), G1896A mutasyonunun seçilmesini engellemektedir. Bu

genotipe sahip bazı Amerika, kuzey Avrupa ve Afrika bölgelerinde, precore mutasyon çok az oranda görülmektedir. Oysa non A genotiplerde (B,C,D,E), aynı pozisyondaki timidin (T-1858), 1896. pozisyondaki A ile birliktelik oluşturmaktadır.

Precore mutant özellikle genotip D'de görülmektedir (6). Bu mutasyonlar HBeAg üretimini baskılar, buna karşın viral çoğalma üst seviyede devam etmektedir. Burada, HBeAg negatif, anti HBe pozitif, HBV DNA tespit edilebilir düzeyde olup ALT seviyeleri artmıştır ve karaciğerde hasar devam etmektedir. HBV DNA düzeyleri, HBeAg pozitif hastalar göre daha azdır. Bununla birlikte ALT ve HBV DNA seviyeleri farklılık gösterebilmektedir.

3. İnaktif hepatit B fazı:

İmmun savaş ve temizlenme döneminin sonunda, HBeAg kaybı, normal ALT düzeyi, HBV DNA'nın 2000IU/ml'nin altında ve zamanla karaciğerdeki hasarın gerilemesi ile karakterize bir fazdır. İmmun temizlenme fazı çok faal ve uzun sürerse, inaktif bildiğimiz dönemde bile hasta siroz olarak karşımıza gelebilmektedir. Bunun aksine inaktif taşıyıcılık söz konusu olup, gidişatı çok iyidir. HBeAg negatif, anti HBe pozitif, normal ALT'si olan ve saptanamayacak kadar düşük HBV DNA düzeyi olan vakalar, dalgalanmalarla giden kronik hepatit şüphesi nedeniyle, uzun süre takip edilmeden bu hastalar HBsAg taşıyıcısı olarak kabul etmek bizi yanıltabilir.

Spontan HBsAg klirensi:

Çoğu yapılan çalışmalarda kronik hepatit B hastalarında yıllık HBsAg klirensi % 0.5-0.8 olarak tespit edilmiştir. Bildirimlerde, HBsAg klirensinde prediktif faktörler yaşlılık ve inaktif hepatit süresi olarak bulunmuştur. Karaciğer inflamasyonu ve fibrozis zaman ilerledikçe remisyon görülmektedir (7). Henüz siroz olmayan 189 hastada yapılan bir çalışmada, HBsAg klirensi sonrası 62 aylık takipte, hastaların tümünde ALT seviyelerinin normal düzeylerde olduğu ve hiçbirinde siroz gelişmediği görülmüştür (8). Fakat bazı diğer çalışmalarda HBsAg klirensi sonrasında HCC riskinin devam ettiği bildirilmiştir. Bu riskin devam etmesinde iki faktör etkin bulunmuştur. İlk karaciğerin hepatosit genomuna bütünleşen HBV DNA, hepatosit hücre çoğalmasında hata oluşturarak HCC gelişimine neden olabilir. Diğer olasılık ise HBsAg klirensi olsa bile HBV DNA düşük düzeyde serumda varlığını sürdürebilirliğiştir. Bu yüzden

HBsAg klirensi gelişen hastalar da HCC gelişimi açısından uyanık olup taranmalıdır (9).

SİROZLU HASTADA PROGRESYON

Çoğu çalışmalarda HBeAg (+) kronik karaciğerde, siroz insidansı 100 hasta yılında 2-5, HBeAg (-) hastalardaki oran ise her 100 hasta yılında 8-10 olarak tespit edilmiştir. Bu olay, HBeAg (-) HBV hastaların daha ileri yaşlı ve patolojilerinde ileri derecede fibrozis düzeyi olmasına bağlı olduğu inanılmaktadır (10). Sirozlu hastada progresyondaki risk faktörleri tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Sirozlu hastada progresyona gidişindeki risk faktörleri

Demografik

- Erkek cinsiyet
- İleri yaş

Sosyal ve çevresel

- Alkol
- NAFLD
- Aflatoksin maruziyeti

Viral

- HBV genotipi/subgenotip
 - Aktif replikasyon
 - 40 yaş üzerinde HBV DNA düzeyi
 - Viral koenfeksiyon
 - HBV+HIV
 - HBV+HCV
 - HBV+HDV
-

VİRAL RİSK FAKTÖRLERİ VE HCC + SİROZ GELİŞİMİ

HBV genotipi:

Hepatit B virüsünün A'den H'ye kadar isimlendirilmiş 8 genotipi ve 1,2,3... multipl genotip altları tanımlanmıştır. Genotip A, Kuzey Avrupa ve ABD'deki beyaz ırkta; Asya halkında Genotip B ve C; güney ve doğu Avrupa ve Ortadoğu ülkelerinde D; kuzey ve güney Amerika yerlilerinde sıklıkla genotip F görülürken genotip E, G ve H çok nadirdir ve epidemiyolojileri net olarak aydınlatılamamıştır (11).

A1 genotipi, çoğunlukla HBeAg (-), anti HBe (+), HBV DNA düzeyleri düşük olan, az da olsa sirotik genç erkeklerde HCC gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. A2 genotipi ileri yaştaki hastalarda HCC gelişimi ile ilişkisi kuvvetlidir. D genotip ile karşılaştırıldığında, A2 genotipte HCC gelişme riski daha az olup, rezolüsyondaki aktif hepatit ve HBsAg ve HBV DNA klirensi olan hastalardan daha fazladır (12).

B genotip iki büyük grup olarak ayrılmaktadır. Japonya'da Bj, Ba Asyada görülen alt gruplardır. Bj (B1 ve B6) pür genotip B zinciri içermekte iken Ba (B2-5) genomunda C genotip parçaları da barındırmaktadır. Ba, ileri yaşta HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili olup, HCC riski fazla olup ve Bj genotipine kıyasla precore mutasyon sıklığı fazladır (13).

Toplum tabanlı ve klinik prospektif yapılan çok sayıda çalışmalarda, HBV C genotipinin, genotip A2, Ba, Bj ve D den bariz olarak HCC riskini arttırdığı görülmüştür. C genotipi, HBV genotiplerinin en prognostik ve tehlikelidir (14).

HBV genotip D, HBeAg (-) kronik HBV ve precore mutant varyant sıklığı ile ilişkilidir. Genotip D, hastalarda aktif olmayan hepatit B fazında fibrozis ve inflamasyon derecesinin daha az olduğu görülmüştür. Aynı zamanda karaciğer ile ilgili komplikasyonları ve malignite gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir (15).

Yapılan bir başka çalışmada genotip A2, B1 ve D den belirgin olarak genotip F1'in yüksek HCC riski olduğu bildirilmiştir (16).

HBV DNA düzeyleri ve hastalığın seyri:

Aktif karaciğer hastalığı ile ilişkili HBV DNA düzeyleri

Bu alandaki çalışmalarda; yapılan karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon ve fibrozis olan, HBeAg (-)/Anti HBe (+), ALT yüksek hastaların %90'ında HBV DNA >105 kopya/ml (20.000 IU/ml), %10'da 104-105 kopya/ml (2000-20.000IU/ml), % 1'de < 104 kopya/ml olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmalar baz alındığında HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml üzerinde olan hastalarda ilerlemiş karaciğer hastalığının varlığı açısından önemli olduğu ve bu hastalara biyopsi yapılması önerilmektedir (4).

HBV DNA düzeyinin siroz ve HCC gelişme ile ilişkisi

Geçmişte yapılan çalışmalarda, > 10⁴ - 10⁵ kopya/ml HBV DNA düzeyleri, siroz ve HCC gelişimi ile ilişkisi tespit edilmiştir. Çalışmaya alınanların ortalama yaş 40 ve ortalama süre 11 yıldır. REVEAL-HBV çalışmasında, Taiwan'lı 28.870 kişi HBV göstergeleri açısından araştırılmıştır. Hastaların 4155'i HBsAg (+) ve 3653 kişinin bazal DNA'sı görülmüştür. Ortalama 11.4 yıl izlenen hastaların ortalama yaşı da 57 olarak bulunmuştur. İzlemin başında ve sonunda HBV DNA düzeyleri >10⁴ kopya/ml olanlarda HCC ve siroz gelişme riskinin bariz arttığı, diğer bağımsız risk faktörleri ise, ileri yaş ve siroz olarak bildirilmiştir (17-18).

HIV, Hepatit C ve Hepatit D ile HBV koenfeksiyonları:

Yapılan çalışmalarda HIV'li hastaların %6-13'ünün HBV ile koenfekte olduğu tespit edilmiştir. Koenfeksiyon olması, HBV DNA düzeylerinin yüksek olması, düşük HBeAg serokonversiyon oranı, ciddi karaciğer hasarı ve karaciğer ilişkili yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (19).

Yapılan bir çalışmada hastaların %15'den fazlasında HCV koenfeksiyonu tespit, dilmiş ve bu durum intravenöz ilaç kullanımında daha fazla görülmektedir. Böylece HCV baskınlık göstererek HBV DNA düzeylerini düşürür. Ancak siroz ve HCC gelişme riski oldukça fazladır (20).

HDV mikroorganizma olarak zarf proteinini tamamlamak için Hepatit B virüsüne bağımlı bir virüstür. HBV-HDV koenfeksiyonunda da siroz, dekompanse ve HCC gelişimi riski sadece HBV olanlara göre belirgin artmıştır (21).

Kompanse sirozlu olguların takip ve tedavisi: HCC açısından tarama, özofagus ve fundal varis için özofagogastroduodenoskopi, spontan bakteriyel peritonit için profilaksi, Osteoporoz tarama ve tedavisi aşılamlar (HAV, HBV, influenza ve pnömokok) vitamin eksiklerinin tedavisi diyabet taraması ve tedavisi, rutin sağlık kontrolleridir.

DEKOMPANSA KARACİĞER

HBV sirozlu hastalarının %20'si 5 yılda dekompanasyona gitmektedir. Figür 2'de HBeAg durumlarına göre dekompanse sirozlu hastaların sağ kalım oranları görülmektedir (10). Sağkalım oranları kompanse sirozda HBeAg (+) hastalarda %72, HBeAg (-)'lerde %97 iken, dekompanse sirozda bu oran dramatik olarak sırasıyla %0 ve %28 olarak tespit edilmiştir. Hepatik dekompanasyona gidişatı hızlandıran ve bu durumla ilişkili etmenler, aktif viral replikasyon, alkol kullanımı HIV ve HCV koenfeksiyonudur (22).

Figür 2. HBV sirozlu hastalarda sağkalım.

HBV'ye bağlı kompanse sirozu olan 161 hasta ile yapılan bir çalışmada (%28 HBeAg pozitif), ortalama 6.6 yıl takibin akebinde, HBeAg ile birlikte HBV DNA düzeyi saptanabilir olanlarda hepatik dekompanasyon oranı %18 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HBeAg negatif/ HBV DNA pozitif hastalarda bu oran %13, HBeAg negatif/HBV DNA negatif hastalarda %4 ($p= 0.04$) şeklinde tespit edilmiştir (23).

Karaciğerde Malignite

Kronik HBV, HCC için büyük risk faktörüdür. HBsAg (-) kişilerle kıyaslandığında, HBsAg (-) HCC riski 100 kat artmıştır. Viral ve konakçı faktörleri HCC gelişmesinde büyük rol oynamaktadır. Tablo 1'de belirtildiği gibi, cinsiyet, ileri yaş, sigara, alkol kullanımı, aflatoksin ve HCV koenfeksiyonu HCC riskini arttıran faktörler konak ile ilgili faktörlerdir (10).

Taiwan'da 11.893 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışmada, 92.359 hasta yıllık izlemde 111 hastada HCC olduğu görülmüştür. HBsAg ve HBeAg birlikte (+) olan hastalarda bu sayı 1169 /100.000 hasta yılı iken, HBsAg (+) ve HBeAg (-)

Bireylerde 324/ 100.000 hasta yılı, HBsAg ve HBeAg her ikisi de (-) olan bireylerde ise 39/100.000 hasta yılı olarak tespit edilmiştir (24).

Kronik HBV hastalarında HCC gelişimi çok basamaklı ve çeşitli bir oluşumdur. Patogeneizde; bP53, NF-κB, mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK), c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve Pi3 kinaz gibi birçok farklı moleküler yapılar rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Patogeneiz multifaktöryeldir. Göze çarpan en büyük faktör kronik inflamasyon ve sitokin etkisi sonucu gelişen fibrozis ve hepatositlerin proliferasyonudur. HBV DNA'nın, hepatosit DNA'sına integrasyonu ile hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını tetikleyen hücresel gen ekspresyonu da patogeneizde etkilidir. Ek olarak, Viral proteinlerinin ekspresyonu ile de karaciğer hücresinde maligniteye geçiş sağladığı gösterilmiştir. HCC olan bazı bireylerde serumda HBsAg (-) olmasına karşın, HBV DNA düzeyi düşük, ayrıca serumda ve dokuya integre olarak bulunabilmektedir(26).

Taiwan'dan yapılan bir çalışmada HBV DNA'nın HCC gelişiminde önemini gösterilmiştir. HBV DNA yüksek düzeyleri, HBeAg, serum aminotransferaz seviyesi ve karaciğer sirozundan bağımsız olarak HCC riskini arttırmaktadır (27).

Yapılan diğer büyük bir çalışmada Chan ve ark. Tarafından 1006 kronik HBV hasta incelenmiş, ortalama 7.7 yılda 86 hastada HCC geliştiği ve risk faktörleri HBV DNA düzeyleri, genotip C genotip C'nin de subgenotip Ce olarak saptanmıştır (28).

REVEAL-HBV çalışma verilerine göre, genotip C ve bazal core promoter ve precore spesifik allelleri, artmış HCC riski ile ilişkili bulunmuş, bu ilişki serum HBV DNA düzeylerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (29).

Bir başka çalışmada da, kronik HBV enfeksiyonunda HCC gelişimindeki risk faktörleri arasında; ileri yaş ve trombositopeni ile birlikte; yüksek HBV viral yükü sayılmıştır (30).

HBV SİROZUNDA ANTİVİRAL TEDAVİLER

Tedavinin amacı: Hastalığının evresine göre farklılıklar göstermektedir. Presirotik hastalarda amaç, hastalık progresyonunu önlemektir.

Kompanse sirozda ise, dekompanseasyona gitmesi ve malignite gelişiminin önlenmesi, bununla birlikte mümkünse de sirozun geriletilmesi, durdurulması hedef olarak alınmaktadır. Dekompanse sirozda asıl amaç, karaciğer fonksiyonlarını korumak ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını önlemektir. Trans-plantasyonu kaçınılmaz olan hastalarda ise, posttransplant HBV rekürrens riskini azaltmak veya yok etmektir. Bütün aşamalarda asıl amaç, viral baskılamının devamlılığı ve hepatik nekroinflamasyonun azaltılmasıdır. Bu amaçla kullanılan en popüler ilaçlar; interferonlar, pegile-interferon lamivudin, adefovir, ente-kavir, tenofovir telbivudin, olarak bilinmektedir (10).

İNTERFERON ALFA

İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immunomodulator özellikleri olduğu bilinen ilaçlardır. Mekanizma olarak makrofajları, T lenfositleri ve naturel killer hücreleri harekete geçirerek, viral proteinlerin sentezinin inhibe ettiği gösterilmiştir.

Seçilmiş hastalarda etkili olduğu bilinmektedir. Bu grup, yüksek aminotransferaz ve düşük HBV DNA düzeyi olan hastalardır. Dekompanse karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, immunsupresyon, depresyon ve diğer psikiatrik hastalıklar, epilepsi, trombosit sayısının 50.000/mikrolitre, lökosit sayısının 2000/mikrolitre olması ve gebelik durumunda interferon kontrendikedir. Tedavide bu özellikler göz önünde bulundurularak hastalar seçilmelidir (31).

Kompanse olmayan sirozlularda, hepatit alevlenmesi ve enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle önerilmemektedir. Klasik interferonun, klinik ve biyokimyasal olarak kompanse sirozu olan ve nonsitopenik vakalarda, sirotik olmayan hastalarla benzer yan etkileri olduğu ve dekompanseasyona gidişatı tedavi edilmeyenlerden daha yüksek olmadığı gösterilmiştir (32).

İnterferon alfa ile tedavide, HBeAg (+) kronik hepatit B hastalarının %20-40'ında hepatit alevlenmesi olabilmektedir (33). Sirotik hastalarda ise bu alevlenme dekompanseasyona neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda,

CHILD B ve C hastalarda bakteriyel enfeksiyon ve karaciğer hastalığının alevlenmesi gibi ciddi durumlar bildirilmiştir (34).

PEGİLE İNTERFERON ALFA

Diğer interferonlara göre uygulamasının daha kolay olması ve daha güçlü viral baskılama özelliği olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda pegile interferonun etkinliği, standart interferon alfaya göre minimal daha iyi olarak rapor edilmiştir (35).

Özetlenecek olursak klinik olarak siroz belirtileri olan, hepatik dekompanzasyon, belirgin sitopeni, sarılık ya da bozulmuş sentetik fonksiyonu olan hastalar-da interferon tedavisi kullanılmamalıdır (10).

LAMİVUDİN

DNA polimerazı inhibe ederek, zincirde sonlanma noktası oluşturur. Böylece HBV DNA sentezi bloke olur.

Tek başına lamivudin ile HBV replikasyonu etkili şekilde baskılanır ve karaciğer hasarında regresyon ve düzelme meydana gelir.

Yapılan çalışmalarda, lamivudin ile tedavi edilen naife hastalarda 1 yılın sonunda, HBeAg serokonversiyonu %16-18 iken bu oran tedavi verilmeyen kontrol grubunda % 4-6 olarak tespit edilmiştir. Histolojik iyileşme oranı da tedavi grubunda % 49-56 iken, diğer grupta % 23-25'tir. Beş yıl içerisinde HBeAg serokonversiyon oranı %50 olarak bulunmuştur (36).

Yuen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastalığı henüz ilerlemeyen HBeAg (+) uzun süre tedavi alan hastalarda lamivudin etkinliği araştırılmıştır. 142 HBeAg (+) hasta (ortalama yaş 33.9 ve ortalama lamivudin kullanım süresi 89.9 ay) ve 124 HBeAg pozitif kontrol (ortalama yaş: 33.4) karşılaştırıldığında, lamivudin kullanan hastalarda siroz, sirozla birlikte HCC veya tek başına HCC gelişimi oranı kümülatif olarak belirgin düşük bulunmuştur ($p=0.005$) (36).

Lamivudin tedavisinin HBeAg negatif hastalarda etkili olduğu, birçok çalışmada tedavinin 1.yılında, hastaların %60-70'de HBV DNA'nın PCR ile saptanamayan düzeylere indiği gösterilmiştir. Aynı zamanda tedaviye ara verildiğinde

hastaların %90'da relaps gö  lm  st  r. Uzun süren lamivudin tedavisinde dirençli mutantların seçilmesine bağlı olarak tedavi yanıtları azalmıştır.

ADEFOVİR D  P  KS  L

  ki şekilde antiviral etki göstermektedir. Reverstranskriptaz ve DNA polimerazı inhibe ederek, HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olan bir nükleotid analogudur (10).

Kronik hepatit B hastalarında siroza gitmiş olsun ya da olmasın adefovir kullanımı, fibrozisin gerilemesinde ve viral supresyonun sürdürülmesinde etkilidir. Kompanse sirozu olan hastalarda düşük direnç nedeniyle avantajlıdır ancak nefrotoksisite olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Dekompense sirozda primer tedavi olarak kullanılmamalıdır (37).

Schiff ve arkadaşlarının çalışmalarında, lamivudin direnci olan 128 dekompanse karaciğer sirozlu hastaya, ortalama 18.7 hafta lamivudine ek adefovir tedavisi verilmiştir. Hastalar tedavilerine devam etmekte iken, serum HBV DNA düzeylerinde, lamivudin rezistans mutasyonundan bağımsız olarak, log 10kp/ml düşüş gösterdiği izlenmiştir. 24 ay sonunda, hastaların %94'de CHILD-Pugh skoru stabil kalmış ya da düzelme görülmüstür. Nefrotoksisite, 11 hastada (%8) görülmüş, Kaplan-Meier analizinde ise 1 yıllık nefrotoksisite oranı %28 olarak saptanmıştır (38).

Lamivudin dirençli hepatit B de adefovir kullanımı:

128 dekompanse siroz hastası ve 196 karaciğer nakli sonrası hepatit B rekürrensi olan hastaya almakta oldukları lamivudin tedavisinde adefovir eklenmesi sonucunda, serum HBV DNA düzeylerinde bariz bir düğüme izlenmiştir. 48 haftaya tamamlayan tedavide hastalar arasında, dekompanse siroz grubunda %81, transplantasyon sonrası grupta %34 oranında HBV DNA saptanamayan düzeylere kadar inmiştir. Pretransplant grupta hastaların %90'dan fazlasında CHILD-Pugh skorunda iyileşme görülmüstür (39).

Yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir ki, lamivudin dirençli hastalarda, adefovire geçildiğinde, tedaviye adefovir eklenmesinden daha fazla adefovir direnci görülmektedir (40).

ENTEKAVİR:

2-deoksiganosin'in trisiklik analogu olup, HBV replikasyonunu 3 farklı basamakta; HBV DNA polimerazın başlangıcında (priming), pregenomik RNA'dan, negatif HBV DNA polimera zincirine reverstranskripsiyonda ve HBV DNA pozitif zincir sentezinde inhibe etmektedir. İn vitro çalışmalarda, entecavirin, lamivudin ve adefovirden daha etkili olduğu gösterilmiştir (10).

HBeAg pozitif 715 kompanse sirozu olan hasta ile yapılan çalışmada, Entecavir 0.5mg ile lamivudin 100mg/gün etkinlikleri karşılaştırılmıştır. 48.haftada entecavir, lamivudin ile karşılaştırıldığında histolojik düzelme %72-62, virolojik yanıt, yani HBV DNA negatifliği %67-36 ve biyokimyasal yanıt %68-%60 olarak bulunmuştur. HBeAg serokonversiyonu benzer oranlardadır (%21-%18) (41). Bir diğer çalışmada 69 hasta 0.5mg entecavir ve 10mg adefovir gruplarına randomize edilmiştir. Entecavirin viral supresyondaki etkisi daha erken ve daha belirgin olarak bulunmuştur (42).

HBeAg negatif hastalarda yapılan bir faz 3 çalışmada da 648 kompanse sirozu olan hasta entecavir 0,5mg/gün ve lamivudin 100mg/gün olarak randomize edilmiştir. 48.hafta sonunda histolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıtlar entecavir grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (43).

Adefovir kullanıp ve direnç gelişen hastalarda ise entecavir tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (44).

Yapılan klinik çalışmalarda entekavirin yan etkiler açısından, lamivudin ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (10).

TELBİVUDİN

Güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleozid analogudur. Yapılan klinik birçok çalışmada lamivudinden daha güçlü antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek direnç oranının olması ve dirençli mutasyonların lamivudine de çapraz direnç göstermesi nedeniyle hepatit B tedavisinde monoterapi olarak kullanılması sınırlıdır (45).

TENOFOVİR

Tenfovir disoproxil fumarat, HIV tedavisinde kullanılmakta olan ve 2008'den beri kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. Yapısal olarak adefovire benzemektedir, ancak adefovirden daha az nefrotoksiktir ve daha yüksek dozda kullanılmaktadır.

HBeAg pozitif 266 kompanse sirotik hastada yapılan bir faz 3 çalışmada, hastalar 300mg/gün tenofovir ve 10mg/gün adefovir kollarına 2:1 randomize edilmiştir. 48.haftada tenofovir ve adefovir grubunda HBV DNA PCR ile negatifleşme oranı sırasıyla, %76-%13 oranlarındadır. HBsAg negatifleşme oranları %3-%0, histolojik iyileşme %74-%68 ve HBeAg serokonversiyonu %21-%18 olarak bulunmuştur (46).

Aynı çalışma HBeAg negatif 375 kompanse sirotik hasta ile yapıldığında, 48.haftada tenofovir grubunda HBV DNA negatifleşme oranı %93 iken, adefovir grubunda %63 olarak görülmüştür. Histolojik iyileşme oranları sırasıyla %72-%69 iken, HBsAg kaybı hiçbir hastada görülmemiştir (46).

Lamivudin dirençli hastalarda, tenofovir tedavisi ile HBV DNA negatifleşmesi, adefovirden daha yüksek oranlardadır. Adefovir dirençli hastalarda, HBV DNA düzeylerini negatifleştirmekle birlikte, tenofovire de çapraz direnç geliştiği düşünülmektedir (47).

Fanconi sendromu, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma, tenofovir yan etkileri olarak bildirilmiştir (10).

HBV SİROZUNDA KARACİĞER TRANSPLANTASYON SEÇENEĞİ

İlk kez 1963 yılında Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu günümüzde son dönem karaciğer yetmezliğinin neredeyse tek tedavi seçeneği haline gelmiştir. Karaciğer nakli endikasyonları arasındaki başlıca hastalıklar içinde karaciğer sirozu, akut ve kronik karaciğer yetmezliği, fulminan hepatit, erken tanı ve evre primer karaciğer tümörleri bulunmaktadır. Türkiye'de, karaciğer sirozunun en büyük nedenini ve en önde gelen transplantasyon endikasyonunu, Hepatit B virüsüne bağlı gelişen sirozlar oluşturmaktadır.

Dekompanse siroz tedavisinde en etkili yöntem, karaciğer transplantasyonudur. Asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi portal hipertansiyon komplikasyonları olan yada CHLD-Pugh skoru ≥ 7 olan hastalar transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir (48). HBV'ye bağlı karaciğer hastalıkları nedeni ile karaciğer transplantasyonu uygulanması durumunda reenfeksiyonu önleme bakımından sıkı bir tedavi uygulanması gerekmektedir.

Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Bir yıllık yaşam beklentisi %90'dan daha az olan kişiler transplantasyon sırasına alınmalıdır(49). Transplantasyon endikasyonları içerisinde karaciğer sirozu ilk sırada yer almaktadır. ABD, Avrupa ve ülkemizde de bu böyledir. Siroza yol açan etmenler ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Amerika'da karaciğer transplantasyonu endikasyonları arasında viral hepatit C (HCV) ve alkolik siroz ilk sırayı alırken Avrupa'da benzer bir durum söz konusudur, ülkemizde ise transplantasyon yapılan olguların %70'den fazlasını kronik viral hepatit B'ye (HBV) bağlı siroz vakaları oluşturmaktadır(50).

Sirozlu hastalarda Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Özofagus varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, ciddi kaşıntı, malignite, ciddi kemik hastalığı, malnütrisyon, portosistemik ensefalopati

Karaciğer Transplantasyonunun Kontrendikasyonları

Aktif alkol ve madde kullanımı, karaciğer dışı malignite (cilt kanseri hariç), HIV enfeksiyonu (rölatif), psikiyatrik hastalık, ciddi kardiyak hastalık, ciddi komorbid hastalık varlığı, kompanse sirozu olan ve varis kanaması veya spontan bakterial peritonit öyküsü olmayanlar ve sistemik sepsis sayılabilir(51).

TRANS HASTALARDA HEPATİT B TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL DİRENÇ

Oral antiviral ajanlar, iyi tolere edilen ve viral baskılama etkileri güçlü olan ilaçlardır. Uzun yıllar kullanım gerektirmeleri nedeniyle direnç gelişimi görülebilmekte, bunun sonucunda hepatit alevlenmesi ortaya çıkabilmekte ve klinik tablo ciddileşerek bazen ölümle sonuçlanabilmektedir. Antiviral direncin tespiti ve yönetiminde bazı önemli veriler mevcuttur. Bunlar;

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 1- Primer cevapsızlık | 3- Genotipik direnç |
| 2- Virolojik kırılma | 4- Biyokimyasal direnç |

Primer Cevapsızlık:

Antiviral tedavi ilk 6 ay içerisinde HBV DNA seviyelerinde $\geq 1 \log_{10}$ düşüş sağlanamaması olarak adlandırılmaktadır. Primer cevapsızlık, ajanın gücü ya da ön ilacın aktif forma dönmesinde etkili enzimlerin polimorfizmi ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Primer cevapsızlık durumunda tedavinin değiştirilmesi gerekmektedir (52)

Virolojik Kırılma:

Antiviral ajana direnç geliştiğinin ilk klinik göstergesidir. Virolojik yanıt gelişen hastalarda bir kaç ardışık izlemde HBV DNA düzeylerinde $\geq 1 \log_{10}$ artış olması olarak tanımlanmaktadır. Viral rebound olarak adlandırılmaktadır (53).

Biyokimyasal kırılma:

Tedaviye olumlu yanıt veren hastalarda serum ALT düzeylerinde artma olmasıdır. Genellikle virolojik kırılmadan haftalar ya da yıllar sonra meydana gelebilmektedir. Bundan dolayı ALT yüksekliği antiviral rezistansın duyarlı göstergesi olarak görülmez. Hastalık alevlenmesi ve hepatik dekompanzasyona neden sayılabilir (54).

Genotipik direnç:

Antiviral ajanla tedavi süresince, HBV genomunun reverstranskriptaz alanındaki aminoasitlerin hedef alınması ile direnç gelişimi olmaktadır. Bu mutasyonlar genellikle virolojik kırılma döneminde ya da düşük düzeylerde saptanmaktadır. Çok nadir de olsa bu mutasyonlar tedavi başlangıcından önce de saptanabilir (55).

Direnç oranları, L-nükleozid sınıfı antiviral ajanlarda ki bunlar; lamivudin, telbivudin gibi en yüksek, asiklik fosfonadlar (adefovir ve tenofovir) ve siklopentan grubunda (entecavir) daha olduğu saptanmıştır.

L-Nükleozidler:

Lamivudin, telbuvidin, clevudin ve emtrisitabin bu grupta yer almaktadır. Gruptaki bu ilaçlarda, moleküler yapı, etki gösterdiği bölge ve antiviral direnç mutasyonları benzerdir (56). Bu ilaçların hedefi HBV DNA polimerazın reverstranskriptaz bölgesidir. Yapılan birçok klinik çalışmada lamivudin direnci yüksek oranlarda bildirilmektedir. HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık direnç oranı % 11-24, HBeAg negatiflerde % 6-18 iken, bu oran 8 yıl sürekli tedavi sonunda >%70 e kadar yükselmektedir (57).

Lamivudin ve telbivudin direnci gelişimine etkin olan etmenler, yüksek bazal HBV DNA düzeyleri, HBV DNA düşüşünün yavaş olması ve tedavi süresinin uzunluğu olarak açıklanmıştır (58).

Asiklik fosfonatlar:

Adefovir ve tenofovir, bu grupta yer alan ilaçlardır. Tenofovir ile yapılmış çok sayıdaki çalışmalarda adefovir ile eşit güçte, ancak daha yüksek dozda kullanıldığı için daha etkili olduğu gösterilmiştir. Düzenli tedavi altında olan hastalarda 24 aylık veriler değerlendirildiğinde, Genotipik direnç gelişimi izlenmemiştir (59).

Siklopentan grubu:

Entekavir bu gruptandır. Entekavir, güçlü içyapısı nedeniyle direnç için çoklu mutasyondan geçmesi gerektiğinden genetik bariyeri çok yüksektir. Bu mutasyonun yokluğunda gelişen entecavir mutasyonlarında ilaç etkinliği 10 kat azaltırken, rtM204V/I varlığında 1000 kat azalma olmaktadır(60).

Nükleozit naiv hastalarda bir yıllık takipte entecavir direnci % 0, 5 yılda % 1,2 olarak bildirilmektedir. Lamivudin dirençli hastalarda ise bu oran % 1, 5.yılda bu oran % 51 olarak tespit edilmiştir (61).

Antiviral direncin izlemi:

Antiviral direncin saptanabilmesi için kılavuzlar kendini kanıtlamış merkezlerin görüşleri, periyodik olarak duyarlı ölçümlerle HBV DNA düzeyinin değerlendirilmesini önermektedir. Direncin saptanması için

duyarlı testler çok zaman yeterli olmayıp maliyetleri de yüksek olması, aynı zamanda ALT düzeyleri de antiviral direnç gelişimini saptamada yeterli değildir. Real olan HBV DNA düzeyi ölçümüdür. Bu izlem HBV DNA negatif olana kadar 3 ayda bir, daha sonra da 3-6 ayda bir ve aynı yöntemle yapılmalıdır. Biyokimyasal kırılma açısından da ALT izlemi yapılması gerekmektedir (62).

Antiviral direncin tespiti sonrası yönetimi:

Direnç tespit edilir edilmez tedavinin değiştirilmesi ile uzun dönemde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Lamivudin tedavisi altında iken, genotipik rezistans saptanır saptanmaz tenofovir başlanan hastalarda 2 yılsonunda virolojik yanıt % 100 iken, virolojik ve biyokimyasal kırılma olduğunda başlanan hastalarda yanıt % 78 oranındadır (63).

Antiviral dirençte tedavi seçenekleri:

Lamivudine karşı direnç geliştiğinde, tedaviye adefovir eklenmesi, entekavir ve tenofovir gibi genetik bariyeri yüksek ilaçlara geçilmesi veya tenofovir ve emtrisitabin birlikteliğine geçilme seçeneğini de göz önünde bulundurulması, lamivudin dirençli hastalarda entekavire karşı da çapraz direnç geliştiği için bu gibi durumlarda entekavire geçilmemesi önerilmektedir (64).

Adefovir direnci geliştiğinde, tedavi direnç mutasyonuna göre yapılmalıdır. Genetik mutasyona göre, entecavire geçilebilir ya da tedaviye entecavir eklenebilir veya diğer bir seçenek olarak lamivudin eklenebilir. Bir diğer seçenek de tenofovire ya da tenofovir-emtrisitabin kombinasyonuna geçilebilir. Mutasyon bölgesine göre seçenekler daha az olup, entecavire geçilmesi, entekavir eklenmesi, tenofovire ya da tenofovir- emtrisitabin kombinasyonuna geçilebilir. Bu durumda çapraz direnç nedeniyle lamivudin kullanılması önerilmemektedir (65).

Entekavir direnci gelişmişse, az sayıdaki eldeki veriler ışığında önerilenler, adefovir eklenmesi ya da entekavir stoplanıp adefovire geçilmesi, bir diğer seçenek de tenofovir ya da tenofovir-emtrisitabin kombinasyonu eklenmesi veya değiştirilmesidir (66).

Antiviral direncin önlenmesi:

Tedavi yönetiminin ana amacı antiviral tedaviye direnç gelişiminin önlenmesi olmalıdır. Bunun için hasta seçimi, belirlenmesi ve hangi ajanın kullanılması gerektiği noktası önemlidir. Güçlü etkinli ve direnç için yüksek genetik bariyeri olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Antiviral yanıt yakından izlenmeli ve düzenli aralıklarla HBV DNA ölçümleri yapılmalıdır (62).

AMAÇ:

Bu çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle nakil olan ve nakil sonrası tenofovir kullanan hastalarda, yapılan 12 aylık periyodik (1.3.6.ve-12.ay) takiplerde tenofovir direncinin araştırılması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD:

Hepatoloji kliniğimizde 2009-2014 yılları arasında HBV'ye bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza nakil öncesi kullanılan antiviral ajan ne olursa olsun, ancak nakil sonrası en az 12 ay tenofovir kullanan hastalar alınırken, baz aldığımız süreden kısa sürede exitus, düzenli kontrollere gelmeyen ve tedaviye uymayan hastalar dışlanmıştır.

Siroz tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak konulmuştur. Tüm hastalar, demografik verileri yanında, asit, ensefalopati, özofagus varis kanaması gibi dekompanse bulguları, hepatosellüler karsinom, biyokimyasal parametreler, CHILD ve MELD skorları, HBeAg durumları, bazal, 6.ay ve 1.yıl HBV DNA düzeyleri, tenofovir ile tedavi süreleri, tenofovir direnci olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında HBV DNA ölçümü dönem dönem "Digene Hybrid Capture v.1" kiti (5-2000pg/ml) kullanılarak hibridizasyon yöntemi, "Robogene HBV" kiti (2000-2 E8kopya/ml) ile Real-time PCR

yöntemi ve son dönemlerde de COBAS Taqman (12-1E8 IU/ml) yöntemi ile ölçüm yapılmıştır. Kayıta geçilirken verilerin girişi sırasında tüm HBV DNA düzeyleri IU/ml 'e çevrilerek standardize edilmiştir.

İstatistiksel analiz:

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirme SPSS 22 programında yapıldı. P değerinin < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Yaş ortalaması $53\pm10,1$ HBV'ye bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli sonrası tenofovir tedavisi aldığı saptanan 250 hastanın dosyaları incelenmiştir. 40 hastada yeterli veriye ulaşılamamıştır; 15 hastanın izlemi 12 aydan kısa ve 16 hasta da hedef süresinden daha kısa bir sürede exitus olduğu için değerlendirme dışı kalmıştır. Kalan toplam 189 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $50,53\pm10,1$ olarak bulunmuştur. 189 hastanın 143'ü (% 75.7) erkek, 46'si (% 24.3) kadın olarak kayıt edilmiştir (Tablo 1). Bu hastaların en genci 26 ,en yaşlısı 70 yaşında idi.

Cinsiyet	Sayı ve Yüzdelik Oranı
Erkek	143 (75,7)
Kadın	46 (24,3)
Toplam	189 (100)

TABLO 1: Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastaların Cinsiyet ve Oranı

HBV sirozuna bağlı karaciğer transplantasyonu nedeniyle çalışmaya aldığımız hastaların trans nedenleri sayıları ile birlikte tablo 2'de özetlenmiştir.

	Sayı ve Yüzde Oranı
Canlı	182 (96,3)
Kadaverik	7 (3,7)
Hepatit B	164 (86,8)
HBV+HCC	19 (10,1)
HBV+HDV	5 (2,6)
HBV+HDV+HCC	1 (0,5)

TABLO 2: Canlı-Kadaverik Karaciğer Transplantasyonu Nedenleri, Sayı ve Oranı

Trans öncesi hastaların kullandığı antiviral ajanlar tablo 3’te toplanmıştır.

İlaç	Sayı ve Yüzdesi
Lamivüdin	82 (43,4)
Entekavir	1 (0,5)
Adefovir	1 (0,5)
İnterferon	1 (0,5)
Tenofovir*	104 (55,0)

Tablo 3: Trans Öncesi Kullanılan Antiviral Ajanlar

*Tranplantasyon sonrası bütün hastalara tenofovir tedavisi almıştır.

Biyokimyasal değerleri tablo 4-5-6’ de analiz edilmiştir.

ENZİM	ORTALAMA+SD (U/L)	MİNİMUM D.	MAXİMUM D.
AST ₀	165,14±77	10	1647
AST ₁	232,46±58	10	3649
AST ₃	85,16±31	12	4424
AST ₆	39,56±27	11	389
AST ₁₂	40,13±26	7	734
ALT ₀	198,42±64	9	3572
ALT ₁	312,22±77	8	1228
ALT ₃	89,08±44	8	2073
ALT ₆	41,99±33	6	325
ALT ₁₂	44,57±30	6	649

TABLO 4: Trans öncesi ve trans sonrası ilk 12 ay enzim takibi

AST₀ : Trans öncesi, AST₁ : Trans sonrası 1. Ay, AST₃ : Trans sonrası 3.ay, AST₆ : Trans sonrası 6.ay, AST₁₂ :Trans sonrası 12.ay, ALT₀ : Tran öncesi, ALT₁ : Trans sonrası 1.ay, ALT₃ : Trans sonrası 3.ay, ALT₆ : Trans sonrası 6.ay, ALT₁₂ : Trans sonrası 12.ay, D. Düzey, SD: Standart düzey

Total ve Direkt bil.	Ortalama± SD (mg/dl)	Minimum Değer	Maximum Değer
T.Bil ₀	6,6316±-32	0,30	51,40
T.Bil ₁	3,5973±1,8	0,33	37,49
T.Bil ₃	1,8370±1,16	0,20	15,60
T.Bil ₆	1,9519±-1,01	0,33	29,28
T.Bil ₁₂	1,8166±0,98	0,20	35,00
D.Bil ₀	4,3028±1,6000	1,00	35,80
D.Bil ₁	2,4733±1,0100	0,15	25,90
D.Bil ₃	1,1203±0,6000	0,11	12,62
D.Bil ₆	1,2736±0,4800	0,10	20,98
D.Bil ₁₂	1,0395±0,4000	0,10	20,40

Tablo 5: Trans Öncesi ve Trans sonrası İlk 12 Ay Total ve Direkt Bilürübin Takibi

T.Bil₀ : Trans öncesi, T.Bil₁: Trans sonrası 1. Ay, T.Bil₃ : Trans sonrası 3.ay, T.Bil₆ : Trans sonrası 6.ay, T.Bil₁₂:Trans sonrası 12.ay, D.Bil₀ : Tran öncesi, D.Bil₁ : Trans sonrası 1.ay, D.Bil₃ : Trans sonrası 3.ay, D.Bil₆ : Trans sonrası 6.ay, D.Bil₁₂ : Trans sonrası 12.ay, SD : Standart düzey

INR	Ortalama+- SD	Minimum	Maximum
INR ₀	2,1814±1,8000	0,90	11,00
INR ₁	1,6630±1,3000	0,90	6,90
INR ₃	1,2717±1,1800	0,80	8,60
INR ₆	1,186±1,100	0,87	7,80
INR ₁₂	1,1486±1,010	0,78	5,00

Tablo 6: Trans Öncesi ve Trans sonrası İlk 12 Ay INR Takibi

INR₀ : Trans öncesi, INR₁ : Trans sonrası 1. Ay, INR₃ : Trans sonrası 3.ay, INR₆ : Trans sonrası 6.ay, INR₁₂:Trans sonrası 12.ay,

Nakil hemen öncesi ile nakil sonrası 12 ay içerisinde HBV DNA, HBsAg takipleri tablo 7 ve 8’de, nakil sonrası anti-HBsAg tablo 9’da gösterilmiştir. Nakil sonrası tenofovirin DNA üzerindeki pik etkisi çoğunlukla 3.aydan sonra belirlendiği gözlemlenmiştir(%98.4).

	DNA ₀ &%	DNA ₁ &%	DNA ₃ &%	DNA ₆ &%	DNA ₁₂ &%
Negatif	128 (67,7)	182 (96,3)	186 (98,4)	187 (98,9)	189 (100)
Pozitif	61 (32,3)	7 (3,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	0 (0,00)
Total	189 (100)	189 (100)	189 (100)	189 (100)	189 (100)

Tablo 7: Trans Öncesi ve Trans sonrası İlk 12 Ay HBV DNA Takibi

DNA₀ &%: Trans öncesi DNA ve yüzdesi, DNA₁ &%₁: Trans sonrası 1. Ay ve yüzdesi, DNA₃ &%₃ : Trans sonrası 3.ay ve yüzdesi, DNA₆ &% : Trans sonrası 6.ay ve yüzdesi, DNA₀ &%₁₂ : Trans sonrası 12.ay ve yüzdesi,

	Trans öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
Negatif	5 (2,6)*	83 (43,9)	161 (85,2)	181 (95,8)	181 (95,8)
Pozitif	184 (97,4)	106 (56,1)	27 (14,3)	8 (4,2)	8 (9,2)
Total	189 (100)	189 (100)	189 (100)	189 (100)	189 (100)

Tablo 8: Trans Öncesi ve Trans sonrası İlk 12 Ay HBsAg Takibi

*Yüzdelik oran

	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
Negatif	189 (%100)	30 (%15,87)	10 (%5,29)	9 (%4,76)
Pozitif	0 (%0)	159 (%84,13)	179 (%94,7)	180 (%95,24)
Total	189(%100)	189(%100)	189(%100)	189(%100)

Tablo 9: Nakil sonrası İlk 12 Ay Anti-HBsAg Takibi

Tenofovir direnci

Çalışma grubundaki tüm hastalar nakil sonrasında tenofovir tedavisi almıştır. Takip süresi olarak 12 ay belirlenmiştir. Bu süre boyunca Kümülatif olarak çalışmaya aldığımız tüm hastaların (189 hasta) herhangi birinde tenofovir direncine rastlanılmamıştır.

Trans öncesi 189 hastadan 104 'ü tenofovir kullanmakta idi ve rutin takiplerlerinde trans öncesi direnç gelişmediği gözlemlendi. Ayrıca trans öncesi tenofovir kullanmayıp, trans sonrasında tenofovire geçtiğimiz hastalardan entakavir 1, lamuvidin 82, adefovir 1 ve interferon kullanan 1 hasta kayıt edilmiştir. Trans sonrası 1.3.6. ve 12. ay HBV DNA değerlerine göre değerlendirildiğinde DNA düzeyleri ilk aydan itibaren düşmeye başladığı

gözlemlendi. Trans öncesi toplam 128 hastanın DNA'sı negatifken, 61 hastanın pozitif idi. Trans sonrası 1.ay 57 kişinin daha DNA'sı negatif olduğu tespit edildi. 3.ayda 4 kişinin daha DNA'sı negatifleşerek bu sayı 186'ya yükseldiği görüldü. 6.ayda DNA'sı pozitif iken negatif ölçülen 1 hasta daha eklenerek toplam sayı 187 oldu. 12. Ayında ise 189 hastanın tamamının DNA'sı negatif tespit edildi. Buradan yola çıkılarak takip ettiğimiz dönemler içinde tenofovir direnci %0,0 olarak tespit edildiği söylenebilir. Çalışmamızda nakil sonrası ilk ayda AntiHBSAg pozitifliği görülmezken, üçüncü ayda 159 (%84,13), altıncı ayda 179 (%94,71), on ikinci ayda ise 180(%95,24) hastada pozitiflik yani bağışık kazanmıştık görüldü.

TARTIŞMA:

HBV profilaksisi, HBV sirozu nedeniyle gerek karaciğer transplantasyon adayı olan hastalarda ve gerekse transplantasyon uygulanmış olan hastalarda tedavi sürecinin dikkatle yönetilmesi gereken çok önemli bir basamağıdır.

HBV tedavisinde kullanılan medikal ajanlardan en popüler olanları, lamivudin, adefovir, dipivoxil, entakavir, tenofovir ve interferondur. Interforunun artık günümüzde transplantasyon bekleyen hastalarda kullanımı oldukça sınırlı olup yerini diğer ajanlara bırakmıştır. Tenofovir HBV-DNA'yı genellikle tedavinin ilk 3 ayı içerisinde saptanamayacak düzeylere düşüren, HBV replikasyonun potent bir inhibitörüdür. Bir nükleotid analogu olan tenofovir en son keşfedilen popüler oral antiviral ajanlardan olup özellikle lamivudine direnç gelişen hastalarda ve preoperatif HBV-DNA'sı pozitif olan hastalarda güvenle ve etkin olarak kullanılmaktadır. Preoperatif dönemde kullanılan günlük dozdaki tenofovir ile %80-90 hastada klinik olarak iyileşme ve Child skorlarında gerileme gözlenmiştir. Tenofovir aynı grupta yer alan adefovire göre yüksek dozlarda bile yan etkileri serum kreatinin düzeylerinde hafif yükselme ile birlikte hafif renal toksisite ve hipofosfatemi olup bu yan etkiler %4 'in altında gözlenmektedir. Profilaksik tedavide antiviral ajan olarak sadece lamivudin alan hastalardaki enfeksiyonun tekrar etme oranının %27 ile %65 arasında olduğu bildirilmiştir. Lamivudin direnci tedavinin süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yalnızca lamivudin alanlarda posttransplant HBV reenfeksiyonunu önlemedeki katkısı yeterli olmayıp, farklı merkezler farklı oranlar vermekte olsa da sonuç olarak

lamivudin için aynı şeyler söylemektedirler. Tenofovir disoproxil fumarat, HIV tedavisinde kullanılmakta olan ve 2008'den beri kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. Yapısal olarak adefovire benzemektedir, ancak adefovirden daha az nefrotoksiktir ve daha yüksek dozda kullanılmasına rağmen yan etkileri daha azdır.

HBeAg pozitif 266 kompanse sirotik hastada yapılan bir faz 3 çalışmada, hastalar 300mg/gün tenofovir ve 10mg/gün adefovir kollarına 2:1 randomize edilmiştir. 48.haftada tenofovir ve adefovir grubunda HBV DNA PCR ile negatifleşme oranı sırasıyla, %76-%13'dır. Histolojik iyileşme %74-%68 ve HBeAg serokonversiyonu %21-%18 olarak bulunmuştur (46).

Aynı çalışma HBeAg negatif 375 kompanse sirotik hasta ile yapıldığında, 48.haftada tenofovir grubunda HBV DNA negatifleşme oranı %93 iken, adefovir grubunda %63 olarak görülmüştür. Histolojik iyileşme oranları sırasıyla %72-%69 iken, HBsAg kaybı hiçbir hastada görülmemiştir (46).

Lamivudin dirençli hastalarda, tenofovir tedavisi ile HBV DNA negatifleşmesi, adefovirden daha yüksek oranlardadır. Adefovir dirençli hastalarda, HBV DNA düzeylerini negatifleştirmekle birlikte, tenofovire de çapraz direnç geliştiği düşünülmektedir (47).

Tenofovir, HBV'ye bağlı sirotik hastalarda tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Güvenli ve etkili olmasına karşın, direnç gelişim riski düşük olup, direnç gelişmesi durumunda sirotik hastalarda, dekompanseasyona ve karaciğer yetmezliği bulguları ortaya çıkabilmektedir. Tenofovir tedavisi altında olan karaciğer nâkili sonrasında hastalar direnç gelişimi açısından uyanık olmak gerekir. Çalışmamızda hepatit B virüsüne bağlı karaciğer sirozu gelişen ve bu nedenle nakil olan hastaları, tenofovir direnci ve direncin habercisi olan parametreler açısından irdelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları $53 \pm 10,1$ yıl (70-26) olarak bulunmuştur. HBV ile karşılaşma yaşı daha genç olarak bildirilmekle birlikte, hastalık komplikasyonları genellikle yaşamın ileri dönemlerinde görülmektedir. Çalışmaya alınan 189 hastanın %75,7 erkek, %24,3'ü kadındı. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HBV enfeksiyonu ve buna bağlı HCC, siroz ve ölüm

riski erkeklerde, kadınlardan belirgin olarak fazla görülmektedir (67). Ancak yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, tenofovir direnci gelişmesinde bir fark görülmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de epidemiyolojik ciddi bir problemdir. Dünyada 350 milyon üzerinde HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (84).

Karaciğeri mesken tutan HBV yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından günümüzde halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (9,17). HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir.

Kronik HBV bağlı sirozda karaciğer naklinin ardından antiviral tedavi amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemek, hastanın geri kalan yaşamının konforlu bir şekilde idame etmesi, HBV replikasyonunun supresyonu ve oluşabilecek komplikasyonlarının önüne geçilmesi, nakil olan karaciğerde histopatolojik durumunun korunması, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır.

Bizim yaptığımız çalışmada, kronik hepatit B sirozuna bağlı nakil olan ve nakil sonrası (nakil öncesi antiviral ajan ne olursa olsun) tenofovir tedavisi alan 189 hastada 12 ay boyunca periyodik olarak laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla karaciğer nâkili öncesi ve nakil sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay AST, ALT, total bilürubin, direkt bilürubin, INR, HBsAg, ANTİ-HBsAg ve HBV DNA düzeylerini karşılaştırdık

Karaciğer transplantasyonu sonrası Tenofovir alan hastaların, nakil öncesi nakil sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay ALT ve AST ortalamaları karşılaştırıldı. Başlangıç ve 12. ay AST, ALT, total bilürubin, direkt bilürubin, INR, HBsAg, ANTİ-HBsAg ve HBV DNA düzeylerini değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p<0.05$).

Tenofovir tedavisi alan nakil hastaların nakil sonrası ve tedavinin 12. ayındaki HBsAg'ları karşılaştırıldı. Hastaların naklin 1. ayında 83'ü negatif (%43,9), 106'si pozitif (%56,1), 3. ayda 161 negatif (%85,2), 27'si pozitif (%14,3), 6. ayda 181'i negatif (% 95,8), 8'i pozitif (%4,2) ve 12. ayda 181'inin (%95,8) HBsAg'si negatif, 8'inin HBsAg'si pozitif (%4,2).

Tenofovir tedavisi alan nakil hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1. 3. 6. ve 12. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Nakil öncesi HBV DNA, 189 hastanın 128'i negatif (%67,7), 61'i pozitif (%32,3) tespit edildi. Nakil sonrası tedavinin 1. ayında hastaların 189'ü negatif (%96,3), 7'si (%3,7) hastanın ise pozitif idi. 3. ayda 186'si negatif (%98), 3'ünün pozitif (1,6), 6. ayında 187'si negatif (%98,9), 2 hastanın pozitif (%1,1) ölçüldü. 12. ayda ise 189 hastada (%100) tam cevap olduğu tespit edildi. Hastaların %100'ünde 1 log₁₀'dan daha fazla düşüş görüldü. Hastalarda primer cevapsız saptanmadı.

Netice olarak çalışmamızda karaciğer nakli sonrası tenofovir kullanımı sırasında direnç gelişmediği görülmektedir. Her ne kadar tenofovire direnç tespit edilmemişse de tespit edilmesi durumunda, tenofovir direnci gelişmesinden sonra meydana gelebilecek kimyasal ve viral kırılma tedavi sırasında istenmeyen olaylara yol açabileceğini, hastaların kötü prognozuna neden olabileceği öngörmek gerekir. Buna bağlı olarak da direnç gelişiminin erken saptanması ve gereken değişimlerin yapılabilmesi için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer nakli sonrası tenofovir kullanan hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza tenofovir kullanan 189 kronik hepatit B'ye bağlı nakil hastası dâhil edildi. Hastalarda ALT, AST, HBsAg, anti-HBsAg, INR ve HBV DNA düzeylerini

irdeledik. Nakil öncesi, nakil sonrası 1. 3. 6. ve 12. aydaki ALT, AST, HBSAg, anti-HBSAg, total ve direkt bilirubin, INR ve HBV DNA düzeylerini karşılaştırdık.

Bulgular

Nakil sonrası tenofovir tedavisi alan hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1. 3. 6.ve 12.ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log10'dan daha fazla düşüş mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 12.ayında 189 hastada (%100) tam cevap saptandı. Nakil öncesi ve nakil sonrası antiviral tedavi alan hastaların nakil öncesi HBV DNA düzeyleri ile nakil sonrası tedavinin 12. ay, HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yanında kayıt edilecek herhangi bir direnç de saptanmadı.

Nakil sonrası tenofovir alan hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1. 3. 6.ay ve 12.ay AST, ALT, INR, total-direkt bilirubin ortalamaları karşılaştırıldı. Başlangıç, nakil sonrası 1.3.6. ve 12. ay değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası tedavinin 1.3. 6. ve 12.ayındaki HBsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında AntiHBs negatifti. Hastaların 12. ayında 180(95,4) hastada Anti-HBsAg serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.

Sonuç

Çalışmamızda HBV sirozuna bağlı karaciğer transplantasyonu sonrası tedavinin 12.ayında HBV DNA sonuçları değerlendirildiğinde 180 hastada (%95,24) tam cevap, 8 hastada (4,26) parsiyel cevap, herhangi bir hastada da yetersiz cevap saptanmadı. Yani çalışmaya dâhil edilen hastaların %100'ünde istenilen düzeyde cevap elde edildi.

Sonuç olarak kronik hepatit B sirozuna bağlı karaciğer nakli sonrası tenofovir tedavisinde kayda değer bir direnç gelişmediği iddiası çalışmamızla da teyid edilmiş oldu.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, karaciğer nakli, Tenofovir, HBV DNA

SUMMARY

Backgrounds and Aims: In this study, HBV -induced liver cirrhosis in patients using tenofovir after liver transplantation were evaluated retrospectively to compare the rates of viral suppression.

Materials and Methods: 189 HBV induced liver cirrhosis patients who received tenofovir after liver transplantation were included. ALT, AST, HBsAg, anti-HBsAg, INR and HBV DNA levels were examined. We compared these patients ALT, AST, HBSAg, anti-HBSAg, total and direct bilirubin, INR and HBV DNA levels before transplantation and after transplantation 1.-3.-6.-12. months.

Results: We compared HBV DNA levels before transplantation and after transplantation 1.-3.-6.-12. months. After treatment of third month, HBV DNA levels decreased more than 1 log 10 at the all of patients. There were no patients with primary missed. At the 12. Month there were no patients with missed. In patients who received antiviral treatment before liver transplantation and after liver transplantation there was statistically significant difference between their rate of decline in their HBV DNA levels and there was no significant development of resistance. We compared these patients ALT, AST, total and direct bilirubin, INR levels before transplantation and after transplantation 1.-3.-6.-12. months and we established a statistically significant decrease ($p < 0.05$).

We compared these patients HBsAg and AntiHBs levels before transplantation and after transplantation 1.-3.-6.-12. months. AntiHbs levels of all patients were negative before treatment. In the 12. month of treatment it was observed that 180(%95,4) patients developed anti-HBsAg seroconversion.

Keywords: Chronic hepatitis B, liver transplantation, tenofovir, HBV DNA.

KAYNAKLAR:

1. G Fattovich. Natural history of hepatitis B. J Hepatol 2003; 39: 50-58
2. Çakaloğlu Y, Kaymakoğlu S, Ökten A, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 1992;15:265-6.
3. Değertekin H. Türkiye’de HBV epidemiyolojisi ve bulaşma yolları. Hepatit B Ulusal Uzlaşı Kitabı. 2003;99-110.
4. Brian JM. The natural history of chronic hepatitis B virus enfection. Hepatology. 2009; 49: 45-55

5. Hui DK, Leung N, Yuen ST, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
6. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
7. Chu MC, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187- 1192.
8. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
10. Funk SK, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42:54-64
11. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004; 47:289-309.
12. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856
13. Sugauchi F, Orita E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124: 925-932.
14. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.

15. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: A cohort with with up to 12 years follow-up in North Greece (Part of the Interreg I-II/ECProject). *J Med Virol* 2005;77:173-179.
16. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195:5-11.
17. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
18. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
19. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
20. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
21. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
22. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103:1630–1635.
23. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, European Concerted Action On Viral Hepatitis (EUROHEP). Effect of hepatitis B

and hepatitis C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886–2895.

24. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168–174.

25. Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24: 1352-1357.

26. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. 2004 Nov; 127 (suppl 1):56-6149

27. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.

28. Chan HL et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10; 26(2):177-82

29. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ; REVEAL-HBV Study Group. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 20;100(16):1134-43.

30. Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):243-9.

31. Blum HE, Moradpour D. Antiviral treatment of patients with HBV-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17: 306-310

32. Perrillo R, Schiff E, Davis D, Bodenhemier H, Lindsay K, Payne J, Hepatitis Interventional Therapy Group, et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha- 2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.

33. Lok ASF, McMahon B. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50:3
34. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104(4):1116-1121.
35. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104(4):1116-1121.
36. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wonk DK, Ngai VW, Wong BC, Fung J, Yuen JC, Lai CL. Long term lamivudin therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antiv Ther* 2007; 12(8): 1295-303.
37. Scott K, Fung, Anna S.F, Lok. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology* 42 (2005) S54–S64
38. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, Villeneuve JP, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre- and post-liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistant (LAM-R) hepatitis B virus (HBV) patients (abstract). *Hepatology* 2003;36:371A.
39. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *HEPATOLOGY* 2003;38(6):1419-1427
40. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching- to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):307-313
41. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133(5):1437-1444.
42. Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49(1):72-79.
43. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients

with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10): 1011-1020.

44. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39(6):1085-1089.

45. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486

46. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2442-2455.

47. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48(3):391-398.

48. Ghany MG, Doo EC. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology*

49. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al. European Liver Transplant Association. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe : predictive models for outcome. *Lancet*. 2006 Jan 21 ;367(9506):225-32.

50. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994; 219:490-7.

51. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006 May ;19(5):381-8.

52. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48(3):391-398.

53. Ghany MG, Doo EC. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology* 2009;49:174-18452
54. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
55. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46: 254-265.
56. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574-1585.
57. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa- 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217.
58. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486
59. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2442-2455.
60. Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE, Eggers BJ, Rose RE, Pokornowski KA, et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology* 2008; 47:1473-1482.
61. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008;2:302-303.
62. Ghany MG, Doo EC. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology* 2009;49:174-184

63. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42: 1414-1419.
64. Tenney DJ, Pokomowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008;2:302-303.
65. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Treppe C, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747-755.
66. Leemans WF, Niesters HG, van der Eijk AA, Janssen HL, Schalm SW, de Man RA. Selection of an entecavir-resistant mutant despite prolonged hepatitis B virus DNA suppression, in a chronic hepatitis B patient with preexistent lamivudine resistance: successful rescue therapy with tenofovir. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:773-777.
67. Taylor BC, Yuan JM, Shamliyan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S85-95.