



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN
HASTALARDA GREFT MORTALİTE VE MORBİDİTESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena İlin

**Ankara
2014**



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN
HASTALARDA GREFT MORTALİTE VE MORBİDİTESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sena İlin

**Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Özgür Harmancı**

**Ankara
2014**

Bu tez çalışması, 12/12/2013 tarih ve proje onay no KA13/310 kodu ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

2010 yılından bu yana sürdürdüğüm asistanlık eğitimim boyunca mesleki alandaki katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal, dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimiz süresince, bilgi ve tecrübeleriyle hekimlik mesleğine bizleri hazırlayan, bizlere yeni ufuklar açarak, hekimliğe giden sürecin, devamlı işlenmesi gereken ve özveri gerektiren bir süreç olduğunu bizlere öğreten, mesleki alandaki çalışmaları ve fikirleriyle bizlere önderlik eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız sayın Prof. Dr. A.Eftal YÜCEL'e,

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimlerini bizden esirgemeyen, Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim dalı öğretim üyesi hocalarımızdan sayın Prof. Dr. Haldun SELÇUK 'a ve sayın Doç. Dr. Murat KORKMAZ'a

Tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde, oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin istatistiksel verilerini değerlendirerek, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında gerçekleştirmeme katkıda bulunan tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür HARMANCI'ya

Kariyerimizi sağlam temeller üzerine kurmamızı sağlayan, gerek mesleki alanda gerek de hayata dair bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarımıza, uzmanlarımıza ve asistanlık eğitim sürecinin zorlu zamanlarını, acı tatlı anlarını beraber göğüslediğimiz asistan arkadaşlarıma ve bana bu süreçte destek olan tüm arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca, hayata dair çok sey öğrendiğim, en zor dönemlerde bile desteğini, dostluğunu benden esirgemeyen, akademik konularda bilgi donanımına ve mesleğine olan sevgisine hayran kaldığım meslektaşım ve arkadaşım Dr. Çağdaş Şahap Oygür'e ;

Nöbetlerde, günlük İç hastalıkları servisimizin yoğunluğu içerisinde; hastalarımıza ve bizlere yardımını esirgemeyen, özveri ile çalışan tüm hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma ;

Dört senelik asistanlık dönemi içerisinde, her zaman yanımda destekçim olan, en zorlu süreçlerde bile bana güç veren, sevgi ve şefkatini hiç esirgemeyen sevgili aileme, canım anneme, babama, ablama ve biricik Sera'ma;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Sena İlin

ÖZET

Dünya genelinde 2 milyar kişide geçirilmiş veya aktif hepatit B enfeksiyonunu gösteren serolojik belirteçlerin varlığı veya kronik hepatit B enfeksiyonu izlenmekte olup, 350 milyon kişi kronik hepatit B ile enfekte ve HBV ilişkili karaciğer hastalığı gelişme riski altındadır. Kronik hepatit B ile enfekte olan hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve/veya hepatosellüler karsinom gelişimi söz konusu olmaktadır. HBV enfeksiyonu nedeniyle her yıl 500,000-1,200,000 kişi kaybedilmektedir.

HBV prevalansı, coğrafik yerleşim ile bağımlı olarak değişmekle beraber, enfeksiyonun alındığı yaşla büyük oranda orantılıdır. Kronikleşme riski perinatal bulaşlarda %70-90 oranında seyrederken, 5 yaş altında horizontal bulaş kaynaklı HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı %20-50'dir.

Çalışmamızda; HBV enfeksiyonunun greft ve hasta sağ kalımına olan etkisini değerlendirmek ve anti-viral ve renal transplantasyon sürecinde kullanılan immünsüpresiflerin etkinliğini değerlendirmeyi hedefledik. Tüm hastaların klinik bilgileri, serolojik belirteçleri ve laboratuvar bulguları dosya bilgilerinden elde edildi. Toplam 106 hastadan oluşan çalışma grubunun, 32'si HBV pozitif renal transplante hastadan ve 74'ü kontrol grubunu oluşturan HBV negatif renal transplante hastadan oluşmaktadır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HBV ile enfekte renal transplant hasta grubunda greft sağ kalımı anlamlı olarak daha uzun ($p=0.007$) saptandı. Diabetes mellitus (DM) greft sağkalımını etkileyebilecek faktörlerden biri olmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Aynı zamanda, çalışma gruplarında immünsüpressif ajanların etkilerini de değerlendirdik. Takrolimus ve pulse-steroid tedavisini baz alan rejimlerin HBV ile enfekte renal transplante grupta daha az tercih edildiğini saptandı.

İmmünsüpresif ajanların (özellikle takrolimus ve siklosporin) kullanımı indirekt olarak viral replikasyonu ve özellikle HBsAg pozitif renal transplante hasta grubunda karaciğer enzimlerini (AST, ALT) arttırmaktadır. Bu verilere dayanarak; çalışmamızda karaciğer yetmezliğine (akut veya kronik) bağlı gelişen ölüm izlenmemekle beraber, HBsAg pozitif hasta grubunda karaciğer enzimlerinde artış (AST, ALT, GGT) saptanmıştır.

Ayrıca, HBsAg pozitif renal transplante hasta grubu ile kontrol grubunu, immünsüpresif kullanımı ve HBV-DNA titreleri arasındaki ilişki açısından karşılaştırdık.

Çalışmamızda; anti-viral tedavi yanıtlarına göre hastaları kategorize ettik. A grubu: pretransplantasyon döneminde HBsAg pozitif, transplantasyon öncesinde profilaktik anti-viral tedavi alan HBV-DNA negatif olan hastalar ve post-transplantasyon takiplerinde HBV-DNA titresi negatif seyreden hastalardan, B grubu: pretransplantasyon HBsAg ve HBV-DNA titreleri pozitif olan fakat profilaktik tedavi ile HBV-DNA pozitivitesinde gerileme izlenen hastalardan oluşturuldu.

C grubu, B grubuna benzer şekilde pretransplantasyon döneminde HBsAg ve HBV-DNA pozitif olup, pozitivitenin post-transplantasyonel dönemde de devam eden hastalardan, D grubu: pre-transplantasyonel HBsAg ve HBV-DNA negatif olup, post-transplant HBsAg ve HBV-DNA titrelerinin pozitif saptanan hastalardan oluşturuldu. Grup 1 A olarak adlandırdığımız grup, A ve B'yi kapsarken, grup 2 C ve D'yi kapsamaktadır. Çalışmamızda; grup 1'de (A+B), takrolimus rejimi, HBV-DNA süpresyonunda siklosporin rejimine göre daha efektif bulundu.

Renal transplantasyon sonrası mortalite, HBV doğal seyrinde artmış insidans ile birliktelik göstermektedir. Mortality is a reliable end-point in the natural course of HBV after renal transplantation. Renal transplantante hastalarda yaygın immünosüpresif kullanımı nedeniyle, hepatit B virüs ile enfekte hastalar siroz ve hepatosellüler karsinom nedeniyle ölüm riski altındadırlar. Çalışmamızda; HBsAg pozitif renal transplante hastalarda ve kontrol grup arasında ki mortalite oranları incelendi. Çalışmamızın kısıtlı örneklem büyüklüğünü göz ardı ettiğimizde, her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak; anti-viral tedavi rejimlerindeki gelişmeler ve yaygın kullanımlarının, HBV ile enfekte renal transplante hastalarda, greft ve hasta sağkalımı üzerine önemli etkileri vardır. Çalışmamızın az sayıda HBsAg pozitif renal transplante hastadan oluşan retrospektif dizaynına rağmen, farklı immünsüpresif ajanların greft sağkalımı açısından farklı etkileri olduğu anlaşılmış oldu. Çalışmamızda ayrıca hastalık sürecinin takibinde, bilhassa renal transplantasyonlu hastalar söz konusu iken; serum biyokimya belirteçleri ve HBV DNA seviyelerinin karaciğer biyopsisi kadar etkili olmadığı gösterilmiştir.

Bu bilgilerin ışığında, HBV enfeksiyonu tedavisi ve immünosüpresif rejimler açısından daha geniş kapsamlı HBsAg pozitif renal transplante hasta grubu ve kontrol grubuna yeni bir bakış açısına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HBV, Böbrek nakli, HBV-DNA

ABSTRACT

Two billion people worldwide have serologic evidence of past or present hepatitis B virus (HBV) infection, and 350 million are chronically infected and at risk of developing HBV-related liver disease. Some 15–40% of chronically infected patients will progress to develop cirrhosis, progressing to liver failure and/or HCC. HBV infection and its clinical outcomes account for 500.000–1.200.000 deaths each year.

The prevalence of HBV varies markedly between different regions of the world and is largely related to age at the start of the infection. The chance that acute infection will become chronic is 70–90% for perinatally acquired (vertical) infection and 20–50% for (horizontal) infections acquired during early childhood (under the age of 5 years).

In our study we determined to show the impact of HBV infection on the graft and patient survival and to evaluate the impact of the anti-viral and the immunosuppressive treatment regimes on viral replication. The demographic data, serologic markers and the laboratory tests were analyzed in a retrospective cohort. A total of 106 subjects of whom; 32 were renal transplant recipients with HBV infection and 74 were regarded as a control group (HBV negative renal transplant recipients).

Compared to the control group, HBV infected renal transplant recipient patient group had a graft survival span significantly ($p=0.007$) longer. Although another parameter that may affect the graft survival is diabetes mellitus (DM), we found no significant difference between groups.

We also evaluated the effects of immunosuppressive agents in study groups. Tacrolimus and pulse steroid-based regimens were found to be less preferred choices in HBV infected group.

The use of immunosuppressive drugs (particularly cyclosporin and tacrolimus) indirectly enhances viral replication which may accelerate the rise of liver enzyme (ALT,AST) levels particularly in HBsAg positive renal transplant recipients. Based on these findings; our study revealed no deaths due to the liver failure (acute or chronic) but we determined increased liver enzyme (ALT,AST,GGT) ($P=0.02$, $P=0.017$, $P=0.024$) levels in HBsAg positive patients group.

We also compared the relation between the use of immunosuppressive regimens and HBV-DNA titers among HBsAg positive renal transplant recipients and control group.

In our study we categorized the patients according to antiviral therapy responses; group A: pretransplantation HBsAg positive but HBV-DNA negative patients who began to receive prophylactic antiviral therapy prior to transplantation and posttransplantation follow-up HBV-DNA titers never became positive. Group B symbolizes patients whose pretransplantation HBsAg and HBV-DNA levels were positive but with prophylactic

regimens lost HBV-DNA positivity. Group C symbolizes patients whose pre-transplant HBsAg and HBV-DNA titers positive (similar as group B) and the positivity remains stable post-transplantation. Group D : pretransplantation HBsAg and HBV-DNA negative but post-transplant HBV-DNA titers are positive. Group 1 consist of A and B , group 2 consist of C and D. Our study revealed that In Group 1 (A+B), tacrolimus regimen is found to be more effective than cyclosporin regimen in suppressing HBV-DNA titers.

Mortality is a reliable end-point in the natural course of HBV after renal transplantation. Because of the widely usage of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients, hepatitis B virus puts people at high risk of death from chirosis and also hepatocellular cancer. In our study; we evaluated the mortality rates among HBsAg positive renal transplant recipients and HBsAg negative control group. Regardless of our study's limitations, we found no significant difference between the two groups.

As a result, the development and increasing use of the anti-viral agents has a significant impact on the graft and the patient survival among the renal transplant recipients with HBV infection. Although our study has a retrospective design, with a small number of HBsAg positive renal transplant recipients; it has shown that the use of different immunosuppressive regimens have had different outcomes on renal graft survival. Also, for the purpose of screening the disease progress, especially for the renal transplantation patients; serum biochemical markers as well as HBV-DNA titers are again shown to be inferior to the liver biopsy. In the light of these findings, there is need to be a large number of HBsAg positive renal transplant recipients and also control group to provide a new sight for HBV infection treatment and the usage of immunosuppressive regimens.

Keywords: HBV, Renal transplantation, HBV-DNA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	1
ÖZET.....	11
ABSTRACT.....	14
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Virüsün Yapısı ve Özellikleri.....	3
2.3. HBV yapısal proteinleri.....	4
2.4. HBV genomu.....	5
2.5. HBV genotip ve serotipleri.....	6
2.6. Viral replikasyon ve HBV yaşam döngüsü.....	7
2.7. HBV epidemiyolojisi.....	9
2.8. HBV immünpatogenezi.....	13
2.9. HBV mutantları ve mutasyonların klinik önemi.....	15
2.10. HBV Enfeksiyonlarının Virolojik Tanısı.....	18
2.11. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik.....	22
2.11.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu; Klinik Bulguları ve Seyri.....	22
2.12. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi.....	29
2.12.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Kullanılan İlaçlar.....	29
2.13. Karaciğer biyopsisi.....	39
2.14. Renal Transplantasyon ve Hepatit B virusu.....	42
3. AMAÇ.....	48
4. YÖNTEM VE GEREÇ.....	49
5. BULGULAR.....	51
6. TARTIŞMA.....	60
7. SONUÇ.....	67
8. REFERANSLAR.....	68

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

B.Ü.T.F	: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
cccDNA	: Kovalent bağlı sirküler DNA
LHBs	: Büyük hepatit B yüzey antijeni
MHBs	: Orta büyüklükte hepatit B yüzey antijeni
SHBs	: Küçük büyüklükte hepatit B yüzey antijeni
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonucleic acid
m RNA	: Messenger RNA
RT	: Revers transkriptaz
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyon
ORF	: Open reading frame (açık okuma bölgesi)
C protein	: Kapsid (core) proteini
P proteini	: Polimeraz proteini
IFN	: İnterferon
ALT	: Alanin aminotransferaz
ELISA	: Enzime bağlı immünosorbent assay
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
DM	: Diyabetes mellitus
HCC	: Hepatosellüler karsinom
GSHV	: Yer sincabı hepatit virüsü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
CDC	: Centers for Disease Control
Au antijeni	: Avustralya antijeni
Kb	: Kilobaz
Kd	: Kilodalton
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
RIA	: Radyo immün çalışma
EIA	: Enzim immün çalışma
MMF	: Mikofenolat mofetil
NTCP	: Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
HOMA-IR	: The homeostatic model assessment- insulin resistance
EBV	: Epstein Barr virüs
HBIG	: Hepatit B immünglobulin
Nm	: Nanometre
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
ST	: Sitotoksik T lenfositleri

IMPDH	: İnozin-5'-monofosfat dehidrojenaz
MFA	: Mikofenolik asit
MEIA:	: Microparticle enzyme immunoassay
CMIA	: Chemiluminescent microparticle immunoassay
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo – 1: HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruplar

Tablo – 2: Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

Tablo – 3: Hepatit B enfeksiyonun konvelasan dönemi ve farklı evrelerindeki serolojik sonuçların değerlendirilmesi

Tablo – 4: Lamivudin tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları..

Tablo – 5: Adefovir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları..

Tablo – 6: Entekavir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları

Tablo – 7: Tenofovir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları

Tablo – 8: Modifiye Knodell (ISHAK) Sınıflaması

Tablo – 9: Renal transplant hastalarda HBsAg pozitivite prevalansı

Tablo – 10: Siklosporin tedavisi sırasında sık gözlemlenen yan etkiler

Tablo – 11: Kronik böbrek yetmezliği etiyojisi ve böbrek nakil endikasyonlarının HBV pozitif ve negatif grup arasında karşılaştırılması

Tablo – 12: HBV pozitif ve negatif hasta gruplarının laboratuvar bulguları ve greft sağkalımlarının karşılaştırılması

Tablo – 13: HBV pozitif renal transplant hasta grubunun cinsiyet açısından değerlendirilmesi

Tablo – 14: Verilen Antiviral tedaviler ve HBV yanıtı

Tablo – 15: HBV' ye yönelik tedavi alan hasta gruplarının tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo – 16: İlaç kullanımının HBV DNA pozitif ve negatif olan gruplarda karşılaştırılması

Tablo – 17: HBV DNA pozitif renal transplant hasta grubunda kullanılan immünosüpresif tedaviler ile HBV DNA arasındaki ilişki

Tablo – 18: HBV pozitif renal transplant hasta grubunda karaciğer biyopsisi ile mortalite, AST, ALT düzeyinin ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil – 1: HBV partikülleri

Şekil – 2: Hepatit B virüs yapısı ve antijenik özellikleri

Şekil – 3: HBV genom yapısı

Şekil – 4: Coğrafik HBV genotip dağılımı

Şekil – 5: HBV'nin replikasyon süreci

Şekil – 6: HBV endemisite haritası

Şekil – 7: HBV immünpatogenezi

Şekil – 8: HBV polimeraz majör gen mutasyonları

Şekil – 9: Kronik hepatit B enfeksiyonu immünlirens fazı

Şekil – 10: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri

Şekil – 11: HBV kronik enfeksiyonunda serolojik belirteçler

Şekil – 12: İnterferonun etki mekanizması

Şekil – 13: HBeAg (+) kronik hepatit B'nin tek ajanla tedavisinin bir yıllık sonuçları

Şekil – 14: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan 5 ilacın genotipik direnç oranları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada hepatit B virüsüne (HBV) konaklık eden yaklaşık 350-400 milyon kişinin bulunması ve her yıl 500.000 ile 1 milyon kişinin kronik karaciğer hastalığı ve komplikasyonlarından ölmesi HBV'nin tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olduğunun kanıtıdır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre devam etmesi “kronik HBV enfeksiyonu” olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonu inaktif HBV enfeksiyonundan, ağır kronik hepatite; karaciğer sirozuna ve hatta hepatosellüler karsinomaya kadar seyir gösterebilen geniş bir spektruma sahiptir (1-3).

Viral hepatitler kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda önemli problemlerden biridir. Bu grup hastalarda özellikle parenteral geçişli hepatitlerin sıklığı belirgin olarak artmıştır. Hemodiyaliz ünitelerinde bulaşın sıklığı, sık kan transfüzyonları ve KBY’de immün sistemin baskılanmış oluşu bu oranın artmasında önemli etkenlerdir. Hepatit virüslerinin KBY’de seyirleri, tedavi prensipleri, organ nakli sonrası takipleri pek çok merkezce araştırılmaktadır. Bununla ilgili yapılan iki çalışmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen kabul edilen ortak görüş terapötik immünosüpresyonun viral replikasyonu arttırdığı ve karaciğer histopatolojisini olumsuz etkilediği yönündedir. Böbrek nakli sürecinde rejeksiyonu engellemek amacıyla uygulanan immünosüpresif tedavi protokollerinin de viral replikasyonu ve kronik zeminde aktif viral hepatit tablosunun gelişimini tetiklediği yönünde veriler bulunmaktadır.

Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara böbrek nakli yapıldığında hasta ve greft sağkalımını etkileyen faktörlerin neler olabileceğini araştırmayı planladık. Böbrek nakli süreci boyunca HBV enfeksiyonunun böbrek nakli sürecinde başta greft sağkalımı olmak üzere bu özel hasta grubundaki özelliklerini tanımlamak esas amacımızdır. Bunun için HBV olmayan bir böbrek nakil grubunu kontrol grubu olarak kullanarak karşılaştırma yapılacaktır.

Çalışmamız çerçevesinde iki grubun verileri karşılaştırılarak, bu konuda kendi tecrübelerimizi detaylı tanımlamak ve ilerisi için yol gösterici olabilecek sonuçlara ulaşabilmeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HBV'nin tarihçesi

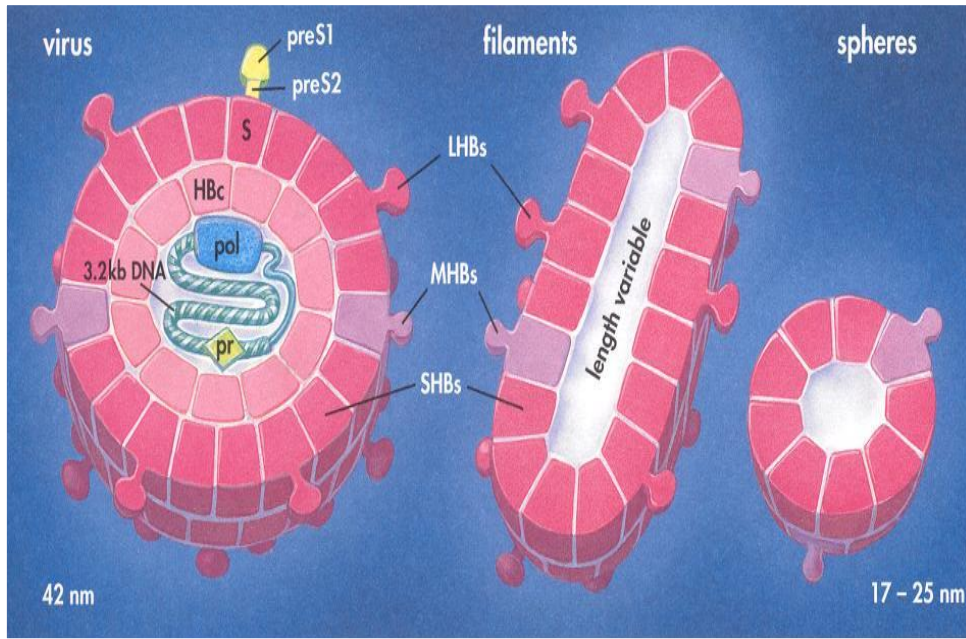
Hepatit B virüsü, coğrafik yerleşim ile bağımlı olarak değişmekle beraber, genel olarak dünya üzerinde yüksek bir prevalans gösteren ve tüm dünya nüfusunun yaklaşık 500 milyonunun etkilenmesine neden olan bir enfeksiyon ajanıdır. Bu ajanın neden olduğu klinikopatolojik yelpaze içerisinde akut hepatitten, kronik hepatitin neden olduğu siroz zemininde gelişen hepatosellüler karsinomaya kadar farklılık gösteren hastalıklar bulunur (1). HBV'nin sebep olduğu bu durumlar ve sebep oldukları komplikasyonlar nedeni ile dünyada her yıl ortalama 500.000-1.200.000 insan hayatını kaybetmektedir (2).

Her ne kadar modern tıpta Hipokrat'a kadar dayandırılan bir süreçte "bulaşıcı sarılık" etkeni olarak düşünülmüş olsa da, HBV enfeksiyonunun toplum açısından önemi ilk defa 1883 yılında Almanya'nın Bremen şehrinde çiçek hastalığına karşı yürütülen bir aşılama kampanyası sırasında ortaya çıkmıştır. Bu aşılama programı sırasında toplamda 1,289 tersane işçisinin %15'inde aşılama sonrası takip eden haftalar içerisinde sarılık geliştiği gözlemlenmiştir (3). Benzer "aşılama sonrası sarılık" salgınları 1900'lü yılların başlarında kabakulak ve kızamık aşılama programları sonrasında da izlenilmiştir (2-4). 1947 yılında Mac Callum tarafından enfeksiyöz (epidemik) ve serum hepatitini ayırmak için Hepatit A ve B terimleri kullanıma sokulmuştur (5). Mac Callum'un geliştirmiş olduğu bu terminoloji sonunda Dünya Sağlık Örgütü'nün Hepatit Komitesi tarafından da kabul edilerek kullanıma girmiştir (6). Hepatite neden olan virüsler izole edilmeden önce bulaş yolları epidemiyolojik gözlemler üzerinden varılan sonuçlarla ortaya konulmaya çalışılmıştır. Tip A hepatit başlıca fekal-oral yolla bulaşırken, tip B hepatitin esasen parenteral yolla bulaştığı görüşü yaygın kabul görmüştür.

1963 yılında polimorfik serum proteinlerini araştırırken, Blumberg bir Avustralya aborijinin kanında daha önce keşfedilmemiş yeni bir protein saptamış ve bu proteine Avustralya (Au) antijeni adını vermiştir (7). Zamanla bu proteinin tip B hepatitle ilişkili olduğu açıkça görülmüş ve 1968 yılında Prince, Okochi ve Murakami'nin başını çektiği araştırmacılar Au antijenin (artık hepatit B yüzey antijeni olarak bilinmektedir) sadece tip B hepatit ile enfekte hastaların serumlarında bulunduğunu göstermişlerdir (8,9). 1973 yılında Dane, tip B hepatit ile enfekte hastaların serumlarında virüse benzer partiküller bulmuş ve hepatit B virüsünü göstermiştir (10). Daha sonra Kaplan bu partiküllerin viral yapıda olduğunu; partikül merkezinde endojen DNA (deoksiribonükleik asit)'ya ihtiyaç duyan DNA polimerazı göstererek kanıtlamıştır (11). Bu polimerazdan yola çıkarak Robinson HBV genomunu saptayarak karakterize etmiştir (12). Daha sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacak olan HBV genomu kompakt yapısı, reverse-transkripsiyonel basamak ihtiyacı ve overlap eden reading frameleri nedeni ile virüsler arasında da çok özeldir.

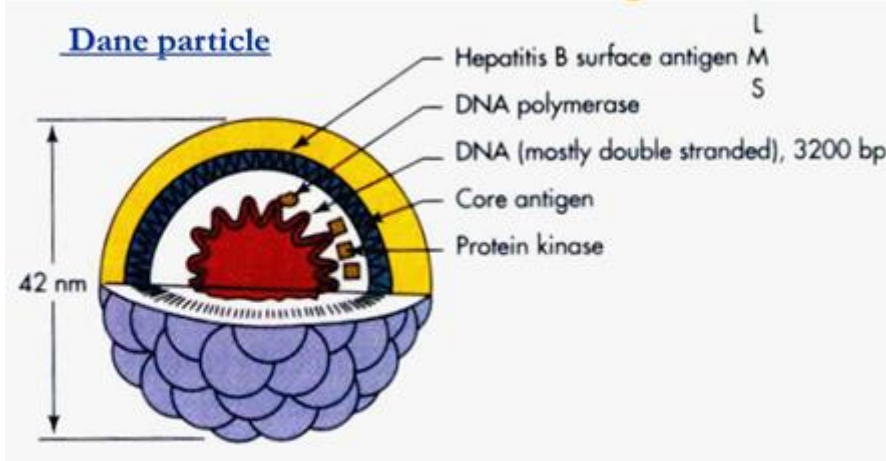
2.2. Virüsün Yapısı ve Özellikleri

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinde yer alan hepatotropik, zarflı bir DNA virüsüdür. Bu aile içerisinde benzer genomik organizasyonları, hedef organ tropizmleri ve özel bir genom replikasyonun stratejisi olan çeşitli kuş ve memelilere ait diğer virüsler de bulunmakta olup; HBV bu ailenin insanlarda enfeksiyon oluşturan tek virüstür (13). Parsiyel çift sarmal yapısı gösteren HBV genomu 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda olup bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içerisinde en küçük genomik yapıya sahip olanıdır (14). Hepatit B viryonu elektron mikroskopisi ile daha yakinen incelendiğinde birbirlerinden yapısal özellikler açısından farklılık gösteren üç ayrı yapı tanımlanmıştır. Bunlar 42 nanometre (nm) çapında enfeksiyöz Dane partikülü, 22 nm çapında sferik patikül ve 22 nm büyüklüğünde filamentöz patiküllerdir (15)(şekil-1). Dane partikülleri tam bir viryon yapısında, küresel şekilli olup enfektif özellik taşıymaktayken; içlerinde nükleik asit olmayan sferik ve tübüler partiküller non-enfektiftir (14-16)(şekil-2).



Şekil – 1: HBV partikülleri; (soldan sağa doğru yerleşimli olarak) Dane partikülü, tübüler partikül ve sferik partikül temsili resimde görülmektedir.

HBV Structure & Antigens



HBsAg = surface (coat) protein (4 phenotypes : adw, adr, ayw and ayr)

HBcAg = inner core protein (a single serotype)

HBsAg = secreted protein; function unknown

Şekil – 2: Hepatit B Virus yapısı, viral proteinlerin yerleşimleri ve antijenik özellikleri temsili resimde gösterilmiştir.

HBV'nin bu birbirinden yapısal ve içerik açısından farklılık gösteren üç viryon formu da HBV ile enfekte olan hasta serumunda yüksek miktarlarda bulunup; Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) adı verilen ortak yüzey antijenini içerirler. Bu antijen immün uyarıcı olup, kişide hepatit B'ye karşı immünite oluşmasını sağlayan Anti-HBs antikorlarını meydana getirir. Enfekte bir hastanın serumunda bulunan Dane partiküllerinin sayısı; mililitrede 10¹³ veya daha fazla olan non-enfektif küresel partiküllerin onda biri kadardır (15-18). HBV diğer zarflı virüslerin aksine fiziksel ve kimyasal etkilere karşı oldukça dirençlidir; bu özellikler HBV virulansına katkıda bulunur (19, 20). Replikasyon süreci ilerleyen bölümlerde daha detaylı anlatılacak olmakla beraber HBV reverse transkriptaz enzimi üzerinden replikasyona girmesi nedeni ile diğer DNA virüslerinden ayrılır (19).

2.3. HBV yapısal proteinleri

HBV yüzey antijenleri hem enfektif Dane partiküllerinin hem de non-enfektif filamentöz ve sferik yüzey partiküllerinin yapısını oluşturur. Sferik ve filamentöz partiküllerin antikorları ile oluşturdukları komplekslerin HBV ile enfekte kişilerde izlenen immün kompleks reaksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir (14,16,20). Komplet viryon olan Dane partikülündeki proteinlere bakacak olursak, bunları 4 grupta inceleyebiliriz.

Yüzey proteinleri: HBsAg'ye S alanını (*Ing.* domain) içermesinden ötürü, 24 kilodalton (kD) olan S proteini de denilmektedir. Benzer yapıdaki iki diğer protein de S domeninin karboksi terminalini aynen içerirler fakat amino grup terminallerinin uzunluğu ve yapısındaki farklarla ayrılırlar (pre-S). Büyük L proteini (39 kD) pre-s1, pre-s2 ve S

bölgelerini içerir ve orta boyuttaki M proteini (31 kD) ise sadece pre-s2 ve S bölgelerini içerir. HBsAg'nin en büyük kısmını S proteini oluşturur. M proteini %5-15, L proteini ise %1-2 seviyelerinde üretilirken, geri kalan büyük çoğunluk S protein olarak üretilir (21). M proteininin fonksiyonu hala net anlaşılamamıştır ama L proteininin, viral yapıların oluşumu ve enfektivitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (21).

Bu her üç zarf proteininin HBV partiküllerindeki dağılımları eşit değildir. Enfektivitesi olmayan 22 nm'lik viral partiküller esasen S proteinlerinden oluşurken, az oranda M proteini içerirler ve genellikle hiç L proteini içermezler. Enfeksiyöz virüs partikülleri, enfekte edeceği hücre reseptörlerine etkin bağlanmayı sağlayan reseptör tanıma domenlerini içeren L proteininden zengindirler.

Kor proteinleri: Viral kapsid yapısını kodlayan C geni pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Pre-C bölgesi 16-18 kD'luk HBeAg üretimini gerçekleştirirken, C bölgesi 21 kD'luk HBcAg'yi sentezler (14,21). Viryon yapısına katılmayan HBeAg'nin işlevi konusunda halen kesinleştirilmiş bir bilgi yoktur fakat hepatositlerden salınarak kendine yönelik immün yanıt tetiklemesi sonucunda Anti-HBe antikor üretimine neden olduğu bilinmektedir (14).

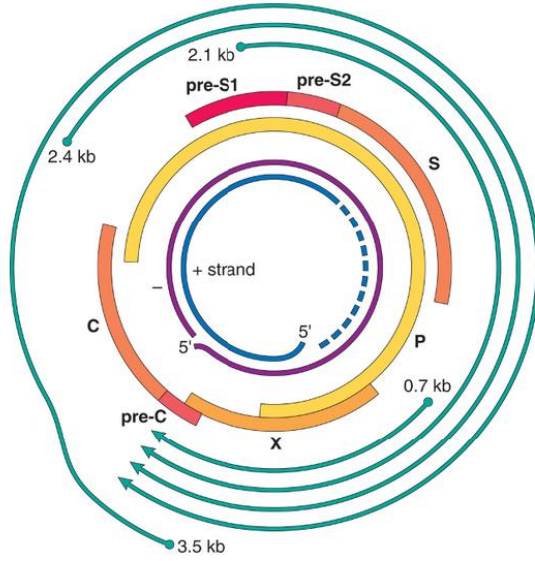
P proteini: Polimeraz (P) proteini HBV genomunun en uzun geni olan P geni tarafından kodlanır. P proteini DNA'ya bağlı bir DNA polimeraz, revers transkriptaz, RNAaz etkinliğine sahip olup, HBV-DNA'nın 5' ucuna bağlanarak, pregenomun revers transkripsiyonu için bir primer gibi davranır ve negatif sarmallı DNA'yı oluşturmak için ara RNA görevi görür. Oluşturduğu RNA aracı zincir üzerinden replike olur. Bu işlemi gerçekleştirirken, P proteininin negatif DNA zincirini tamamlaması birçok basamakta rol oynar (22). HBV, mini kromozom şeklinde bulunan, cccDNA (covalently closed circular DNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan kompleks bir replikasyon ile hepatositi enfekte eder (23). Enfeksiyon patogenezi konusunda bu bilgilere daha detaylı olarak değinilecektir.

X proteini: HBV genomunun en küçük gen bölgesi olan X geninin sentezlediği 17 kD'luk X proteinin viral döngüdeki rolü henüz net olarak bilinmemektedir (2,22,24,25). Hem viral kor hem de S geni için bir transaktivatör protein olan X proteininin, farklı transkripsiyon faktörleri kullanarak, HBV replikasyonuna katkı sağladığı ve hem viral proliferasyon hem de hücre ölümünü tetiklediği bilinmektedir (14,26). Ayrıca X proteini tüm hepadnavirüsler içerisinde türler arasında en az korunmuş protein olup HBV ve yer sincabı hepatit virüsü arasında (GSHV) sadece %33'lük bir aminoasit homolojisi vardır (23).

2.4. HBV Genomu

28 nm çapında bir ikozahedral şekilli kapsid içerisinde bulunan 42 nm uzunluğunda, parsiyel çift sarmal özelliği gösteren HBV genomu daha önce de belirtildiği üzere 3,2 kb uzunluğunda olup; pre-S/S, pre-C/C, P ve X olmak üzere dört adet açık okuma bölgesine (open reading frame-ORF) ayrılır. Bu genomik bölgeleri içeren parsiyel çift sarmal DNA

uzun(L)/negatif ve kısa(S)/pozitif zincirden oluşur. Bu ORF'lerin en uzununu viral polimerazı (Pol open-reading frame) kodlar. Viral zarfı kodlayan ORF, Pol ORF içerisinde kaymış okuma bölgesi olarak bulunur. Kor(C) ve X ORF'leri zarf ORF'si ile kısmen üst üste binmiş olarak yer almıştır (13). ORF P, viral polimerazı kodlar. ORF C ise; nükleokapsidin yapısal proteinini ve HBeAg'i, S /pre- S bölgeleri de virüs yüzey glikoproteinlerini kodlar. X ORF ürününün, regülatuar protein olarak rolü henüz net anlaşılamamış olsa da heterolog ve homolog gen ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (21,22).



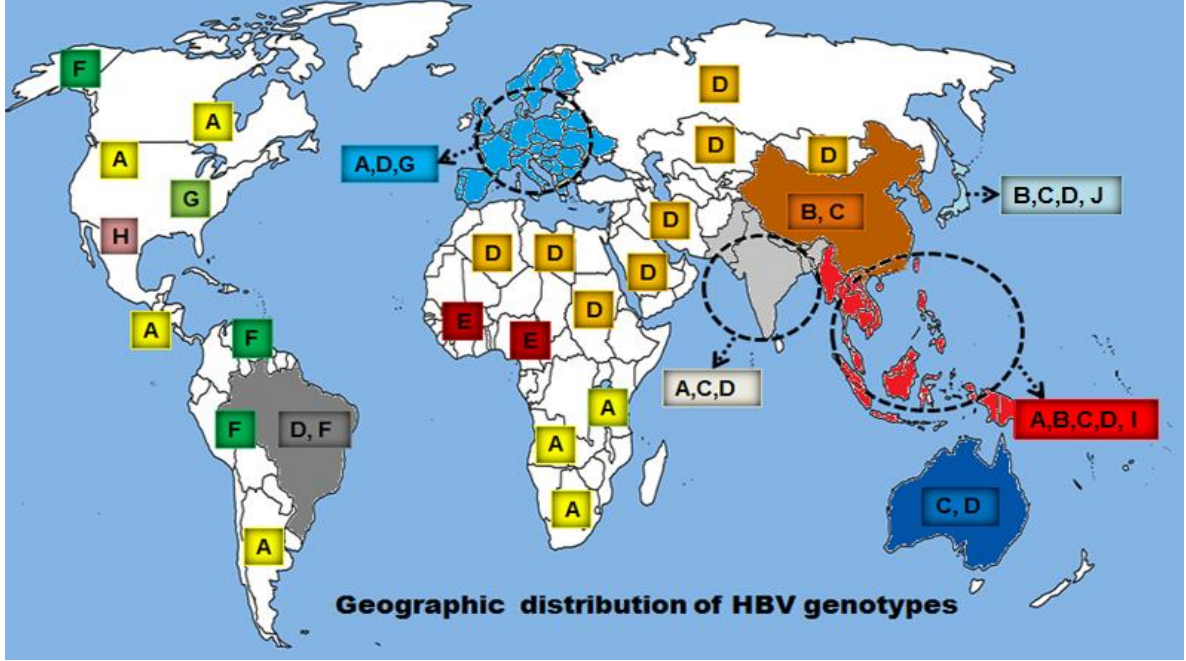
Şekil – 3: HBV genomu ve önemli genom bölgelerinin yerleşimi (27), Robbins and Cotran's Pathological Basis of Disease Eighth Edition, 2010.

2.5. HBV genotip ve serotipleri

Filogenetik analizlere göre HBV, A harfinden H harfine kadar toplamda sekiz farklı genotipe ayrılır. Bu ayırma toplam nükleotid sekansında %8 veya daha fazla oranda görülen farklılıklar temel alınır (28-30). Genotip tipleri coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Serotiplendirme, HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre yapılmıştır. Bu serotipler 9 adet olup her biri ortak “a” determinantı taşımaktadırlar (19,31-34).

Genotiplerin coğrafik dağılımı şekil 4'de görülmektedir (35). 2004 yılında Türkiye'de Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada; toplam 158 HbsAg pozitif ve anti-HBc Ig M pozitif olguda, akut hepatit B tablosuna neden olan etkenlerin tümünün genotip D olduğu gösterilmiştir (36). 2001 ve 2006 yılları arasında HBV genotiplerini araştırmaya yönelik Türkiye'de yürütülen çalışmalarda genotip D'nin ülkemizde baskın olduğu saptandı. Farklı genotiplerin HBV enfeksiyonunun doğal

seyrinde farklılıklara sebep olduğunu, hatta kronikleşme oranlarının genotipler arasında farklı izlendiğini gösteren çalışmalar (37-39) ve bunun sonucunda genotip farklılıklarının HBV enfeksiyonunun doğal gidişini ve antiviral tedavi yanıtını etkileyebileceğine dair veriler vardır. Genotip C'nin Asya'da baskın genotip olduğu ve karaciğer hastalığının aktivitesi, siroza ilerleme riski açısından B genotipine kıyasla daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır. Ayrıca C genotipinde 2013 yılında yapılan bir meta analizde, hepatosellüler karsinom (HCC) oluşma riski diğer genotiplere göre daha yüksek bulunmuştur (45-49).



Şekil – 4: Coğrafik olarak HBV Genotip Dağılımı.

2.6. Viral replikasyon ve HBV yaşam döngüsü

HBV'nin yaşam siklusunu, virüsün zarf proteinleri ile konakçı hücre membranına tutunması sonrasında, virüs zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelmesi ile viral genomun intrasellüler alana salınması basamaklarının oluşturduğu, viral genomun nükleusa ulaşarak, viral polimeraz enzimi aracılığıyla parsiyel çift sarmal DNA genomunu, çembersel kovalen şekilde kapanmış DNA (cccDNA)'ya dönüştürdüğü ve cccDNA'nın, viral proteinleri kodlayan viral DNA ve mRNA sentezine kalıp oluşturarak, replikasyon ve transkripsiyon sürecine aracılık ettiği bilinmektedir (40-42). Bu işlem sonucunda olgunlaşmış nükleokapsidlerin bir kısmı nükleusa döner bir kısmı da Golgi aparatından tomurcuklanarak, olgunlaşan viryon yapısı şeklinde kana salınarak, yaşam döngüsünü devam ettirir (43).

HBV replikasyonu ve viral protein sentezi enfekte hepatositlerde büyük oranda aydınlatılmasına rağmen, HBV enfeksiyonun erken basamakları (virüsün penetrasyonu, viral genomun konakçı hücreye salınımı) hakkında yeterli veri sağlanamamıştır. Hepatit B

virüsünün konakçıya invazyonunu, hedef hücreye (hepatosit) adherens, füzyon ve giriş olarak üçe ayırmaktayız (44).

HBV'nin konak hücrelere bağlanmasında daha önce de anlatılan L proteinin önemli bir görevi vardır. L proteininin viral adherens için mutlak gerekli olan bölgesi pre-S1 tarafından kodlanır. L proteini bu nedenle komplet viryon yapılarına mutlak dahil olurken, non-enfektif partiküllerde izlenmez. Ayrıca bu buluşları takiben yapılan genetik analizlerde LHBs antijenin içerdiği QLDPAF diziliminin diğer birçok virüs ve bakteride de korunmuş şekilde bulunmakta olup, bu mikroorganizmalarda da hücrelere tutunmada majör bir rol oynadığı gösterilmiştir (45-48).

HBV yüzey proteinin konakçı hücreye adherensi HBV girişi için yeterli fakat tek başına viral enfeksiyon oluşturmak için yeterli değildir. Viral protein ve hücre membranı füzyonu, viral genomun sitozole salınmasına olanak sağlar. Sitoplazmada meydana gelen bir dizi enzimatik reaksiyon ile kapsid yapısı serbest kalarak, viral DNA ve polimeraz nükleusa taşınır (49- 52). HBV-DNA, hepatosit nükleusu içerisine alındıktan sonra, kısa olan pozitif DNA sentezi tamamlanarak, komplet duruma gelen viral genom cccDNA'ya dönüştürülür (53). Hepatosit RNA polimeraz II aracılığıyla cccDNA'dan virüsün yapısal proteinlerine (X proteini, zarf proteinleri, HBcAg, HBeAg) ve HBV-DNA'ya kalıp görevi gören viral mRNA transkriptlerine ve pregenomik RNA'ya çevrilir. Kronik viral enfeksiyonda nükleokapsidlerin bir kısmı nükleusa geri dönerek, cccDNA'ya çevrilir bir kısmı da hücre dışına salınır (54).

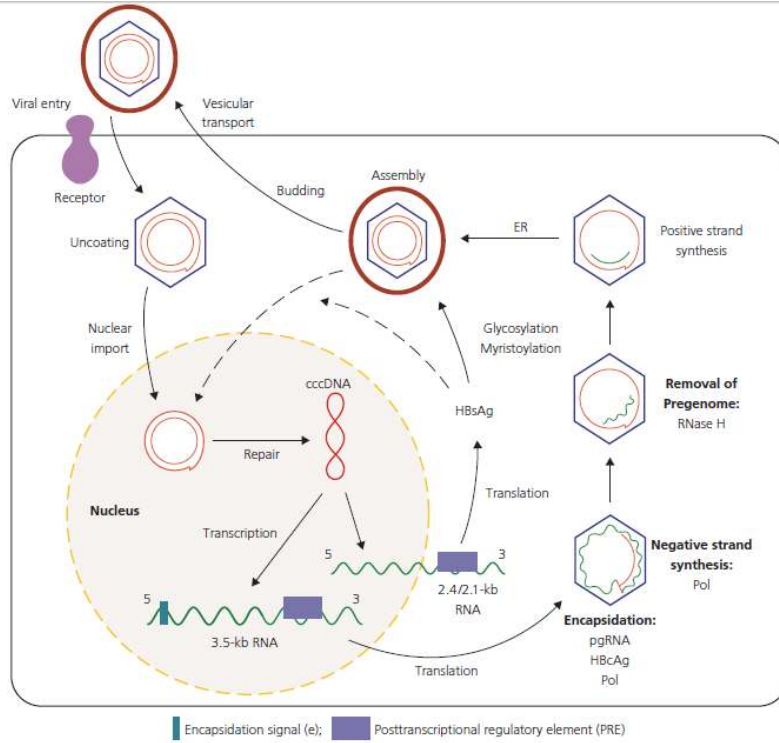
Anti-viral ajanların cccDNA'ya direkt etki etmediği bilinmektedir. Bu nedenle tedavi kesilmesini takiben relaps gelişmekte ve hatta anti-HBs gelişimi sonrasında bile serumda düşük düzeyde HBV-DNA saptanabilmektedir. Persistan HBV enfeksiyonu için anahtar rol oynayan cccDNA'nın saptanmasının tedavinin kesilmesi, relapsın predikasyonu ve anti-viral ajanların etkinliklerinin belirlenmesinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir (55).

Viral genom hücre nükleusu içerisine girdikten sonra, genomdaki pozitif tek zincirli eksik bölge viral pol proteini tarafından tamir edilir ve viral DNA daha sonra cccDNA haline getirilir (56). HBV DNA'nın bu hale dönüştürülmüş formu hem genomik hem de subgenomik birçok RNA'nın transkripsiyonunda kalıp görevi görür. Yapısal olarak transkriptler bölünmemiştir, poliadenilat yapısı taşırlar ve birer 5' başlıkları bulunur. 3,5 kb'lık genomik transkriptler farklı 5' uçları bulunan iki formdan oluşurlar; bu formlar pregenomik ve prekor RNA'dır. Pregenomik RNA reverse transkripsiyon için kalıp ve kor ve polimeraz proteinleri için messenger RNA (mRNA) görevlerini görürken; prekor RNA prekor gen ürünlerinin translasyonunu yönetir (57). Gen ürünlerinin ürettikleri proteinler önceki bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

HBV genomu bir aracı RNA olan pregenomik RNA tarafından reverse transkripsiyonla replikasyona uğrar. Pregenomik RNA, nükleokapsid ve polimeraz proteinleri reverse transkripsiyonun meydana geldiği viral kor partikülü içerisinde tutulur.

Bu enkapsidasyon, genomun prekor ve proksimal kor bölgesinde bulunan pregenom enkapsidasyon sekansı tarafından kontrol edilir.

HBV'nin enfektif viryonlarının oluşturulması genom enkapsidasyonu ile başlar. Bu *paketleme* sinyaline “epsilon” adı verilir ve cis-etkin bir yapıdadır (58). Pol'ün terminal proteini epsilon ile etkileşerek ve de kor proteinini de uyararak nükleokapsidi oluşturur (59). Enkapsidasyon sonrası pol pregenomik RNA'nın reverse transkripsiyonunu etkileyerek, negatif ve pozitif zincirli DNA sentezini başlatır. Nükleokapsid daha sonra endoplazmik retikulumda bulunan zarf proteinleri ile etkileşerek, olgun viryonların oluşmasını sağlar. Nükleokapsidler hücre dışına salınır. HBV'nin replikasyon ve yaşam döngüsü şekil – 5'te izah edilmiştir.



Şekil-5: HBV'nin replikasyon süreci, Textbook of Gastroenterology, Yamada, Fifth Edition.

2.7. HBV epidemiyolojisi ve bulaş yolları

HBV dünyada sık izlenen bir enfeksiyon ve önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insan hayatlarının bir zamanında HBV ile enfekte olmuştur. Bunların yaklaşık 350 milyonu kronik enfeksiyonda kalarak, HBV taşıyıcısı durumuna gelmiştir (22,60-63). Her yıl, 4 milyondan fazla akut HBV vakası olmakta ve yaklaşık bir milyon kişi kronik aktif hepatit, siroz veya primer karaciğer kanseri veya HBV ilişkili diğer komplikasyonlardan kaybedilmektedir (63). HBV prevalansına göre; yüksek (%8), orta (%2-7) ve düşük (<%2) endemite bölgelerine ayrılır.

Türkiyede HBsAg seroprevalansının, coğrafik bölgeden bölgeye göre farklı olmakla birlikte, %3.9-12.5 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır (64-66). Mevcut veriler ışığında günümüz Türkiye'sinde her üç kişiden yaklaşık biri HBV ile karşılaşmış; yine her 10 kişiden 1'i HBV taşımakta ve bulaştırmakta olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 50 milyon yeni HBV enfeksiyon olgusu saptanmaktadır. Özellikle HBV enfeksiyon prevalansının endemik değerlere ulaştığı Afrika, Asya ve Pasifik kıyılarında HBV'ye bağlı hastalıklar en önemli 3 ölüm nedeninden biridir.

HBV enfeksiyonunun başlıca bulaş yolları da enfeksiyon prevalansı gibi coğrafik konuma göre farklılık göstermektedir. HBV primer olarak perkütan ve cinsel yolla bulaşır. Virüsün en yüksek titrede bulunduğu sıvılar kan ve serumdur; semen, vajinal sıvı ve tükürükte orta titrede bulunan HBV; en düşük titrede anne sütünde, idrarda, feçeste ve göz yaşında bulunur. Kan ile karşılaştırıldığında diğer vücut sıvılarının enfektivite oranları 100 ile 1000 kat arası daha düşüktür. Kan taramaları yapılmaya başlamadan önce kan ürünlerinin transfüzyonları ana bulaşıcı yol iken, bu durum 1985 yılında taramaların rutine sokulmaya başlamasıyla değişmiştir. 1985 yılına kadar multi-transfüzyon alan hemofili hastalarında yapılan çalışmalar geçirilmiş veya aktif HBV enfeksiyonunun bu popülasyonda %40-50 civarına kadar ulaşabildiğini göstermiştir (67). Günümüzde transfüzyona bağlı HBV enfeksiyonu rutin taramaların ve koruyucu önlemlerin kullanıma girmesiyle neredeyse tamamen ortadan kaldırılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri ve batı Avrupa gibi endemisitenin düşük olduğu yerlerde bulaşın esas yolu enjeksiyon yoluyla ilaç kullanımı ve seksüel temastır (68,69). Bu coğrafik bölgelerde HBsAg pozitif olanların prevalansı %0,1-2 olarak bildirilmiştir ve enfeksiyonun en sık genç yetişkin çağda bulaştığı gözlemlenmiştir. Genellikle enjektör ve iğnelerini paylaşan damar içi ilaç kullanıcılarında perkütan yolla bulaş gelişir. Transfüzyon ilişkili hepatit B insidansı, donör adaylarında HBsAg'nin rutin olarak kontrol edilmesi sonucunda, yukarıda anlatıldığı gibi belirgin olarak azalmıştır. Cinsel temas riski kişinin seksüel partner sayısı, para karşılığında cinsel temas yapması ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olup, olmaması gibi durumlarla artar. Bulaştırıcılık erkekten kadına geçişte daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde HBV'nin major bulaş yoludur. En çok risk taşıyan grup homoseksüellerdir. Eşlerinde kronik hepatit B olanlar, başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar ve çok eşliler de risk altındadır.

Buna karşın endemik bölgelerde vertikal geçiş olarak tanımlanan anneden yeni doğan bebeğe perinatal dönemde geçiş ve bireyler arasında cinsel temas olmaksızın yakın temas ile geçiş (horizontal geçiş) daha yaygın bulaş yollarıdır. Çin ve Güneydoğu Asya'da görülen yüksek enfeksiyon hızlarından perinatal bulaş sorumlu tutulmaktadır (70). Perinatal bulaş eğer anne HBeAg açısından pozitif ise daha olasıdır. HBeAg pozitif annelerin bebeklerinde HBV enfeksiyonu görülme oranı %80-90 (kronikleşme %90), HBeAg negatif annelerin bebeklerinde ise %32 (kronikleşme %40-70) olarak bildirilmiştir. Bu bulaş tipinde transplasental geçişten ziyade, fetüsün doğum sırasında doğum kanalında maruz kaldığı kan sorumlu tutulmaktadır. Fakat sezaryen ile doğum yapılması durumunda anne-yeni doğan bulaşının engellendiğine dair bir kanıt

bulunmamaktadır. Ülkemizde de HBV bulaş yollarından önemli bir tanesi olarak kabul edilmektedir. Hepatit B ile enfekte annenin bulaştırıcılığı ne kadar da yüksek olsa (özellikle HBeAg pozitifliği durumunda) aşılama ile %95 oranında koruma sağlanır. Afrika kıtasında beklenenden daha düşük vertikal bulaş hızının izlenmesinin sebebi çocuk doğurma çağındaki kadınlarda izlenen HBeAg'nin düşük prevalansta olması olabilir (71). Bebeği emzirmek bulaşı arttırmamaktadır ancak HBsAg pozitif annelerin kolostrumlarında HBV-DNA saptanmıştır, fakat bu durumda da bebeğin süten kesimi endike değildir (66,67).

Bir diğer yüksek endemisiteye sahip bölge olan Sahra çölü altında kalan Afrika kıtasında cinsel olmayan yakın temas ile bulaş, özellikle 4-6 yaşları arasındaki çocuklarda majör bir bulaş yoludur. Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas sonucu HBV bulaşına horizontal bulaş da denilmektedir. Özellikle çocuklarda virüsün cilt çatlakları ve müköz membranlardan geçişi ile enfeksiyon oluşabilir. HBV, zarflı yapısı ve daha önce de anlatıldığı gibi gerek fiziksel gerek kimyasal etkenlere dayanıklılığı ile insan vücudu dışında da uzun süreli olarak yaşayabilir ve bunun sonucunda da özellikle kişisel hijyeni sağlamada kullanılan eşyalar (diş fırçası, diş ipi, emzikler vb.) virüsü bulaştırmada rol oynayabilir.

Sağlık çalışanları 1980'li yıllarda bulaş açısından majör risk altındadır. Hepatit B aşısının yaygın kullanımı ile akut hepatit B insidansı 1985 yılındaki %9'dan 1995'te %0,8 seviyesine düştüğü görülmektedir (ABD istatistikleri) (72). Nozokomiyal enfeksiyon halen bir bulaş kaynağı olarak süre gelmektedir. Doktordan hastaya geçiş ile, kontamine olmuş tıbbi cihazların yeterli sterilizasyonu yapılmadan tekrar kullanımıyla, özellikle hepatit B prevalansının yüksek izlendiği ülkelerde olan hemodiyaliz ünitelerinde ve özellikle anti-HBcAg antikorları pozitif olan donörlerden ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda halen hepatit B vakaları izlenmektedir.

Takip eden şekilde dünyada HBV endemisite haritası verilmiş olup, yine takip eden tabloda ise rutin HBV taraması için Centers for Disease Control (CDC)'nin önerdiği kılavuz tablo bulunmaktadır.



Şekil-6: HBV endemisite haritası (19-49 arası yaşlardaki yetişkinleri içeren); yeşilin en koyu tonundan açık tonuna: $\geq\%8$, $\%5-7$, $\%2-4$, $<\%2$; beyaz alanlar yeterli bilgi olmayan bölgeler (73).

Tablo 1 : HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruplar (247)

Yüksek/orta prevalansın izlendiği ülkelerde doğan; oradan evlat edinilen veya göç eden kişiler	Asya: Tüm ülkeler Afrika: Tüm ülkeler Güney Pasifik Adaları: Tüm ülkeler Orta Doğu: Kıbrıs ve İsrail hariç tüm ülkeler Akdeniz Avrupası: Malta ve İspanya Doğu Avrupa: Macaristan hariç tüm ülkeler Kuzey Kutbu halkları Güney Amerika: Ekvator, Surinam, Venezuela, Bolivya, Brezilya, Kolombiya ve Perunun Amazon bölgeleri Orta Amerika: Gutemala ve Honduras Karayipler: Antigua ve Barbuda, Dominica, Granada, Haiti, Jamaika, St. Kitts and Nevis, St. Lucia ve Turks ve Kaikos
Tarama için önerilen diğer gruplar	*HBsAg-pozitif insanlarla aynı evde yaşayanlar, cinsel temaslari olanlar *İnjesiyon yolu ile ilaç kullananlar *Birden çok cinsel partneri olan veya cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş kişiler * Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler *Hapishanelerde bulunan tutuklular *Kronik olarak yüksek ALT ve AST değeri olan bireyler *HCV veya HIV ile enfekte bireyler *Renal diyaliz hastaları *Tüm hamile kadınlar *İmmünosüpresif tedavi kullanan kişiler

2.8. HBV İmmünpatogenezi

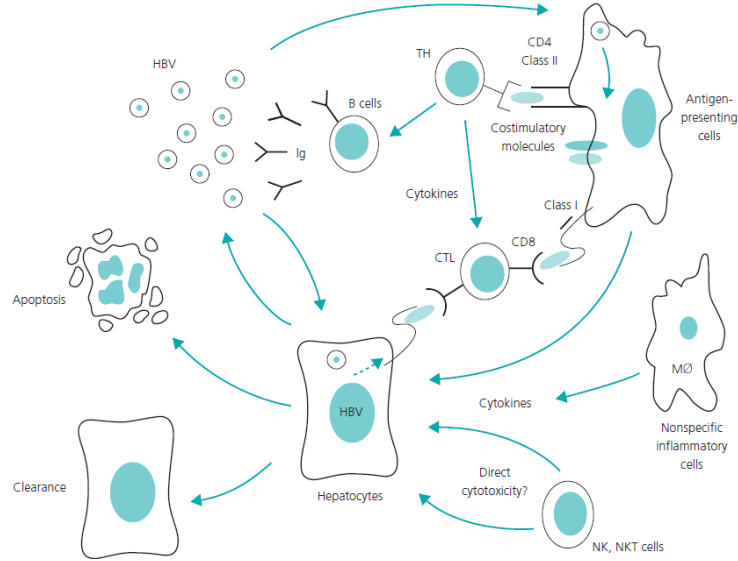
HBV'nin kendisi direkt sitopatik bir virüs gibi davranmaz. Örneğin çocukluk çağındaki birçok HBV hastasında karaciğer hastalığının şiddeti ve viral yük arasında direkt bir ilişkinin bulunmaması gösterilebilir. Bu durum özellikle perinatal olarak bulaşmış HBV enfeksiyonlarının erken aşamalarında saptanan yüksek serum HBV DNA düzeylerine karşın normal sınırlardaki serum ALT seviyelerinin izlenmesi olarak kendini gösterir (74).

Kronik HBV enfeksiyonunda meydana gelen karaciğer hasarı; genellikle organizmanın immün sisteminin HBV ile enfekte hepatositlerine saldırmasına ve bu

saldırı sonucunda meydana gelen inflamatuvar yanıt ve bu yanıtın şiddetine bağlıdır. İnterferon-alfa, beta, gama, TNF alfa gibi antiviral sitokinler, virüsün temizlenmesine katkı sağlarken, sitotoksik T lenfositleri (CD8+)(ST) tarafından HBV ile enfekte hepatositlere yönelik immün yanıt sonucunda bir yandan viral klirens sağlanırken, diğer yandan virüsü barındıran hepatositlerin kaybı sonucunda karaciğer hasarı meydana gelir (75). Bu viral ajana karşı hücresel immün yanıtın vazgeçilmez bir ayağı olan CD8+ yanıtının, özellikle yeni doğan döneminde yetersiz veya gelişmemiş olması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonu gelişimi bu dönemde daha belirgin olarak görülür (27).

HBV spesifik CD8⁺ T hücre cevabı viral klirens ve karaciğer hastalığı patogenezinde temel bir rol oynar. Enfeksiyon süreçlerinin sonunda HBV'yi temizleyecek akut hepatitli hastaların periferik kanlarında; akut hepatit devam ederken çok kuvvetli poliklonal bir CD8⁺ T hücresi yanıtı izlenir. Buna karşın kronik enfeksiyonu olan hastaların bu yanıtları zayıf ve oldukça az sayıda hedefe yöneliktir (76-79). Bu hastaların karaciğerinde hastalık patogenezinin katkı sağlamakta olan virüs spesifik T hücreleri bulunsun da; kalitatif ve/veya kantitatif sebeplerden ötürü enfeksiyonu temizlemeye yetmemektedir. İlginç olarak bir çalışmada; intrahepatik CD8⁺ T hücre sayısı, karaciğer hastalığının şiddeti ve HBV replikasyon seviyeleri kronik hastalığı olan bir grupta incelenmiş ve viral replikasyonun karaciğer hasarından bağımsız olduğu ve HBV replikasyon kontrolünde HBV spesifik CD8⁺ T hücrelerin fonksiyonelliklerinin, sayılarından daha önemli olduğu gösterilmiştir (80).

Genel olarak HBV patogenezinin bakacak olursak, sağlıklı immün yanıtı olan kişilerde HBV enfeksiyonunu takiben hepatosit giren virüsün immün sisteme tanıtımı ile immün yanıt başlar. Virüs hepatosit ile karşılaşır hepatosit reseptörlerine tutununca en önce doğal immün sistemin natural killer (NK) hücreleri devreye girer. Virüs ile temastan sonra hepatositten, IFN salınarak, MHC Klas I ve II'yi uyarır. MHC Klas I, HBV'nin hücre içindeki antijenik işaretlerini hepatosit yüzeyinde sitotoksik T hücrelere tanıtarak onları uyarmış olur. MHC Klas II grubuyla antijen sunan hücreler çeşitli HBV antijenik yapılarını (HBc, HBe, HBsAg vb.) CD4 T hücrelere sunarak onları uyarır. Uyarılan CD4⁺ T lenfositlerinden salınan IL-2, -4, -6, -10, TNF-alfa ve IFN-gama ile virüs elimine edilir. Bu yolla da yine hem ST'ler uyarılmış olur, hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı sağlanır (Th 1 cevabı). Taşıyıcılar ve kronik hepatitlerde, çeşitli birçok öne sürülen mekanizmanın yanında başlıca yukarıda da anlatılan immün kapasitenin gerekli yüksekliğe çıkamaması sonucu viral klirensi sağlayacak hücrelerin disfonksiyonelliği, üretilen IFN ailesindeki yetersizlik ve antijen sunumundaki eksiklik nedeniyle virüsü temizleyecek immün cevap yeteri kadar oluşamaz. T lenfosit (Th 2) cevabında azalma, virüsün vücuttan yeteri kadar temizlenmesini engeller. Hastalığın seyrini temelde sitotoksik T lenfositlerin *virüse* yanıtı belirler. Yeterli miktarda oluşursa, hastalık iyileşir. Yanıt yetersiz ise kronik hepatit, şiddetli ve kontrolsüz seyrederse fulminan hepatit geliştiği gösterilmiştir (81).



Şekil 7- Hepatit B immünpatogenezi, Textbook of Gastroenterology, Yamada, Fifth Edition.

2.9. HBV Mutantları ve Mutasyonların Klinik Önemi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV gen bölgelerinin her birinde olası bir mutasyona rastlamak muhtemeldir. Mutasyonların bu kadar yaygın bir alanda izlenmesinin sebebi enfeksiyon başladıktan sonra yoğun bir replikasyon ve transkripsiyon sürecine giren HBV'nin mevcut reverse transkriptaz enzimin içerisinde bir proof-reading özelliğinin olmaması sonucu meydana gelen yüksek miktarda hatadır. HBV mutasyon sıklığı her sahada yaklaşık $1,4$ ile $3,2 \times 10^{-5}$ nükleotid/yıl arasında olarak hesaplanmıştır ki bu diğer DNA virüslerinden yaklaşık on kat fazladır (82). Takip eden bölümde anlatılacağı üzere prekor stop kodon mutasyonu gibi bu mutasyonların bazıları daha ağır karaciğer hastalığına sebep olmakla suçlanmıştır (83-85).

Viral ve konağın faktörleri yanında “dış” baskılar da enfekte bireydeki bu multipl virüsler arasındaki predominansın belirlenmesine katkıda bulunur. Bu “dış” baskılar nükleozid veya nükleotid analogları ile tedavi almanın yanı sıra hepatit B immünglobulin (HBIG) ve aşılama gibi immün bazlı müdahaleleri içerir (19).

2.9.1. Bazal kor promoter/prekor ve kor bölge mutasyonları:

Pre-C/C ORF kor proteini, p21 ve prekor proteini p25/HBeAg'yi kodlar. Kor proteini nükleokapsidin ana polipeptidi olup HBcAg olarak tanımlanır. C ORF'sinden önce yer alan kısa ORF bölgesine prekor bölgesi denmekte olup, burası HBeAg'yi sentezlemekle görevlidir. HBeAg sentezini etkileyen iki büyük grup mutasyon vardır. Bunlar translasyonu bloke eden bir stop kodonu oluşturan prekor bölge mutasyonu (G1896A) ve transkripsiyonu azaltan bazal kor promoter (BCP) mutasyonları (A1762T ve G1764A) olup her biri HBeAg'nin azalmış veya bloke edilmiş üretimi ile sonuçlanır. Bu mutasyonlar

genellikle artmış konak immün yanıtı sonucunda meydana gelirler. Prekor mutasyonları taşıyan hastalarda, vahşi tip enfeksiyonu taşıyan HBeAg pozitif hastalara göre 1-2 log daha az serum HBV DNA seviyeleri izlenir. BCP mutasyonları ise olasılıkla viral replikasyonu artırmakta ve hastalık aktivitesini, özellikle C genotipi ile enfekte hastalarda, iletirmektedir (86). Precore varyantlar, genotip D ile enfekte hastalarda %65-75 oranında, genotip A'ya göre daha yaygın izlenmektedir (87,88). Prekor stop kodon mutasyonu ilk başlarda ağır karaciğer hastalığı olanlarda ve fulminan hepatitli hastalarda tespit edilmiştir (89). Ancak, bunun ardından yapılan geniş araştırmalarda stop kodon mutantının asemptomatik taşıyıcılarda da tespit edildiği gösterilmiştir (90). Prekor stop kodon mutasyonlarına Akdeniz çevresi ülkelerde ve Uzakdoğu'da daha fazla rastlanmaktadır. Bunun nedeni HBV genotiplerinin farklı coğrafi dağılımıdır.

HBeAg; hepatositlerin yüzeyinde sitotoksik T hücrelerinin yanıt geliştirdiği en önemli antijenik yapılardan biri olması nedeniyle, pre-kor mutasyon varlığında, bu antijenin yokluğu, virüsün immün sistemden kaçmasına ve enfeksiyonun devamlılığına olanak sağlamaktadır.

2.9.2 Zarf bölge mutasyonları

S zarf geni içerisinde üç adet başlangıç kodonu olup; bu geni HBV'nin üç yüzey proteinine böler; pre-S1, pre-S2 ve S bölgesi. Yüzey mutasyonlarının açık klinik önemi bunların hem takip edilen bölümde anlatılacak olan laboratuvar tanısındaki rolünden hem de profilaktik aşılamadaki önemlerinden kaynaklanır (91-93). Bu üç bölge (pre-S1, pre-S2 ve S bölgesi), hepatit B büyük yüzey proteinini (LHBs) kodlamaktadır ve bu gen ürünü virüs enfektivitesi için gereklidir (46).

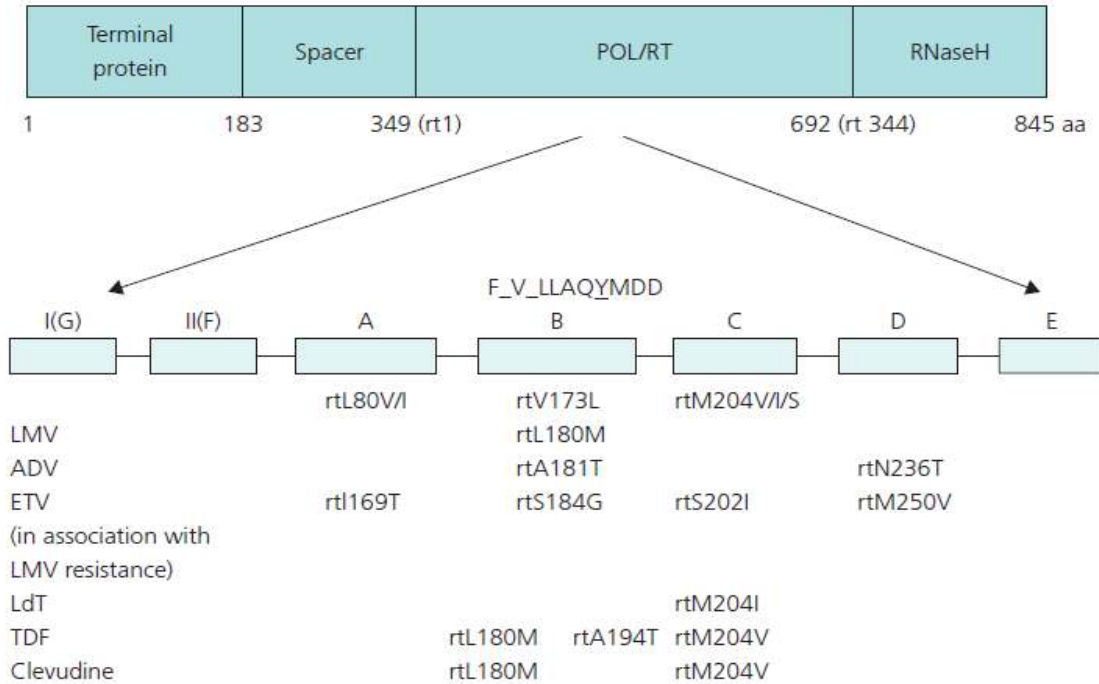
Son yıllarda yapılan çalışmalarda; buzlu cam görünümündeki hepatositlerde pre-S1 ve pre-S2 bölgesinde delesyon olan iki tip büyük HBV LHBs tanımlanmıştır. Bu pre-S mutant LHBs endoplazmik retikulum içerisinde kalarak, immün sistem atak kompleksinden gizlenmeyi başarmaktadır. Pre-S mutantlardan özellikle DeltaS2-LHBs, HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonunda 3.dekattan önce %6 oranlarından, 6.dekatta %35 oranlarına kadar artan oranda saptanmıştır. Hepatosellüler karsinomlu hastalarda, iki tane pre-S mutant serumda ve dokuda %60 oranında tesbit edilmiştir. Pre-S mutant LHBs' nin endoplazmik retikulumda oksidatif stres yaratarak, genom instabilitesine ve DNA hasarına yol açtığı ayrıca; siklooksijenaz 2 ve siklin-A aracılığıyla hücre siklusunu progrese etmekte ve hepatositlerin proliferasyonuna yol açmaktadır. Transgenik farelerde; pre-S mutantların hepatosit displazisini ve hepatosellüler karsinom gelişimini indüklediği gösterilmiştir. HBV taşıyıcılarında da pre-S mutant varlığının hepatosellüler karsinom gelişimi açısından yüksek risk taşıdığı çalışmalarda gösterilmiştir (94).

HBV aşısı ve / veya HBIG yapılan bebeklerde ortaya çıkan önemli mutasyonlardan biri S gen mutasyonlarıdır. HBV'ye karşı bağışıklığın geliştirilmesinde, transplant öncesi ve sonrası greftin re-enfeksiyonunun önlenmesinde ve HBV'nin toplumdan eradikasyonunda önemli bir engel olan S mutantlar ancak poliklonal HBIG kullanılması ile önlenebilecek gibi gözükmemektedir.

Endemik bölgelerde yapılan yüksek katılımlı HBV aşı programlarında %2-3 oranında bir insidans ile HBsAg proteinindeki değişikliklerden dolayı ortaya çıkan “kaçak” mutantlar izlenmiştir. Genellikle bu “kaçış”tan sorumlu tutulan mutasyon 145. aminoasitte glisin yerine arjinin gelmesidir ve bunun sonucunda “vahşi” HBsAg’ye karşı oluşturulan anti-HBs antikoru bu epitopa tutunamazlar. Ayrıca HBsAg’nin 99 ile 170. aminoasitleri arasında yerini alan “a” determinanı mutasyonu olan hastalar enfeksiyöz olmakla beraber yaygın kullanılan kitler ile –tutunma sağlanamayacağından- HBsAg saptanamayabilir ve teşhis edilemeyebilirler (95-98).

2.9.3 Polimeraz bölge mutasyonları

Polimeraz ORF’si HBV genomunun yaklaşık %80’ini kapsar ve dizilimi itibariyle diğer üç ORF ile üst üste gelir. HBV polimeraz proteini pregenomik mRNA’nın kor partikülü içerisine alınmasından ve burada HBV DNA genom sentezinden sorumludur. Polimeraz mutasyonu olan HBV türleri oral antiviral tedavi altındaki hastalarda izlenmiştir. Şekil-7’de ana mutasyon bölgeleri gösterilmiş olup; bu mutasyonlar polimerazın hem in vivo hem de in vitro olarak nt/nt analoglarına karşı duyarlılığını önemli ölçüde düşürerek, HBV’ye ciddi bir direnç kazandırır (19,99).



Şekil 8- HBV polimeraz majör gen mutasyon bölgeleri, Textbook of Gastroenterology, Yamada, Fifth Edition.

2.9.3.1 Lamivudin direncine neden olan mutasyonlar

Lamivudin, kronik hepatit B tedavisinde potansiyel bir tedavi stratejisi olarak 1998 yılından bu yana kullanımdadır. Bunda, lamivudinin hepatit B'ye karşı antiviral etkisinin yanı sıra ciddi yan etkilerinin olmaması ve kullanım kolaylığı da etkilidir (100).

Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli nükleozid analogu olmasına karşılık, direnç gelişimi ve anti-viral tedavi altında histolojik progresyon izlenmesi nedeniyle lamivudin direncine sebep olan mutasyonlara yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD (Y: tirozin, M: metiyonin, D: aspartik asit, D: aspartik asit) motifindedir. YMDD mutasyonlu olgularda, metiyonin (M) yerine valin (V) (M204V tasarım olarak YVDD) ve/veya izolösin (I) (M204I tasarım olarak YIDD) ile yer değiştirmiş şekilde görülür. YMDD mutasyonları ayrıca B bölgesinde yer alan L180M gibi kompensatuvar mutasyonlar ile bir arada olabilir (101,102). Lamivudin tedavisi alan bir olguda YMDD mutasyonlarının oranı, birinci yılda %16-32, ikinci yılda %47-56 iken, üçüncü yılda %69-75'e ulaşmaktadır (103). Çin'de yapılan bir çalışmada, Liang ve arkadaşları; RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi ile 35 olgunun 14'ünde YMDD motif değişikliği tespit etmişler. Değişikliklerin dördünün YIDD, altısının YVDD, üçünün YIDD + YVDD ve birinin YIDD + YMDD şeklinde olduğunu belirlemişlerdir (104).

2.9.3.2 Adefovir dipivoksil direncine neden olan mutasyonlar

HBV'nin adefovir direncine neden olan mutasyonları 2 yılın sonunda %2 oranında seyretmesi nedeni ile lamivudin direncinden daha az görülür. Primer adefovir direncinden sorumlu mutasyonlar, rtN236T ve/veya rtA181TV'dir. Adefovir direnci; HBV reverse transkriptaz enziminin D motifinde yer alan 236. kodonundaki asparajin yerine threonin gelmesi ve B domenindeki 181. kodonundaki alanin yerine yine threonin geçmesi sonucunda izlenir (105).

2.10 HBV ENFEKSİYONLARININ VİROLOJİK TANISI

Hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı ve doğal seyrinin belirlenmesi primer olarak serolojik ve biyokimyasal parametreler ile yapılmaktadır. Bu parametreler; virüsün genetik materyalinin kodlanmış olduğu viral antijenler (HBeAg, HBsAg, HBcAg) ve konağın immün yanıt olarak geliştirdiği spesifik antikorlar (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc Ig G ve Ig M) dır.

2.10.1 Serolojik Tanı

HBV ile organizma tanıştıktan sonra immün sistem daha önce bahsedilen şekillerde uyarılarak, virüse karmaşık bir cevap verir. Bu cevabın antikor kolu değerlendirilmesi sonucunda HBV enfeksiyonu ve bireyin bu enfeksiyona karşı süreçte nerede olduğuna dair cevaplar elde edilir. Bunun yanında virüsün kendisinin ürettiği proteinler de sürecin değerlendirilmesinde önemli rol oynarlar. Bu antijen ve antikorların değerlendirilmesi için önceden kullanılan radyoimmün çalışma (RIA) yöntemi yerine artık enzim immün çalışma (EIA) yöntemi kullanılmaktadır (106,107).

HBsAg / Anti- HBs :

HBsAg, HBV enfeksiyonunun göstergesidir. EIA veya RIA yöntemi ile virüse akut maruziyetten 1-10 hafta sonra ve semptomların ya da aminotransferazların yükselmeye başlamasından 2-6 hafta önce serumda saptanabilir (108). Hastalığı geçiren hastalarda HBsAg 4-6 ay sonra ölçülemeyecek duruma gelir. Akut hepatit B’de başvuru anında nadiren HBsAg ölçülemeyebilir (109). Nadir durumlardan biri olmakla beraber, zarf bölgesi mutasyonları da bazı durumlarda enfeksiyon olmasına rağmen, HBsAg’nin serumda saptanamaması ile sonuçlanabilir. HBsAg’nin 6 aydan fazla serumda pozitif saptanması kronik enfeksiyon anlamına gelir. HBsAg’nin serumdan kaybolmasından sonra anti-HBs serumda belirlenir. Anti-HBs’nin saptanması hepatit B’de kürü simgeleri. Anti-HBs akut HBV enfeksiyonunun ilerleyen sürecinde HBsAg seviyesinin azalmaya başlamasından sonra fark edilir. Günümüzde kullanılan EIA kitlerinin yüksek sensitivitelerinden dolayı daha önceleri HBsAg’nin kaybolması ile anti-HBs antikorlarının oluşması arasında kalan “zarf antijeni-antikoru” olmayan “pencere dönemi” artık ya çok ender izlenmekte ya da hiç izlenmemektedir (109). Birçok hastada anti-HBs ömür boyunca bulunur; bu da onları immün kılar. Anti-HBs günümüzdeki rekombinan HBsAg’yi içeren birçok aşı tarafından ortak oluşturulan, hepatit B enfeksiyonundan koruyuculuğu olan tek antikordur.

HBsAg ve anti-HBs’nin birlikte izlenmesi HBsAg pozitif bireylerin %10-25’inde izlenen bir durum olup daha ziyade kronik hepatit B hastalarında meydana gelir (108). Mekanizması tam bilinmemekle beraber bu durumun HBsAg’deki minör varyantlara karşı oluşturulan immün yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Heterotipik antikorların varlığı klinik prognozda herhangi bir risk faktörü veya değişim içermemekle beraber aktif karaciğer hastalığında ve belirgin viral replikasyonda da meydana gelebilir (110).

HBcAg / Anti-HBc :

HBcAg serumda rutin tetkikler ile saptanamayan ve enfekte hepatositlerde üretilen bir intraselüler antijendir. Günümüzde artık büyük laboratuvarlarda özel yöntemler kullanılarak tespit edilebilmektedir. Bu antijene yönelik antikor olan anti-HBc, HBV enfeksiyonu boyunca saptanabilir. Akut HBV enfeksiyonu sırasında anti-HBc başlıca immünoglobulin M (IgM) sınıfındadır ve anti-HBc IgM hepatit B enfeksiyonu sırasında kanda ilk saptanılan antikor olma özelliğini de taşır. Bu yüzden anti-HBc IgM antikorunun

pozitif saptanması kişinin Hepatit B virüsü ile karşılaştığını gösterir (111,112). HBsAg'nin belirmesinden yaklaşık 1 ay sonra, aminotransferazların yükselmesinden ise ortalama 1-2 hafta önce kanda saptanır duruma gelir (113). Bir önceki bölümde bahsedilen ve HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBs oluşması arasındaki süre olan “pencere dönemi”nin tek HBV enfeksiyonu belirtecidir (114). İyileşme dönemi sırasında anti-HBc IgM titresi düşerken, anti-HBc IgG titresi yükselir. Bu yüzden kanda anti-HBc IgM saptanması genellikle akut HBV enfeksiyonuna işaret eder. Anti-HBc IgM yaklaşık 4-8 ay içerisinde titresi azalarak, sonunda kanda saptanmayacak düzeye iner ve kaybolur. Fakat hastaların %20'sinde anti-HBc IgM antikoru akut enfeksiyondan 2 yıl sonrasına kadar saptanabilir düzeylerde bulunabilmektedir. Ayrıca anti-HBc IgM kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda akut alevlenmeler sırasında da saptanabilir. Bu da daha önce kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu bilinmeyen hastaların yanlışlıkla akut hepatit B tanısı almasına ve bunun sonucunda da kronikleşmeye ilerleme konusunda gerçekte olduğundan fazla bir oran çıkmasına sebep olur (115).

HBsAg ve anti-HBs yokluğunda izole anti-HBc varlığı düşük endemisite bölgelerindeki kan donörlerinde %0,4-1,7 arasında ve yüksek endemisite bölgelerindeki donörlerde %22 olarak bildirilmiştir (116-118). İzole anti-HBc antikoru çeşitli durumlarda saptanabilir:

- a) Akut HBV enfeksiyonunun “pencere döneminde”; anti-HBc IgM olarak,
- b) Kronik enfekte bir hastada, enfeksiyonda yıllar geçtikten ve HBsAg artık saptanabilmenin eşik değerinin altına indikten sonra; anti-HBc IgG olarak,
- c) Üzerinden birçok yıl geçtikten sonra iyileşme ile atlatılan ve anti-HBs seviyelerinin okunabilen eşik değerinin altına indiği HBV enfeksiyonu sonrasında; IgG olarak,
- d) Yalancı pozitiflik durumlarında: İzole anti-HBc antikoru olan hastaların yaklaşık %50-70'inde yalancı pozitiflik vardır. İzole anti-HBc pozitifliği olan bireylerin değerlendirilmesi anti-HBc ve anti-HBs ile HBsAg'nin yapılabiliyorsa EIA yerine RIA ile değerlendirilmesini içermelidir. Pozitifliği devam eden bireylerde anti-HBc IgM ile de test edilip yeni geçirilmiş bir HBV enfeksiyonu ekartasyonu yapılmalıdır. Kronik karaciğer bulgusu olan hastalarda ise HBV DNA ile test yapılarak düşük aktiviteli kronik HBV enfeksiyonu ekartasyonu yapılmalıdır (119).

HBeAg / Anti-HBe:

HBeAg genellikle HBV replikasyon ve enfektivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir ve serumda HBV DNA'nın varlığına da işaret eder (120). HBeAg pozitifliği durumunda HBV enfeksiyonun bulaşıcılığının da yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (121,122). Akut enfeksiyonda HBeAg, HBsAg'nin meydana gelişinden kısa bir süre sonra belirir. İyileşen hastalarda HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu, HBsAg'nin anti-HBs serokonversiyonundan önce olur (126). Anti-HBe titresi akut hepatit B'nin çözülmesinden yıllar sonraya kadar serumda izlenilmeye devam edebilir. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg yıllar ile dekatlar arasında varlığını sürdürebilir. HBeAg'yi serumda kaybolduktan ortalama 12-14 hafta sonra anti-HBe antikoru ortaya çıkmaktadır. HBeAg pozitif safhada birçok hastada yüksek HBV DNA seviyeleri ve aktif

karaciğer hastalığı bulguları bulunur. Perinatal olarak enfekte olmuş hastalarda, normal aminotransferaz seviyeleri ve karaciğerde minimal bir inflamasyonun olduğu bir immün tolerans aşaması olabilir (122,123).

HBeAg'nin, anti-HBe'ye serokonversiyonu sıklıkla serumda HBV DNA'nın kaybolması ve karaciğer hastalığını remisyona girmesiyle kendini gösterir. Fakat anti-HBe pozitif hastaların küçük bir kısmı aktif karaciğer hastalığı göstermeye ve serumda rahatlıkla saptanabilir HBV DNA seviyelerine sahip olmaya devam eder. Bunun olasılıkla daha önceki bölümlerde anlatılan prekor mutasyonları ile ilgisi olduğu düşünülmektedir (124,125).

Tablo 2: Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

Antijen	Antikor
HBsAg: Akut hepatit B enfeksiyonunun en erken belirteçidir. Aynı zamanda altı aydan fazla süre varlığı, kronik hepatit B'yi de göstermektedir. Antikoru : Anti-HBs	Anti-HBs: HBsAg'nin spesifik antikorudur. HBV'ye karşı bağışıklık oluşmasını sağlar.
HBcAg: Serumda saptanmayan, intraselüler antijendir. HBcAg peptidleri hepatosit yüzeyinde belirdiğinde, immün yanıtın tetiklenmesinde ve enfekte hücrelerin yok edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Viral replikasyonun göstergesidir.	Anti-HBc : HBcAg 'ne karşı gelişmiş spesifik bir antikordur. Bu antikorlar Ig M ve Ig G yapısındadırlar. Akut, iyileşme döneminde veya kronik dönemde pozitivitesi izlenir.
HBeAg: HBV replikasyon ve aktivitesinin bir belirteçidir. Akut aktif enfeksiyonunun 3- 6. haftasında ortaya çıkar. Bulaştırıcılığının en yüksek oranda olduğu dönemi yansıtır. 10 haftadan uzun süre HBeAg pozitivitesinin devam etmesi kronik enfeksiyona progrese olacağını göstermektedir. Anti-HBe'nin varlığı kronik veya kronik aktif karaciğer hastalığı varlığını gösterir.	Anti-HBe: HBeAg'ne karşı gelişmiş spesifik bir antikordur.

2.10.2 Moleküler Tanı ve yöntemleri

HBV'nin aktif replikasyonunu doğrudan gösteren en duyarlı ve güvenilir belirleyicinin HBV DNA olduğu bilinmektedir. Bu amaçla uygulanan moleküler tanı yöntemlerinden biri olan PCR, 1990'lı yıllarda kullanıma giren, nükleik asitlerin çoğaltılması esasına dayanan bir testtir (127).

Serumda HBV DNA'yı göstermek için gerek PCR bazlı kalitatif ve gerekse kantitatif moleküler kitler mevcuttur (128). PCR temelli kitler yüksek sensitivitede olup, mililitrede 10 kopyaya kadar HBV DNA gösterebilmektedirler (129). Bu amaçla kullanılan yöntemler, hibridizasyon ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri olarak iki başlık altında toplanabilir.

Hibridizasyon yöntemi; HBV-DNA'yı kantitatif olarak belirleyebildiğinden prognoz ve anti-viral tedavinin takibinde değerli bir yöntemdir. Hibridizasyon kitleri gibi amplifikasyon teknikleri ile akut B hepatitli hastalarda HBsAg serumda kendini gösterdikten yaklaşık bir hafta sonra HBV DNA saptanabilir (130). Sinyal amplifikasyon tekniklerinin dezavantajı HBV-DNA'sı çok düşük miktarlarda olduğunda (<5000 kopya/ml) saptayamamalarıdır. PCR temelli testler gibi, hedef amplifikasyon teknikleri de oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptirler. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV-DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır. HBV DNA'yı serumda gösteren kantitatif testler, replikatif kronik HBV enfeksiyonunu, non-replikatif enfeksiyondan ayırt etmede ve hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmede önemlidir. Replikatif formu, nonreplikatif formdan ayıran sınır 100,000 kopya/ml olarak tanımlanmış olsa da 1000-10,000 aralığı daha doğru olabilir (131). Ayrıca tedavi öncesi bakılan HBV DNA değerleri yüksek olan hastalar tedaviye daha az olasılıkla cevap verecek hastalar olarak saptanır (132).

Ender olarak HBV DNA testleri HBsAg negatif hastalarda karaciğer hastalığının sorumlusu olarak HBV'yi belirlemek için kullanılır (133). Bu özellikle başvuru anına kadar HBsAg'leri kaybolan fulminan hepatit B'li hastalarda geçerlidir (134). Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan, mutant HBV'li hastalarda serolojik testler ile konamayan tanı durumunda da bu testler önem kazanır (135).

2.11 HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KLİNİK

HBV enfeksiyonu, organizmada viral klirens ile sonuçlanan asemptomatik enfeksiyondan, son noktası akut karaciğer yetmezliği olan fulminan hepatite veya kronikleşerek devam eden karaciğer hastalığı sonucunda gelişen siroz ve onun komplikasyonlarına kadar geniş bir yelpazede klinik oluşturabilir.

HBV enfeksiyonu akut veya kronik hepatiti olarak iki ana klinik formda izlenir. Çalışmamızın amacı nedeni ile kronik hepatit B kliniği, laboratuvar bulguları ve tedavisi anlatılacaktır.

2.11.1 Kronik Hepatit B Enfeksiyonu; Klinik Bulguları ve Seyri

WHO tanımlamasına göre; akut hepatit B enfeksiyonu sonrası, altı aydan uzun süre zarfında, iki farklı zamanda saptanmış HBsAg pozitifliği kişide kronik hepatit B enfeksiyonunun geliştiğini gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir. Bazı hastalar bütün yaşamları boyunca virüsü taşımalarına karşın hiçbir karaciğer fonksiyon bozukluğu göstermezken, bazılarında kısa süre içerisinde karaciğer yetersizliğine kadar ilerleyebilir. Bu günkü bilgilerimize göre hepatit B virüsü doğrudan sitopatik bir virüs olmayıp, sebep olduğu hastalık virüsün taşıdığı antijenik yapılara karşı gelişen immün yanıt neticesinde ortaya çıkmaktadır. Çoğu hasta akut enfeksiyonu

asemptomatik geçirdiğinden kronik hepatit B'li hastaların ancak %40-50'sinde sarılık hikayesi vardır (136).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, virüsün konak organizmaya bulaşma anındaki organizmanın yaşına göre değişir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı enfeksiyonu, yenidoğan döneminde perinatal yolla kazanmış infantlarda %90 (137), bir-beş yaş arası çocuklarda %20-50 (136,137) ve erişkin dönemde enfeksiyon kazananlarda %5-10 kadardır (138). Ayrıca erkek cinsiyette, immün yetersizliği olan hastalar, hemodiyaliz hastaları, homoseksüeller, hemofili hastaları ve Down sendromlu olgularda kronikleşme oranı aynı yaş grubunun bu durumlardan müzdarip olmayan bireylerine göre daha yüksektir (139,140).

HBeAg vahşi tip virüslerde aktif replikasyon sırasında dolaşıma salınan bir antijen olmakla beraber, bazal kor ve prekor mutantlarda HBeAg üretimi olmadan da replikasyon devam edebilir. Bu nedenle kronik hepatit B enfeksiyonu, HBeAg pozitif/vahşi tip yada negatif/kor-prekor mutant olarak da ayrılabilir.

HBV ile enfekte hastalarda, kronikleşmenin doğal seyrinde birkaç devre izlenir (141,142,144). Bu devreler her zaman her hastada bu sıra ile ve bazen bazı evreler hiç izlenmemekle beraber şunlardır:

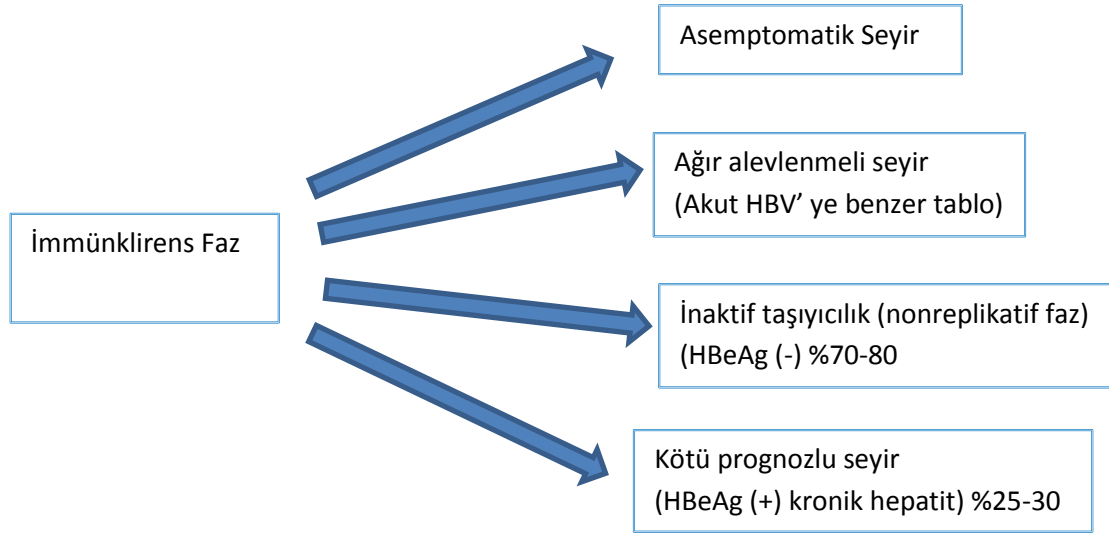
- a) İmmüntoleran faz
- b) İmmünlirens faz (İmmün aktif Faz)
- c) İnaktif taşıyıcılık fazı
- d) Reaktivasyon fazı
- e) HBsAg negatif faz

A. İmmüntoleran Faz

HBeAg pozitif olup, vireminin yüksek düzeyde olduğu (HBV DNA > 20.000 IU/mL) fakat persistan olarak normal aminotransferaz düzeyleri bulunan hastalar "immüntoleran" olarak sınıflandırılır. HBV replikasyonu yüksek olmasına rağmen bu hastalarda tipik olarak karaciğer biyopsilerinde normal karaciğer histolojisi izlenir (19,143). Bu fazda virüsle enfekte hepatositte karşı immün yanıt yeterli olmadığından, yüksek miktarda viral replikasyon olmakta ancak karaciğer hasarı oluşmadığından ALT yükselmemektedir. Bu hastalar tipik olarak hayatlarının ikinci veya üçüncü dekatlarında olup, karaciğer enzim yüksekliği ilerleyen zamanlarda gelişir ve siroza ilerler; ender olarak ise hem HBeAg sonrasında da HBsAg kaybı ve bunların antikorlarının belirmesiyle spontan serokonversiyon sonucunda iyileşebilirler (145). Perinatal kazanılmış enfeksiyonda immün tolerans fazı 10-40 yıl devam edebilirken, çocukluk veya erişkinlikte kazanılmış HBV enfeksiyonunda bu dönem çok kısa sürer veya hiç görülmez (19).

B.İmmünlirens fazı (İmmün aktif faz: Temizlenme fazı)

İmmünlirens fazında bireylerde HBeAg pozitifdir ve ilk başlarda HBV DNA serum seviyeleri ile aminotransferaz seviyeleri yüksektir, karaciğer biyopsisinde orta şiddette-şiddetli nekroinflamasyon izlenir. Perinatal olarak HBV enfeksiyonu almış kişilerde immüntoleran fazdan immünlirens fazına geçiş genellikle hayatın ikinci-dördüncü dekatları arasında meydana gelir. Çocukluk veya yetişkinlik çağında enfekte olmuş hastaların birçoğu bu aşamada doktora başvurur. HBV'ye karşı immün yanıt bu aşamada daha aktif olup HBV DNA seviyelerinde azalma izlenir virüsle enfekte hepatositler immün sistem tarafından temizlenir (146,147). Bu immün saldırı sonucunda bazı hastalar immün sistem ile hastalığı kontrol ederek HBV DNA seviyelerinde çok belirgin düşüşe sebep olur ve HBeAg serokonversiyonunu sağlar. Karaciğer hasarı ve ALT yükselmesi sonucu hepatik dekompanzasyon gelişebilir. İmmün yanıtın şiddeti arttıkça, transaminaz yüksekliğinin ve karaciğer hasarının şiddetinin arttığı söylenebilir (148,149). İmmün klirens fazının süresi ve hepatit alevlenme sıklığı ile siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesi arasında ilişki mevcuttur. Hepatit alevlenme sıklığı arttıkça, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski artmaktadır (143).



Şekil – 9: Kronik HBV enfeksiyonunda immünlirens fazın seyri gösterilmiştir (142)

C. İnaktif taşıyıcı (Nonreplikatif) faz

İnaktif taşıyıcı faz (non-replikatif faz); altı aydan uzun süredir hasta serumunda HBsAg bulunurken, HBeAg olmaması (serokonversiyon sonucu), HBV DNA'nın düşük seviyelerde izlenmesi (<2000–20 000 IU/mL) ve ALT'nin normal sınırlarda izlenmesi olarak tanımlanır. HBeAg serokonversiyonu olanların %85'inde klinik remisyon (inaktif enfeksiyon) gelişmektedir (142,150). Karaciğer biyopsisi rutin olarak önerilmemekle

beraber, ALT yükselmesi veya serum HBV DNA persistan olarak yüksek kaldığı durumlarda gerçekleştirilebilir (145). Karaciğer hastalık aktivite indeksi 1-22 arasındaki değerlendirilmede tipik olarak 3'ten azdır. Bu safhadaki hastaların klinik seyri HBeAg serokonversiyonu öncesi meydana gelmiş olan karaciğer hasarına ve bu safhanın sürdürülebilirliğine bağlıdır. Bu hastalar aktif hastalık relapsı ve viral replikasyon olasılığına sahip olup ayrıca hepatosit DNA'sına HBV DNA integrasyonu sonucunda hayatlarının ilerleyen bölümlerinde HCC geliştirme riskine sahiptirler. Bu aşamadaki hastalar en azından 6 ayda bir HBV replikasyonu, serolojisi, karaciğer enzimleri ve sentetik testleri açısından değerlendirilmelidirler.

Bu fazda ayrıca pre-kor bölge mutasyonu gelişmesi durumunda HBeAg kaybolur ancak viral replikasyon devam ettiği için HBV DNA düzeyi yükselmeye devam eder (bu dönemde gelişen serokonversiyon ile karıştırılmamalı). ALT yükselmesinin de eşlik etmesiyle HBeAg negatif kronik hepatit B olarak tanımlanır (19).

D. Reaktivasyon fazı (HBeAg negatif kronik hepatit fazı):

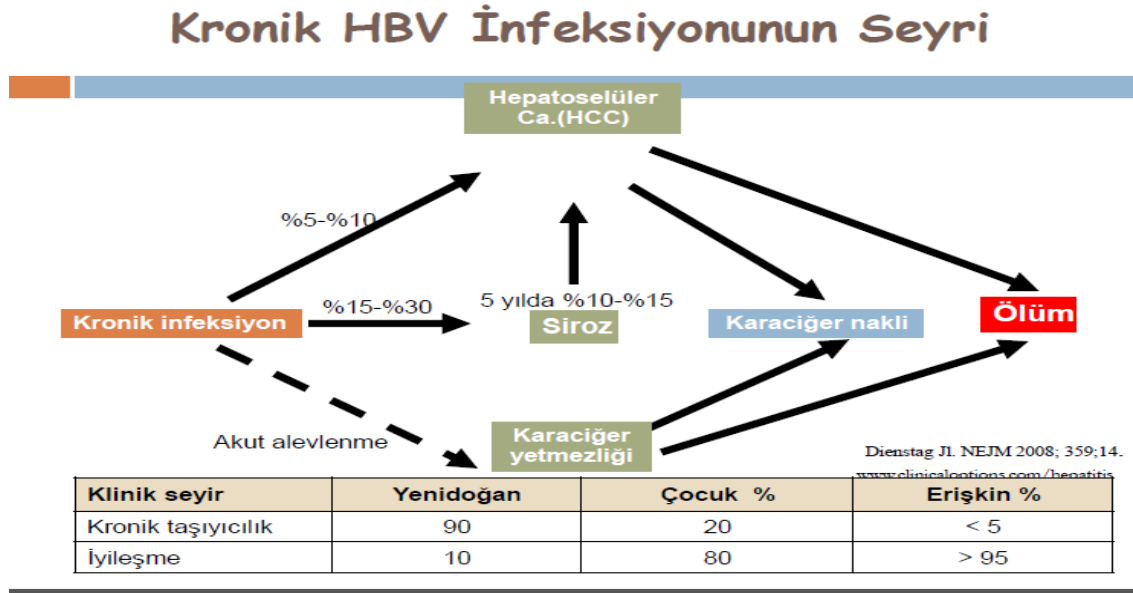
Hepatit B reaktivasyonu; kişi inaktif taşıyıcı (non-replikatif) fazda iken karaciğer enzim yüksekliği ile beraber HBV DNA'da belirgin artış göstermesi sonucunda olur. Bu fazdaki hastalar da HBeAg negatif olup anti-HBe pozitifler. ALT seviyeleri devamlı-istikrarlı yükseklik, azalıp artan yükseklik veya intermittan yükseklik davranışı sergileyebilir.

HBV DNA seviyeleri de belirgin yükseklikten, ölçülemeyecek kadar düşük seviyeye kadar geniş bir değişkenlik gösterebilir; bu yüzden bu aşamadaki hastaları doğru tanımlamak için seri değerlendirme yapılması gerekebilir. HBeAg bazı hastalarda pozitif duruma gelebilir. Karaciğer biyopsisi genellikle 4 veya daha fazla hepatik aktivite indeksi (HAI) skoru sergiler (145). Reaktivasyon kendiliğinden de meydana gelebileceği gibi çeşitli durumlarda kullanılan immünosüpresif tedavinin bir sonucu olarak da oluşabilir. Bu aşamadaki hastalar genellikle hem daha yaşlı (genellikle 40 yaşından büyük) hem de karaciğer hastalığı açısından ilerlemiş seviyede olmalarından ötürü negatif klinik prezentasyonları daha olasıdır. Bu hastalarda daha şiddetli karaciğer hastalığı, daha düşük oranda spontan remisyon ve daha düşük oranda anti viral tedaviye cevap gözlemlenmesi muhtemeldir.

HBeAg (-) kronik B hepatitinin prevalansı, HBV ile enfekte popülasyonun yaşlanması sonucu olarak son 10 yılda artmıştır. Başta Güney Avrupa olmak üzere Avrupa'da birçok bölgede bu tip çoğunluğu oluşturmaktadır (> %60). Bu vakaların prognozu kötüdür. Fibrozis artışı, karaciğer sirozu veya HCC riski yüksektir, remisyon oranı düşüktür (151).

E. HBsAg Negatif Faz

Nadiren HBsAg kaybından sonraki dönemde serumda düşük düzeylerde HBV DNA ($<10^3$) ve karaciğer dokusunda HBV- DNA pozitifliği kalabilir. Bu vakalarda HBsAg kaybına rağmen bazı durumlarda “okült HBV” enfeksiyonu görülebilir. Bu durumun klinik önemi tam bilinmemekle beraber özellikle immünoşüpresif tedavi alanlarda önem kazanmaktadır (151).

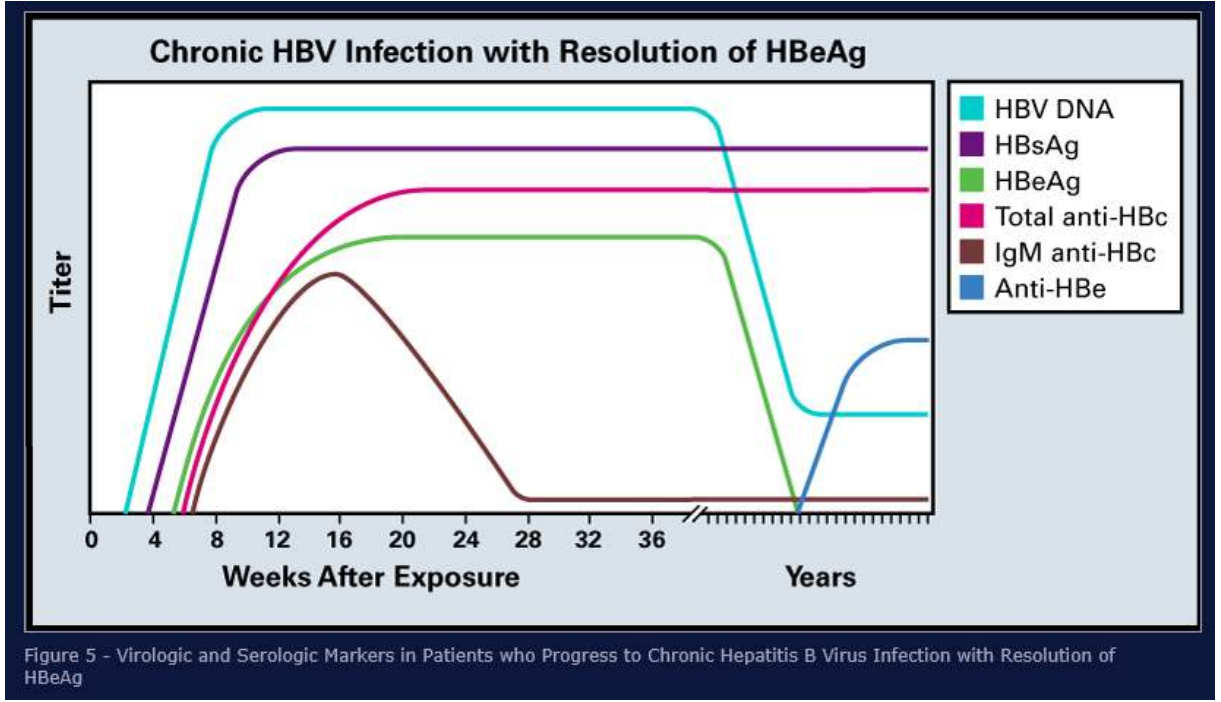


Şekil – 10: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri.

Hepatit B enfeksiyonunun seyri, Hepatit B virüsü ile hepatosit ve vücudun immün sistemi arasındaki karşılıklı dinamik ilişkiler sonucunda şekillenmektedir. Bu durum enfeksiyonun alındığı yaşa, immün sisteme ve virüse karşı tolerans veya kompetansa bağlıdır. “İmmün kompetan” yani immün cevabın yeterli olduğu bir erişkinde; Hepatit B virüsü, vücuttan %95’in üzerinde temizlenir ve iyileşme gözlenir (Şekil 10’a bakınız).

Yeni doğanlar ve çocuklarda ise immün cevap yetersiz olduğu için, yani hasta “İmmün Tolerant” olduğu için virüsün immün sistem tarafından erken tanınması ve klirensi gecikir ve o yüzden çocukluk yaş grubunda kronikleşme çok daha fazla izlenir. Yeni doğanlarda kronikleşme oranı %90, çocukluk döneminde kronikleşme oran %50, erişkinlerde kronikleşme oranı %5-10 civarındadır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun uzun dönemde yol açtığı komplikasyonlardan siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi; daha çok erkek cinsiyetle, artan yaş, 40 yaş üzerinde HBV-DNA >2000 IU/ml, C ve F1 genotipi, bazal kor promoter mutasyon varlığı ile birliktelik göstermektedir (152,153).



Şekil – 11: HBV kronik enfeksiyonunda serolojik seyir.

Kronik hepatit B hastalarında klinik seyrin izlenmesinde HBsAg, HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin takibi yol gösterici olmaktadır. Kronik Hepatit B’li hastaların bir çoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda yorgunluk gibi özgül olmayan bulgular görülebilir. Serum AST ve ALT seviyelerinde ılımlı bir artış görülürken, nadiren normal olarak tespit edilebilir. Trombositopeni, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama ve AST/ALT oranı 1’den fazla tespit edildiğinde hastalığın siroza ilerlemesinden şüphelenilmelidir (154).

Tablo – 3: Hepatit B enfeksiyonunun konvolesan döneminde ve farklı evrelerindeki serolojik test sonuçlarının yorumlanması

Enfeksiyon evresi	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc Ig G	Anti-HBc Ig M	HBeAg	Anti-HBe
Geç inkübasyon periyodu	+	-	-	-	+/-	-
Akut hepatit B enfeksiyonu veya persistan taşıyıcılık	+	-	+	+	+	-
HBsAg negatif akut hepatit B enfeksiyonu	-	-	-	+	-	-
Anti-HBs kaybıyla seyreden iyileşme süreci	-	-	+	-	-	-
Sağlıklı HBsAg taşıyıcılar	+	-	+++	+ veya -	-	+
Kronik hepatit B veya persistan taşıyıcılık	+	-	+++	+ veya-	+	-
HBV enfeksiyonunun son evresi-konvolesan dönem	-	++	++	+ veya -	-	+
HBV enfeksiyonunun iyileşme dönemi	-	+ veya -	+ veya -	-	-	-
Aşılamaya karşı bağışıklık	-	++	-	-	-	-

2.12 TEDAVİ

2.12.1 Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi

Kronik HBV tedavisinde başlıca amaç; virüs replikasyonunun kalıcı olarak önlenmesi, belirtilerin kontrolü, inflamasyonun azalması, uzun vadede gelişebilecek komplikasyonların (Siroz, Hepatosellüler karsinom) önlenmesi ve hastalığın remisyona girmesidir.

Bu amaçla kullanılan hedef noktaları klasik olarak, ALT normalizasyonu, HBV-DNA'nın non-amplifiye yöntemlerle negatifleşmesi, tek başına anti-HBe oluşması ile birlikte HBeAg'nin kaybolması ve histolojik iyileşmedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan, sirotik sürece ilerlememiş hastalarda;

- HBV-DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan,
- ALT değerleri normalin üstünde seyreden,
- ALT düzeyi normal seyreden fakat;

I. 35 yaş ve üzerinde olan,

II. İleri evre karaciğer hastalığı şüphesi uyandıracak belirtileri olan (trombositopeni, AST>ALT, albumin düzeyinde düşüklük, protrombin zamanında uzama) varsa, kontrendikasyon olmadıkça, karaciğer biyopsisi yapılarak, tedavi yönünden değerlendirilmelidir. Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ; evre) ≥ 6 veya fibrozis (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi başlanmalıdır (155).

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılmalıdır (155). İmmun tolerans (HBeAg pozitif, HBV DNA>20.000 IU/ml, normal ALT) fazındakiler ile inaktif HBsAg taşıyıcılarının (HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc pozitif, normal ALT) tedavi edilmeden 6-12 ay ara ile ALT düzeyleri bakılarak takibi yapılmaktadır (155-157).

Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV-DNA düzeyi, serum ALT seviyesi, HBeAg statüsü ve virüsün genotipi tedavi başarısında ve seçilecek ilacın ne olması gerektiğinde son derece önemlidir. Ülkemizde lamivudin, pegile interferon alfa-2a ve 2b, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin gibi kullanım onayı almış ilaçlar kronik hepatit B tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.12.2 Kronik HBV Enfeksiyonunda Kullanılan İlaçlar

Hepatit B virüsü ile enfekte olan bireylerde siroz, hepatosellüler karsinom gelişimi ve ölüm ile sonuçlanan bir süreç izlenmektedir. Ülkemizde çocuk ve genç erişkinlerde yeterli düzeyde aşılama gerçekleştirilemediğinden, daha ileri evrelerde tedavi imkânı sağlayabilmek amacıyla HBV enfeksiyonuna yönelik yeni ajanlar geliştirilmektedir (158).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hedeflenen; HBV replikasyonunun baskılanması veya durdurulması ile HBV DNA'nın non-amplifiye yöntemlerle negatifleştirilmesi, ALT düzeyinin normale dönmesi ve histolojik iyileşme sağlanmasıdır. Uzun dönemde hedeflenen ise; yaşam kalitesinde iyileşme, yaşam süresinde uzama

sağlanması ve siroz, hepatosellüler karsinom, ölüme giden sürecin önlenmesidir (159,160).

Bu amaçlara ulaşmak için bütün dünyada kullanılan etkinliği gösterilmiş ilaçlar;

1. Standart Interferon 2a-2b , Pegile Interferon alfa 2-a

2.Nükleozid analogları: Lamivudine, adefovir, entekavir, tenofovir, telbuvudine olarak ayrılır.

2.12.2.1 İnterferon Tedavisi

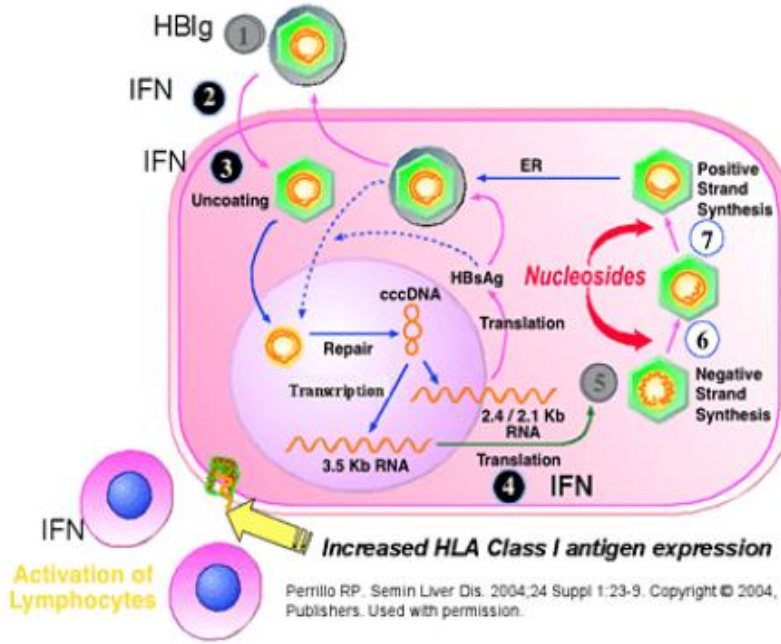
İnterferon (IFN) grubu ilaçlar, antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilidirler. İnterferon alfa (α) ve beta (β)’nın predominant olarak antiviral etkinliği daha belirgin iken, interferon gama (γ)’nın immünomodülatör etkisi baskındır. IFN, viral DNA sentezini inhibe ederek, antiviral enzim aktivasyonu yaparak etki gösterir. Diğer taraftan da HBV ile enfekte hepatositlere karşı hücrel immün yanıtı, Klas 1 histokompatibilite antijenlerinin ekspresyonunu arttırarak, T–helper lenfositleri aktive ederek, etkili olmaktadır (161)(şekil-12).

Meta analizlerde ; 3-6 ay uygulanan standart interferon tedavisi ile plasebo ile karşılaştırıldığında sağlanan HBeAg kaybı, HBV-DNA’nın hibridizasyon yöntemiyle saptanamaz düzeylere inmesi ve HBsAg kaybı olguların sırasıyla %33, %37 ve %7,8 ‘inde izlenmiştir. Tedavi edilmemiş olgularda bu oranlar sırasıyla %12, %17 ve %2 olup, standart interferon ile tedavi alan grupta anlamlı olarak virolojik yanıt yüksek bulunmuştur (161).

Standart IFN-alfa halen kullanılmakla birlikte, yerini büyük ölçüde “pegylated IFN” bırakmıştır. Pegile interferonlar, standart interferona polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle oluşan, emilim ve atılımı yavaşlayarak, daha yüksek ve sabit serum konsantrasyonu sağlayan ilaçlardır (162). Klinik kullanımda pegile edilmiş iki IFN molekülü PEG-IFN a-2a (40 kDa) ve PEG-IFN a-2b (12kDa) bulunmaktadır.

Pegile interferon ile standart interferonun etkinliğinin karşılaştırıldığı Cooksley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 194 kronik HBV’li hastaya, 24 haftalık takip sürecinde, pegile –IFN alfa-2a (90, 180, 270 mcg /hafta) uygulanmış ve pegile IFN grubunda standart IFN grubuna kıyasla HBV-DNA düzeyindeki düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır. Uygulanan tüm dozlarda kombine yanıt yani HBeAg kaybı, HBV-DNA < 500,000 kopya/ml ve ALT normalizasyonu, izlem sonrasında pegile IFN grubunda %24, standart IFN grubunda %12 olarak bildirilmiştir (163).

İnterferonun etki mekanizması



1-Anti viral etki

2'-5' oligoadenil sentetaz ve protein kinaz indüksüyonu yapar → viral RNA sentezini ve viral protein sentezini durdurur

2-İmmünmodülatör etki

Hücre yüzeyindeki MHC antijenlerinin ekspresyonunun arttırırlar. Sitotoksik T lenfositleri MHC sınıf 1 moleküllerini taşıyan hücreleri hedef alır ve infekte hepatosit yok olur.

3-Anti proliferatif etki :

HBV DNA sentezini inhibe ederek ve antiviral enzimleri aktive ederek direk antiviral etki

Şekil – 12: İnterferonun etki mekanizması şematize edilmiştir.

Pegile interferon alfa-2a'nın tedavi etkinliği yapılan iki çalışma ile doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda pegile interferon etkinliği, lamivudin monoterapisi ile kombine tedavi (lamivudin+ pegile interferon) karşılaştırılmıştır. Kompanze kronik hepatit B, HBV replikasyonu (HBeAg pozitif olanlar için HBV >500,000 kopya/ml, HBeAg negatif olanlar için >100,000 kopya/ml) saptanan, normal limitin 1 ila 10 katı yüksek serum aminotransferaz düzeyleri olan ve karaciğer biyopsi bulguları kronik hepatit ile uyumlu bulunan erişkinler çalışmaya dahil edilmiş ve randomize olarak pegile interferon (180 mcg haftada 1) ve lamivudine (100 mg günde 1 kez) 48 hafta boyunca verilerek, 24 hafta boyunca gözlemlenmiştir. Çalışmada pegile interferon alfa-2a monoterapisi, lamivudin monoterapisinden daha etkin bulunmuş, HBV DNA'nın 20,000 kopya altında inmesi pegile interferon monoterapisi alan grupta %43, lamivudin monoterapisi alan grupta %29, <400 kopya/ml olması ise sırasıyla %19'a %7 oranında gerçekleşmiştir (164,165). Pegile interferon tedavisine yanıtı olumlu yönde belirleyen faktörlerin: HBeAg pozitif hastalarda tedavi öncesi dönemde ALT seviyesinin yüksek seyretmesi, serum HBV DNA düzeyinin düşük olması, A veya B genotipine sahip olunması, ileri yaşta HBV ile karşılaşmış olması, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonunun bulunması, HIV antikör negatifliği, Delta virüs antikör negatifliği ve kadın cinsiyet olduğu öne sürülmüştür (166-169).

İnterferon terapisi primer olarak kompanze karaciğer sirozu olan, zeminde depresyon - psikiyatrik rahatsızlığı bulunmayan, otoimmün hastalığı olmayan, genç erişkin ve gebe kalmayı planlayan hastalarda seçilecek uygun bir tedavidir. Kalıcı yanıtın uzun süreli olması, tedaviye direnç oluşturan mutasyonların gelişmemesi ve tedavi süresinin belli olması interferon tedavisinin sağladığı avantajlardan olsa da yan etki profili hastalarda tedaviyi bıraktıracak nitelikte ciddi boyutlara ulaşmaktadır. IFN-a, oldukça sık, fakat genellikle hafif düzeyde reversibl kemik iliği depresyonu yapar. Hafif anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Periferik kan değerlerine olan etkisi kemik iliğine olan etkisinden daha belirgindir (170). Hematolojik yan etkilere altta yatan sirozu olan hastalarda daha erken dönemde ve daha sık rastlanmaktadır (171). Bunun yanı sıra nöropsikiyatrik yakınmalar, alopesi, tiroid fonksiyon bozukluğuna (özellikle hipotiroidi) sebep olmaktadır. Pegile interferon genç yaşta olan, genotip A, HBV-DNA viral yükü düşük düzeyde olan ve ALT düzeyi yüksek hastalarda tercih edilecek bir tedavi seçeneğidir.

2.12.2.2 Nükleozid Analogları

2.12.2.2.1 Lamivudin

HIV tedavisinde 1995 yılında, Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde de 1998 yılında FDA onayı almış, bir nükleozid (Sitozin) analogu olan lamivudin, intraselüler hepatosit kinazlar tarafından fosforillenerek, HBV polimerazın substratları ile yarışa girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylelikle de viral replikasyonu durdurmaktadır (172).

HBeAg pozitif hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu, tedavi alan grupta %16-20 oranında izlenirken, kontrol grubunda (placebo grubu) bu oran %4-6 olarak izlenmiştir. Aynı zamanda tedavi gören hastaların %49-54 oranında HBV-DNA düşüşü, ALT normalizasyonu ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme izlenmiştir (173,174).

HBeAg negatif hastalarda lamivudin tedavisinin yaklaşık olarak %70 oranında HBV-DNA'yı baskıladığı ve %75 oranında da serum ALT düzeyini normal seviyeye düşürdüğü saptanmıştır (175). Fakat tedavi kesilmesi sonrasında terapötik etkinin ortadan kalktığı ve yüksek oranda relaps geliştiği saptanması nedeniyle, tedavinin 1 yıla uzatılması önerilmektedir (176).

Kronik HBV enfeksiyonunda, Lamivudin 100 mg/gün dozunda kullanılmakta ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (177) (Tablo 4).

Kreatinin Klirensi (ml/ dk)	Önerilen doz
≥ 50	100 mg / gün
30-49	İlk yükleme dozu 100 mg , idame 50 mg /gün
15-29	İlk yükleme dozu 100 mg , idame 25 mg /gün
5-14	35 mg yükleme dozu, idame 15 mg /gün
< 5 veya hemodiyaliz	35 mg yükleme dozu, idame 10 mg/gün

Tablo-4 - Lamivudin tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları (175)

Şekil-14’de görüldüğü gibi; kreatinin klirensine göre kronik böbrek hastalığı olanlarda, lamivudin dozları düzenlenmiştir. Kreatinin klirensi 50 ve üzerinde olan hastalarda 100 mg /gün, 30-49 arasında olanlarda 100 mg yükleme dozu sonrasında 50 mg /gün idame dozunda devam edilmesi, 15-29 arasında olanlarda 100 mg yükleme dozu sonrasında 25 mg/gün idame dozu, 5-14 arasında olanlarda 35 mg yükleme dozu sonrasında 15 mg/gün idame dozu ve <5 düzeyinin altında seyreden grupta da 35 mg/gün yükleme dozu sonrasında 10 mg/gün idame dozunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (175).

Lamivudin kompanze ve dekompanze sirozlu hastalarda, gebeliğin son trimestrinde, karaciğer transplantasyonlu hastalarda ve kemoterapi alan hastalarda önleyici-koruyucu tedavide tercih edilen bir ilaçtır (34). Diğer nükleotid analogları ile karşılaştırıldığında maliyetinin düşük olması, dekompanze sirozu olan hastalarda kullanılabilmesi, HBV-DNA düzeyinde hızlı progresif düşüş sağlaması ve yan etki profili açısından iyi tolere edilebilir bir ajan olması açısından avantaj sağlamaktadır. Nadir vakalarda hepatosteatoz gelişimi, pankreatit ve laktik asidoz gibi tablolara yol açtığı bilinmektedir (34,173). Uzun süreli kullanımlarda dirençli mutantların ortaya çıkması, tedavi etkinliğini azaltması lamivudin kullanımını sınırlamış ve yeni antiviral ajanların gündeme gelmesine neden olmuştur.

1 yıl sonunda lamivudin monoterapisi alan hastalarda genotipik rezistans gelişimi oranı %14-32 arasında seyretmekte ve 5 yıl lamivudin monoterapisi alan hastalarda da direnç gelişim oranı %70 düzeylerine ulaşmaktadır (178). Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar genellikle revers transkriptaz proteininin C bölgesinde yer alan YMDD motifinde meydana gelmektedir. Bunlar revers transkriptazın 204. pozisyonundaki aa’ın metiyoninden valine dönüştüğü bir değişikliği ifade eden M204V yada M204I mutasyonlarıdır (179).

Tedavi öncesinde HBV-DNA düzeylerinin yüksek seyretmesi, uzun süreli monoterapi ile tedavi süreci ve tedavi altındayken de HBV-DNA $>10^3$ -4 kopya/ml olması lamivudin direnç gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir. Lamivudin rezistansına yönelik yapılan bir çalışmada; HBV-DNA 1000 kopya/ml altında olan hastaların %13'de, 1000 kopya/ml üzerinde olan hastaların %63'de, ortalama 29 haftalık lamivudin monoterapisi sonrasında genotipik direnç gözlemlenmiştir (180-182). Tedavinin 1. yılından itibaren HBV-DNA ve ALT düzeyleri 3-6 aylık aralıklarla değerlendirilmesi sonucunda genotipik direnç gelişimi erken dönemde saptanabilir ve ikinci bir nükleotid analogu eklenerek, klinik alevlenmenin önüne geçilebilir (183,184). Lamivudin monoterapisine dirençli olgularda yeni antiviral ajanlardan adefovir ve tenofovir tedavisi tercih edilmektedir.

2.12.2.2.2 Adefovir Dipivoksil

Adefovir dipivoksil, adenosin monofosfatın bir nükleotid analogu olup, revers transkriptaz ve DNA polimeraz enzim aktivitesini inhibe ederek, DNA zincir sentezini durdurarak, etkisini gösterir (185,186). Oral yararlanımı daha yüksek olup adefovir için ön-ilaç olarak hareket eden, barsaklarda aktif metaboliti adefovir'e dönüşerek etki gösteren, bir nükleotid analogudur. Adefovir, wild tip ve lamivudin-entekavir dirençli mutant HBV suşlarına karşı etkilidir (175). Dirençli suşlarda etki mekanizmasının, natural killer hücrelerin aktivasyonu ve interferonun indüksiyonunu sağlama yoluyla olduğu düşünülmektedir.

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda yapılan 2 uluslararası, placebo kontrollü çalışmada; 48 hafta süre ile günde 10 mg dozda uygulanan adefovir'in HBV-DNA'yı baskıladığı (<400 kopya/ml), placeboya kıyasla ALT normalizasyonunu %48 oranında, HBeAg serokonversiyonunu %12 oranında sağladığı ve Knodell sınıflamasındaki histolojik inflamatuvar skorda %53 oranında iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır (187,188).

10 mg dozda adefovir monoterapisi alan grubun 5 yıllık izleminde HBV-DNA baskılanmasının, ALT normalizasyonunun ve histolojik iyileşmenin artış göstermekte olduğu ve hastaların %65-80'de kalıcı olduğu gösterilmiştir. Kompanze HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalar ile yapılan placebo kontrollü çalışmada; 48 hafta boyunca günlük 10 mg dozda adefovir monoterapisi alan hasta grubunda histolojik iyileşme %77, placebo grubunda %33 oranında, HBV-DNA süpresyonu %51 ve ALT normalizasyonu %72 oranında izlenmiştir. Adefovir tedavisi alan grupta yanıt anlamlı olarak yüksek iken, yan etki profili açısından placebo ile belirgin bir fark gözlenmemiştir (188).

Adefovir dipivoxil karaciğer transplantasyonu olan, HIV pozitif ve lamivudin rezistansı gelişmiş hastalarda kontrollü çalışmalarda etkin bulunan ve aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur (188). Adefovire direncin diğer ajanlardan daha az görülmesinin sebepleri arasında yapısında bulunan doğal sübstrata çok benzer özellik gösteren, bileşik bir nükleozid değil de fosfor atomu içeren bir nükleotid yapısında olması sayılabilir (189,190). Yapılan randomize kontrollü çalışmaların 5 yıllık takibini değerlendirdiğimizde, bu süre zarfında adefovir rezistansının yıllara dağılımında her geçen yılda sırayla %3, %11, %18 ve %29'a yükselme gözlemlenmiştir (189,190). Adefovir rezistansı gözlemlenen vakalarda saptanan mutasyonlar rtN236T ve rtA181V'dir.

Monoterapi sırasında gelişebilecek rezistansı minimum seviyeye indirmek ve HBeAg pozitif, HIV pozitif, dekompanze karaciğer sirozu gelişmiş, karaciğer transplantasyonu yapılmış yoğun immünosüpresyon altında olan hasta gruplarında, adefovir tedavisinin lamivudin ile kombine tedavi olarak düzenlenmesi önerilmektedir. Çalışmalar lamivudin ile adefovir kombine tedavi alan hasta gruplarında adefovir ilaç direncinin daha az izlendiğini kanıtlamaktadır (191-195).

Dekompanze karaciğer hastalarında, karaciğer transplantasyonu yapılmış multipl nefrotoksik immünosüpresif ajan kullanan grupta ve HIV tedavisinde uygulanan yüksek dozlarda (30 mg), renal toksisite bildirilmiştir. Kronik böbrek hastalığında, renal doz düzenlemesi kreatinin klirensine göre yapılmaktadır (şekil 15) .

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Önerilen doz
≥ 50	10 mg /gün
20-49	10 mg gün aşırı
10-19	10 mg (3 güne 1)
Hemodiyaliz hastaları	Diyalizi takiben 10 mg haftada 1 gün

Tablo – 5: Adefovir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları (175)

Kreatinin klirensi 20-49 ml/dk arasında seyreden kronik böbrek hastalığı olan grupta günde 10 mg, 10-19 ml/dk arasında 3 günde bir 10 mg, son dönem böbrek yetmezliği olan hasta gruplarına da haftada bir gün 10 mg önerilmektedir (196). Adefovir, HBeAg pozitif, prekor mutant hastalarda lamivudin ve entekavire dirençli olgularda histolojik iyileşmeyi, HBV-DNA süpresyonunu sağlayan etkin bir tedavi ajanı olmasının yanında tedavi sırasında daha az direnç gelişimi gözlenmesi bakımından iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Adefovir tedavisi altındaki hastaların %25’inde suboptimal yanıt alınması, yüksek dozlarında nefrotoksisite gelişimi ve ilaç kesildiğinde yüksek oranda hepatit reaktivasyonu geliştiğini gösteren çalışmaların varlığı nedeni ile tedavi süresi hakkında net bir veri sağlanamaması, ilacın kullanımını sınırlamakta ve uzamış tedaviye ikincil olarak gelişen yan etkilerin (ciddi hepatosteatoz, laktik asidoz) ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır (197-200).

2.12.2.2.3 Entekavir

Entekavir, 2005 yılında FDA tarafından onaylanan, HBV-DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek, etki gösteren bir deoksiguanin nükleozid analogudur. HBV replikasyonunu 3 adımda inhibe eder; HBV polimerazı priming safhasında, revers transkripsiyon ve HBV-DNA sentez aşamasını inhibe ederek etki gösterir.

HBeAg pozitif hastalarda, HBV-DNA baskılanması 7 log 10 kopya/ml düzeyinde sağlarken, HBeAg negatif hasta grubunda 5,2 log 10 kopya/ml düzeyinde süpresyon izlenmiştir. Lamivudin ve adefovire göre daha potent bir ajandır. Önerilen oral dozu 0,5 mg/gün olmakla beraber lamivudin dirençli vakalarda, 1 mg/gün dozu daha etkin

bulunmuştur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda HBeAg pozitif hastalarda, 48 hafta boyunca uygulanan entekavir tedavisinin, lamivudin monoterapisi ile kıyaslandığında, histolojik (%72), virolojik (%67 oranında HBV-DNA negatifleşmesi) ve biyokimyasal (%68 oranında ALT normalizasyonu) özelliklerde iyileşme oranları belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (201, 202).

Entekavir tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda 1.yılda HBeAg serokonversiyonu %21 oranında görülmekte ve 48 hafta sonunda tedavisi kesilen hasta grubunda %70 oranında HBeAg negatif kalmaktadır. HBeAg negatif tedavi altındaki hastalarda histolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıt HBeAg pozitif grup ile benzerdir fakat hastaların büyük çoğunluğunda 1 yıldan sonra tedavi kesilmesini takiben relaps gelişmekte olduğu bildirilmiştir.

Entekavir, 24 haftalık süre zarfında HBV-DNA düzeyini en fazla ve en etkin düşüren ajanların başında gelmektedir (203).

Nükleozid naif hastalarda entekavir direnci 1 yıllık süre içinde gelişmemiş ancak 5 yılın sonunda hastaların %1,2'sinde rezistans geliştiği bildirilmiştir. Ancak lamivudin dirençli grupta genotipik entekavir direnci 1. yılda % 7, 2.yılın sonunda %16 ve 5 yıl sonunda direnç oranı %51 olarak saptanmıştır (204, 136).

Entekavir' in nefrotoksisite yapabildiği bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığında kreatinin klirensine göre renal doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (Tablo 16) .

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Önerilen doz
Nükleozid naif	
≥ 50	0,5 mg/ gün
30-49	0,25 mg/gün veya 0,5 mg 48 saatte 1
10-29	0,15 mg/gün veya 0,5 mg 72 saatte 1
<10 veya hemodiyaliz	0,05 mg /gün veya 0,5 mg haftada 1

Tablo-6 - Entekavir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları (175).

2.12.2.2.4 Tenofovir Disoproksil Fumarat

Tenofovir disoproksil fumarate, yapıcı adefovire benzeyen, ilk olarak HIV enfeksiyonu tedavisinde lisans alan bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörüdür (205) . 2008 yılında kronik hepatit B tedavisi için onay alan Tenofovir, adefovirden daha potent ve lamivudine dirençli suşlarda etkili bir ajan olarak gösterilmiştir (206).

HBeAg pozitif kronik HBV'li hastalarda yapılan çalışmalarda, 48 haftalık tenofovir monoterapisi ile adefovir monoterapisi karşılaştırıldığında; virolojik (%76'ya %13 oranında saptanamayacak düzeyde HBV DNA), biyokimyasal (%74'e %68 ALT normalizasyonu), HBsAg kaybı, benzer histolojik cevap oranları (%74'e %68) ve HBeAg serokonversiyonu (%21'e %18) olarak izlenmiştir (207).

HBeAg negatif olan hasta grubunda yapılan tenofovir ve adefovir monoterapilerinin karşılaştırılmasında; HBV-DNA baskılanması %93'e %63 oranında saptanırken, biyokimyasal ve histolojik yanıt benzer nitelikte bulunmuştur.

Tenofovir, lamivudine dirençli olgularda ve adefovire yanıt yetersizliği gelişen vakalarda alternatif olabilecek iyi bir tedavi seçeneğidir (208). Kronik hepatit B tedavisinde tenofovirin devam etmekte olan faz III çalışmalarında 3 yıllık izlemde tenofovir rezistansı saptanmamıştır (208).

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Önerilen doz
Tenofovir	
≥ 50	300 mg /gün
30-49	300 mg 48 saatte 1
10-29	300 mg 72-96 saatte 1
< 10 hemodiyaliz	300 mg haftada 1 veya total 12 saatlik hemodiyaliz sonrası

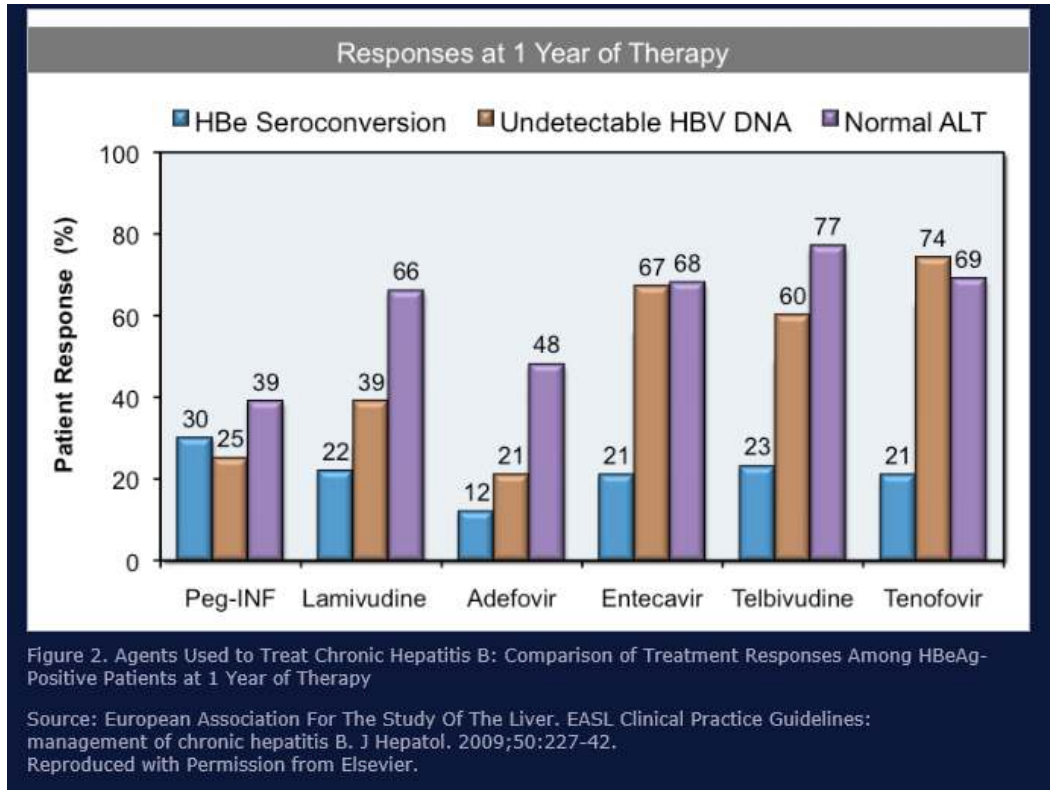
Tablo-7 - Tenofovir tedavisinde kreatinin klirensine göre önerilen doz uygulamaları (175)

2.12.2.2.5 Telbivudin (L-Deoksihimidin)

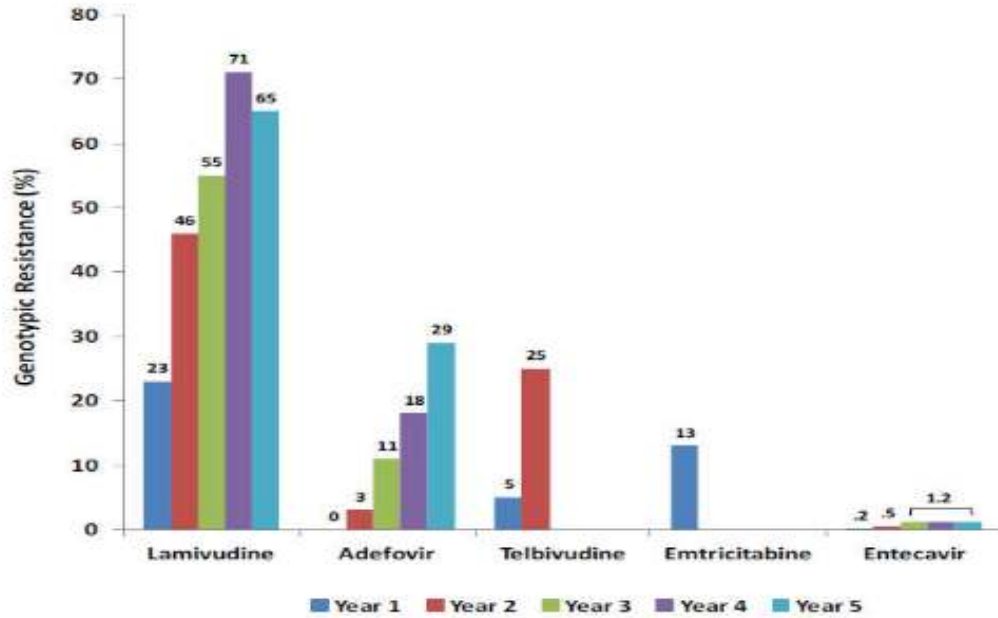
Telbivudin, lamivudinin aksine DNA'nın strand'ına etki ederek, etkinliğini gösteren bir sitozin nükleotid analogudur. İlacın etkinliğini lamivudin ile kıyaslayarak ortaya koyan faz III GLOBE çalışmasında; telbivudine primer yanıtsızlık lamivudin tedavisinden daha az görülmüştür. Telbivudin tedavisinin etkinliğine yönelik daha fazla deneyime ihtiyaç duyulmaktadır (141).

2.12.2.2.6 Emtrisitabin (FTC)

HIV tedavisi için onay alan emtrisitabin, kronik HBV'li hastalarda, faz III çalışmada, günlük 200 mg dozunda kullanımı sonrasında, viral baskılanma ve histolojik iyileşme açısından Lamivudin ve adefovir etkinliğine dair 1 yılda elde edilen verilerle benzer sonuçlar ortaya konulmuştur (144) .



Şekil – 13: HBeAg + kronik hepatit B’nin tek ajanla tedavisinin bir yıllık sonuçları: HBeAg seroconvertasyonu, PCR ile HBV DNA’nın saptanamaması, ALT’nin normal aralığına düşmesi (tedavi öncesi eleve olanlar arasında) (129)



Şekil – 14: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan 5 ilacın genotipik direnç oranları (129).

Kronik hepatit B tedavisinde ülkemizde nükleozid analoglarının, HBV-DNA'yı etkin baskılama, HBeAg serokonversiyonu ve ALT normalizasyonu sağlama konusunda etkin ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Ancak nükleozid analoglarından lamivudine direnç gelişimi tedavide önemli bir sorun oluşturmaktadır. Lamivudin rezistansı gelişimi açısından ve alternatif tedavilerin etkinliği açısından araştırmalar yürütülmektedir. Bu çalışmaların verilerine dayanarak, bazı nükleotid analoglarının kombine kullanımının son dönem karaciğer yetmezliğine gidişi yavaşlattığı saptanmıştır.

2.13 KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, ilk kez Erlich tarafından 1883 yılında yapıldıktan sonra giderek artan sıklıkta kullanılan ve halen gelişmiş seroloji ve görüntüleme yöntemlerine rağmen karaciğer hastalıklarının tanısında altın standart olma özelliğini koruyan bir yöntemdir (205).

Karaciğer biyopsi endikasyonları arasında; sebebi bilinmeyen akut hepatit, sebebi bilinmeyen karaciğer fonksiyon testlerinde altı aydan uzun süreli yükseklik, hepatit B, C, D seyrinde özel endikasyonlar, alkole bağlı karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer hastalığında steatohepatitis şüphesi, hemakromatozis-Wilson-otoimmün karaciğer hastalıkları, sebebi bilinmeyen portal hipertansiyon ve hepatosplenomegali, karaciğer fokal ve kitle lezyonlarının ayırıcı tanısı, trans rejeksiyonunun değerlendirilmesi yer almaktadır (206).

Kronik viral hepatitlerin değerlendirmesinde; karaciğer biyopsisi klinik tanının histolojik olarak verifikasyonu, nekroinflamasyon ve fibrozis derecesinin belirlenmesi, eşlik eden diğer patolojilerin değerlendirilmesi ve tedaviye cevap derecesinin saptanmasında rol oynamaktadır. 1981 yılında ilk kez Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, viral hepatitleri etyolojik etkeni göz önüne alıp histolojik bulguları histolojik aktivite indeksi denilen ve dört bileşenden oluşan, histopatolojik değişikliklerin şiddetine göre puanlar vererek sınıflandırmıştır (146). Yıllar içinde orjinal Knodell sınıflamasına çeşitli değişiklikler yapılmış ve farklı sınıflamalar ortaya çıkmıştır. Scheuer, METAVİR ve Ishak sınıflamalarında yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır. Bu farklı sınıflamaların hedeflediği; kronik viral hepatitler de dahil, tüm hepatitler için, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis düzeyinin belirlenmesinde objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanılabilir, sayısal değerler vermektir.

Evre, fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlaması nedeniyle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2, oluşan fibrozis karaciğer parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venleri portal alanlara veya santral venleri birbirlerine bağlar tarzda köprüler oluşturuyor ise evre 3, siroz gelişmiş ise evre 4 olarak değerlendirilir. Diğer sınıflamalardan farklı Ishak ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir (148-150). Histolojik aktivite (grade) bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın

varlığı ve şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, sınırlayıcı membran hasarının varlığı ve şiddetini göstermektedir.

Karaciğerde meydana gelen hasarı tanımlamak üzere kullanılan derece ile virüsün neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. Her bir parametre için verilen skor toplanarak, o sınıflama için, total histolojik aktivite indeksi elde edilir. Derece ve evrenin ayrı ayrı belirtilmesi önemlidir; aktivite indeksi iyileşirken kronisite indeksi kötüye gidebilir. Bunun ayrımını sağlayabilmek adına özellikle Modifiye Knodell/İshak skoru kullanılmaktadır (207).

Tablo – 8: Modifiye Knodell Sınıflaması (ISHAK)(208)

Modifiye histolojik aktivite indeksi değerlendirilmesi ; Nekroinflatuar skorlar	SKOR
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti “ piecemeal nekroz”	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif /Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt yada septaların %50’den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt veya septaların %50’den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	3
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	4
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	5
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	6
Panasiner veya multiasiner nekroz	7
C. Fokal “spotty” litik nekroz, apopitozis, fokal inflamasyon	
Yok	1
1 veya daha fazla odak (x100’lük her büyütmede)	2
2-4 odak (x100’lük her büyütmede)	3
5-10 odak (x100’lük her büyütmede)	4
10’den fazla odak (x100’lük her büyütmede)	5
D. Fibrozis	
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa oluşumuna bakılmaksızın	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-santral (P-S) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-S) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.14 RENAL TRANSPLANTASYON ve HEPATİT B VİRUSU

Son yıllarda immünosüpresif tedavide, enfeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en fazla tercih edilen ve en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Renal transplantasyon canlı veya kadavra vericiden yapılabilir. Yapılan çalışmalarda canlı donörde 1 yıllık greft sağkalımı %70-95 ve kadavra donörde %50-80 olarak saptanmıştır (209).

1954 yılında yapılan ilk başarılı renal transplantasyon operasyonundan bu yana, renal transplante hastaların bakımı ve takibi önem kazanmıştır. Nakil öncesindeki hemodiyaliz sürecinde bulaş riski arttığından, Hepatit B virüs enfeksiyonu renal transplante hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (210-212).

HBV'nin hasta ve greft sağkalımı üzerine olan etkilerini araştırmaya yönelik yapılan sayısız çalışma olmasına rağmen, karaciğer hasarına neden olan faktörler ve patogenezi net anlaşılamamıştır. Son yıllarda HBV'nin virolojik yapısının daha iyi anlaşılması, yeni geliştirilen anti-viral ajanlarda ilerleme kaydedilmesi HBV'nin renal transplante hastalarda uzun vadede hasta ve greft sağkalımına olan etkilerini gözlemlemeye olanak sağlamaktadır (213, 214).

Renal transplante hastalarda HBsAg pozitif prevalans oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber, anti-viral ajanlarla geliştirilen tedavi rejimleriyle bu oran gittikçe azalmaktadır. Mathurin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; HBsAg prevalansı 1982 yılı öncesinde %24.2 iken, 1982 sonrasında bu oran %9.1 düzeyine gerilediği saptanmıştır (212). Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da HBV enfeksiyonu prevalansında 1994 yılı öncesinde %6.2 iken, bu oran 2006 yılında %2.3'e gerilediği yönünde veri elde edilmiştir (215).

Tablo – 9: Renal transplante hastalarda HBsAg pozitivitesi sıklığı (215) (EASL 2009)

YAZARLAR	HBsAg oranı % (n)	Referans yılı	Ülke
Hu et al	20.9 (14/67)	1994	Taiwan (China)
Mathurin et al	15.3 (128/834)	1999	France
Lee et al	12.9 (62/477)	2001	Taiwan (China)
Chan et al	13.2 (67/509)	2002	Hong kong (China)
Morales et al	2.2 (76/3365)	2004	Spain
Aroldi et al	14.2 (77/541)	2005	Italy
Santos et al	3 (37/1224)	2009	Portugal
Tsai et al	9.2 (51/554)	2009	Taiwan (China)

Renal transplante hasta popülasyonunda; terapötik immünosüpresyon HBV'ye karşı konakçının immün cevabını etkilemesi nedeniyle, birçok merkez çalışmalar ışığında pre ve post-transplantasyon döneminde karaciğer biyopsisi yapılmasını savunmaktadır. Anti-viral ajanların kullanıma girmesi, immünosüpresif tedavi protokolleri nedeniyle renal transplante hastalarda HBV progresyonunu saptamada klinisyenler zorlanmaktadır. Bununla ilgili yürütülen çalışmalardan en önemlilerinden biri; Fornairon ve arkadaşları, 1996 yılında 151 HBsAg pozitif böbrek transplantasyonlu hastayı, transplantasyon sonrası ortalama 125 ay süreyle izlem yaptıkları çalışmadır.

Ulaşılan sonuçlar özetlenecek olursa; böbrek transplantasyonlu hastalarda HBsAg, HBeAg, HBV-DNA'nın yıllık spontan kaybolma oranları %0, 1, %3, %3 iken bu oranlar normal popülasyonda sırası ile %0.5, %5-10, %7'dir. HBV reaktivasyonu, böbrek transplantasyonlu hastalarda %30 oranda bulunurken, genel popülasyonda bu oran %5'dir. Transplantasyon başında yapılan karaciğer biyopsileri 66 ay sonra yapılan karaciğer biyopsileri ile karşılaştırıldığında normal, kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve siroz oranları başlangıçta %39, %27, %25, %0 iken, 66 ay sonra sırasıyla %6, %18, %42 ve %28 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki HBsAg pozitif transplantasyonlu hastalar ile transplantasyon yapılmış ancak HBsAg-negatif hastaların 125 aylık izleminde hasta sağkalım oranları arasında anlamlı fark olmadığı ancak HCV (hepatit C virüsü) varlığının sinerjistik etki ile karaciğer histopatolojisini kötüleştirmekte olduğu (sirozlu hastaların %62.5'i HBV+ HCV pozitif olgular), karaciğer hastalığına bağlı ölümün HBV-pozitif hastalarda ana ölüm nedeni olduğu (41 ölümden 15'i (%36.6) karaciğer hastalığına bağlı) tespit edilmiştir (216). Yine Fornairon'un çalışmasına benzer bir çalışmada; Mathurin ve arkadaşları retrospektif olarak 834 böbrek transplantasyonu yapılmış hastayı viral belirleyicilerine göre gruplara ayırıp 10 yıllık izlem sonuçlarını değerlendirmişlerdir (212). On yıllık sağkalım, pretransplant siroz tanısı alanlarda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Fornairon'un çalışmasında izlemde pozitif veya negatif olgularda sağkalımlar arasında fark olmaması bu çalışmada ileri dönem karaciğer hastalarının, sirozluların transplantasyona alınmaması ile açıklanabilir. Halbuki Mathurin'in çalışmasında kompanze sirozlu olguların transplantasyona alındığı görülmüştür.

Blanpain ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da; HBV tedavisi almış (HBsAg negatif, anti-HBs ve anti-HBc pozitif) ve kür sağlanmış 2 renal transplante hastanın birinde transplantasyon sonrası yedinci ayda, diğerinde de trans sonrası üçüncü yılda HBV reaktivasyonu geliştiği gösterilmiştir (217). Çalışmalar sonunda kabul edilen görüş teröpatik immünosüpresyonun viral replikasyonu arttırdığı, karaciğer histopatolojisini olumsuz etkilediği yönündedir. HBV genomunun glukokortikoid yanıtı bir bölge içermesi ve aktive edildiğinde HBV transkripsiyonunun artması bu görüşü desteklemektedir. Prednizolon ile intraselüler DNA ve RNA düzeylerinin yaklaşık iki kat, Azatiyopürin ile dört kat arttığı gösterilmiştir.

HBV pozitif renal transplante hastalarda karşılaşılan problemlerden biri de anti-viral tedavi yaklaşımlarındaki algoritma eksikliğidir. Primer olarak, anti-viral tedavi

zamanlaması önem taşımaktadır. Buna yönelik olarak peri-transplantasyon döneminde HBV reaktivasyonunu önlemek amaçlı önleyici tedavi stratejileri gibi yaklaşım mevcuttur.

Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pre-emptif lamivudin tedavisinin, HBV pozitif renal transplante hastalarda, sağkalıma olumlu yönde katkı sağladığı saptanmıştır (218). Diğer araştırmalara konu olan durum ise; anti-viral tedavi süresinin belirlenmesidir.

Anti-viral tedavinin özellikle lamivudinin uzun süreli tedavi ajanı olarak kullanılması sonrasında ilaç direnci sorunu ile karşı karşıya kalınmıştır. Bir çalışmada; 1 yıllık lamivudin ile anti-viral tedavi sonrasında 14 hastanın üçünde (%21) ve 2 yıllık tedavi sonrasında da 14 hastanın 8'inde (%57) lamivudin direnci gözlemlenmiştir (219). Lamivudinin kesilmesi sonrasında relaps riski yüksek izlenmesi nedeniyle, tedavinin bırakılmaması ve yeni geliştirilecek ajanlarla desteklenmesi önerilmektedir. Rostaing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; lamivudin terapisi alan dört hastanın 6 aylık tedavi sonrasında, anti-viral tedavisi durdurulmasıyla bunu takip eden haftalarda biyokimyasal ve virolojik relaps meydana geldiği gözlemlenmiştir (220).

2012 yılında yayımlanan EASL kılavuzunda; HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavi yaklaşımı açısından üç kriterin özellikle baz alındığı (serum HBV-DNA, ALT, karaciğer hastalığının ciddiyeti) belirtilmiştir. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hasta gruplarına, HBV-DNA seviyesi >2000 IU/ml, normalin üst sınırında serum ALT düzeyi ve karaciğer biyopsisi ile karaciğer hastalığının orta ve şiddetli nekro-inflamasyon evresinde olması durumunda, anti-viral tedavi başlanması önerilmektedir. HBV-DNA ve histolojik olarak saptanmış şiddetli nekroinflamasyon içeren, karaciğer hastalığı kriterini karşılayan hasta grubunda ALT düzeyi normal sınırdan seyretmesine rağmen tedavi başlanması gerekli görülmektedir. Karaciğer biyopsi endikasyonu ve anti-viral tedavi tercihi, hasta gruplarına göre değişiklik göstermektedir. İmmün toleran hasta grubunda; 30 yaş altındaki, serum ALT düzeyi normal sınırlarda seyreden, karaciğer hastalığına dair herhangi bir bulgu olmayan, aile öyküsü olmayan hepatosellüler karsinom ve siroz açısından ve yüksek HBV-DNA titresine sahip HBeAg pozitif hastalarda, karaciğer biyopsisi veya anti-viral tedavi başlanmasına gerek görülmemektedir. Bir diğer hasta grubu olan normal ALT düzeyi (her 3 ayda 1 ALT kontrolü en az 1 yıl boyunca) saptanan, HBV-DNA titresini > 2000 IU/ml'den fazla fakat < 20,000 IU/ml'den düşük olan, karaciğer hastalığına dair herhangi bir bulgu olmayan HBeAg negatif popülasyonda; hemen karaciğer biyopsisi yapılmasına veya anti-viral tedavi başlanmasına gerek görülmediği belirtilmiştir. Fakat bu hasta grubunda, en az 3 yıl boyunca her 3 ayda 1 ALT ve her 6-12 ayda 1 HBV-DNA titresinin kontrolü zorunlu kılınmıştır. 3 yıl sonrasında, hayat boyu inaktif kronik HBV taşıyıcısı olarak takip edilebilmektedirler.

Kompanze sirozu olan ve saptanabilir düzeyde HBV-DNA titresine sahip olan hastalarda, ALT düzeyi normal sınırlarda olsa dahi, anti-viral tedavi başlanması düşünülmelidir.

Saptanabilir düzeyde HBV-DNA titresine sahip, dekompanze siroz nedeniyle takip edilen hastalara acil nükleozid analogları ile anti-viral tedavi başlanmalıdır. Anti-viral tedavi başlanmasına rağmen, ilerlemiş karaciğer hastalığı varlığında hastalığın ilerleyisi durdurulamamaktadır ve bu tip hasta grubunda karaciğer nakli eş zamanlı olarak düşünülmelidir (155).

2.14.1 Transplantasyonda Kullanılan İmmünosüpresif İlaçlar

Akut rejeksiyonu önlemek amacıyla transplantasyonlu hastalar böbrekleri çalıştığı sürece immünosüpresif tedavi almak zorundadır. İmmünosüpresif tedavi, bir yandan rejeksiyonu önlemeyi amaçlarken, diğer yandan da enfeksiyonlara (CMV, HBV reaktivasyonu) ve maligniteye eğilim yaratması (özellikle kaposi sarkomu) gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle kullanılan ilaçların özelliklerinin ve yan etki potansiyellerinin iyi bilinmesi gerekir. Günümüzde sıklıkla birden çok ilaçla immünosüpresif tedavi yapılmaktadır. Bu yaklaşımın amacı hem etkinliği arttırmak, hem de yan etkileri en az düzeye indirmektir.

2.14.1.1 Kortikosteroidler

Konvansiyonel immünosüpresif rejimlerde azatiyopürin ile uzun süreler başarılı kullanılmış olan ilaçlardır. Oldukça fazla olan yan etkileri nedeniyle düşük doz kullanımları ya da terkedilmeleri yönünde birçok çalışma yürütülmesine karşın, halen birçok merkez tarafından vazgeçilmez ajanlar olarak görülmekte ve kullanılmaktadır. Özellikle post-transplant diyabet mellit, aseptik kemik nekrozu ve katarakt gibi önemli morbiditelere yol açması nedeniyle zorunlu olarak, bazı hastalarda kesilmesi gerekmektedir. Bunun yanında en sık görülen rejeksiyon tipi olan akut hücresel rejeksiyonun geri çevrilmesi için halen ilk tercih edilen ilaçtır. Bu amaçla çok yüksek dozlarda (3 gün üst üste 500-1000 mg/gün gibi) kullanılması gerekir.

2.14.1.2 Azatiyopürin

Bir antimetabolit olan bu ilaç uzun yıllar başarı ile kullanıldıktan sonra, siklosporinin kullanıma girmesi ile yardımcı ilaç konumuna düşmüş, mikofenolat mofetilin kullanıma girmesi ve etkinliğinin belirlenmesi ile de birçok merkez tarafından daha da az kullanılır hale gelmiştir. Önemli yan etkisi miyelosüpresyondur. Bunun yanında hepatit, alopesi gibi yan etkileri de görülebilir. Allopürinle birlikte kullanılmamalıdır. Aralarındaki ciddi etkileşim nedeniyle ağır miyelosüpresyon gözlenebilir.

2.14.1.3 Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus bu grubun ilaçlarıdır ve günümüzde birçok merkezde akut rejeksiyon profilaksisinin temel ilaçları olarak kullanılmaktadır. T hücre aktivasyonunun en önemli sitokini olan interlökin-2 (IL-2) oluşumunu engelleyerek, etkili olmaktadır. İki kalsinörin inhibitörü arasında immünosüpresif etkinlik açısından birbirine benzer özellikler olup, yan etkileri açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır.

Diabetes mellitus ve nörolojik bozukluklar (nöbet, tremor, nadiren lökoensefalopati) takrolimus alanlarda, gingival hipertrofi ve hipertrikoz gibi kozmetik sorunlar ise siklosporin alanlarda daha sık gözlenmektedir. Uzun dönemde her iki ilacın da yan etkisi nefrotoksisitedir. Takrolimus, ayrıca gelişmiş olan akut rejeksiyon ataklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Her iki ilacın kullanımında da bireysel değişiklikler nedeniyle toksisite gelişmemesi amacıyla, serumdaki düzeylerinin belli aralıklarla izlenmesi gereklidir. Son senelerde transplante böbrek biyopsisi ile yapılan çalışmalar sonrasında uzun dönem greft disfonksiyonlarından bu ilaçların toksisiteleri sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Bu nedenle, uzun dönemde terkedilmeleri yada doz azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Tablo-10 : Siklosporin tedavisi sırasında gözlemlenen yan etkiler

Nefrotoksisite	Squamöz hücreli karsinom gelişimi (dudak)
Hepatotoksisite	Ginjival hiperplazi
Diyabet (takrolimusda daha sık)	Nörotoksisite
Epilepsi	Hirşutizm
Hipertansiyon	Plazmositom gelişimi

2008 yılında, 231 takrolimus ve 217 siklosporin alan renal transplante hastanın karşılaştırıldığı çalışmada; 36. ayda, greft sağkalımı takrolimus alan grupta %88.0, siklosporin alan grupta ise %86.9 oranında, hasta sağkalımları açısından da bakıldığında sıra ile %96.6 ve %96.7 olarak saptanmıştır. Tahmini total sağkalım oranları ki-kare testi ile değerlendirildiğinde; %71.4 oranı ile takrolimus alan grupta, siklosporin alan gruba göre (%55.4) daha yüksek sağkalım oranı izlendiği tesbit edilmiştir (221).

Siklosporin –A membran transport proteinleri (çoklu ilaç rezistansı oluşturan ve çoklu ilaç rezistansı ile ilgili protein ailesini) inhibe etmektedir. Hepatit C’nin replikasyonunu siklofilin üzerinden engellediği bilinmektedir. Aynı zamanda HBV’nin hepatosit içine girişini siklofilinden bağımsız bir mekanizma kullanarak, inhibe ettiği 2014 yılında yapılan bir çalışmada doğrulanmıştır (222).

2.14.1.4 Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MFA) bir ön ilaç şeklidir ve özellikle T ve B lenfositlerdeki inozin-5’-monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek, guanozin nükleotidlerin sentezini ve miktarını azaltmaktadır (223). Antiproliferatif etkisi nedeniyle kronik rejeksiyon olgularında da kullanılabileceği belirtilmektedir. MMF, hem T hem de B lenfosit proliferasyonunu süprese etmekte ve renal allograftların akut ve kronik rejeksiyonunu önlemede başarıyla kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitörlerinin tersine MMF nefrotoksik değildir (224-226).

2.14.1.5 Biyolojik İmmünosüpresif Ajanlar

2.14.1.5.1 Monoklonal ve Poliklonal Antikorlar (ALG, ATG, OKT3)

ALG ve ATG genellikle at veya tavşandan elde edilen oldukça güçlü immünosüpresif ilaçlardır. İndüksiyon ya da akut rejeksiyon tedavilerinde kullanılırlar. Bazı allerjik reaksiyonlara yol açmaları, oldukça güçlü mielosüpresyon yapıcı etkileri nedeniyle hastanelerde dikkatli monitörizasyonla kullanılması gereken ilaçlardır. İlerleyen dönemlerde bu ajanları kullanan hastaların, önemli enfeksiyon ve malignite gelişim riski nedeniyle dikkatli izlenmeleri gerekir.

2.14.1.6 Proliferasyon Sinyal İnhibitörleri

2.14.16.1 Sirolimus (Rapamisin) ve Everolimus

Sirolimus (rapamisin), FDA tarafından onaylanmış yeni nesil immünsüpresandır. Suren Sehgal tarafından keşfedilen, Streptomyces hygroscopicus adındaki mantardan elde edilen bir makrolid grubu antibiyotiktir. İlk başlarda potent anti-kandidal etkisi nedeniyle mantar enfeksiyonlarında kullanılan ajanın çalışmalar ışığında anti-tümör ve immünosüpresif etkinliği de olduğu ortaya konulmuştur. mTOR'a bağlanarak, T hücre aktivasyonunu sinyal 3 iletimini bloke ederek, etkili olurlar. Sirolimus aynı zamanda lenfoid santral sinir sistemi, hepatik, melanositik, osteoblastik, miyojenik, renal, T ve B lenfosit hücrelerini inhibe etmektedir. Anti-proliferatif etkisi nedeniyle, B16 melanokarsinom, ependimomablastom, CD8 F1 ve kolon 38 tümörlerinde etkili bulunmuştur (227).

Kolon 38 tümörlerinde, 5-FU ve adriamisin tedavisinden daha etkin bulunmuştur (228). Yan etki profili açısından incelediğimizde; doza bağımlı olarak anemi, trombositopeni ve lökopeni, %50 vakada hiperlipidemi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi), hipokalemi (siklosporine göre daha belirgin) sayılabilir (229).

2.14.2 Renal Transplantasyonlu Hastaların Takiplerinde Sık Karşılaşılan Ekstrarenal Komplikasyonlar

Uzun dönem renal transplantasyon hastalarında birçok önemli komplikasyon gelişebilmekle birlikte, dahili anlamda önemli olan 2 komplikasyonun altı çizilmelidir.

2.14.2.1 Enfeksiyonlar

Batı ülkelerinde bu sorun önemli ölçüde aşılmışken, halen ülkemizde transplantasyonlu hastaların mortalite nedenlerinin başında enfeksiyonlar gelmektedir. Giderek gelişen ve yaygın uygulama alanı bulan profilaktik tedavi önlemleri sayesinde enfeksiyon oranları ülkemizde de giderek, azalmaya başlamıştır. Renal transplant hastalarının %50'sinden fazlasında ilk yıl içerisinde en az bir kez ciddi enfeksiyon tablosu gelişmektedir. Özellikle kortikosteroid ve ayrıca siklosporin ve azatiyopürin gibi

immünoşüpresif ajanların veya akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan poliklonal ve monoklonal antilenfosit globülinlerin uygulanması enfeksiyon riskini artırır (230). İlk 6 ay içerisinde sitomegalovirüs (CMV) ve pnömocystis carinii, daha sonraki dönemde ise tüberküloz ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar önem kazanmaktadır. CMV enfeksiyonu da kendi yarattığı immünoşüpresyonla Pneumocystis carinii pnömonisi gelişimini kolaylaştırır. Son senelerde, özellikle daha etkin immünoşüpresif tedavinin kullanıldığı hasta gruplarında polyoma virüs enfeksiyonları greft fonksiyonlarını bozabilmektedir. Bazı serilerde %5-10 sıklığa ulaşan polyoma virüs enfeksiyonlarında, en etkin tedavi yöntemi immünoşüpresif tedavinin azaltılmasıdır. Bunun yanında sidofovir gibi etkin antiviral ilaçlardan da yararlanılabilir fakat sidofovirin özellikle yan etki profilinin yüksek olması kullanımını kısıtlamaktadır. Polyoma virüs enfeksiyonlarının yarıdan fazlasında greft kaybedilmektedir.

2.14.2.2 Malignite

Kullanılan immünoşüpresif ilaçlar, üremik ortamda uzun süreli yaşam, bazı onkojenik virüslerin daha yüksek prevalansta izlenmesi nedeniyle transplantasyon popülasyonunda malignite sıklığı çok artmıştır. Özellikle cilt tümörlerinin normal popülasyona göre 100 kata kadar arttığı bilinmektedir. Ülkemizde en sık rastlanan post-transplant tümör Kaposi sarkomudur.

Özellikle krus bölgesinde, ciltten kabarık, mor erguvani döküntüler halinde ortaya çıkan bu tümörün HHV-8 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İmmünoşüpresif tedavide doz azaltılmasına gidilerek, büyük oranda tedavi edilmesine rağmen, bazen birden fazla odakta ve gastrointestinal sistem tutulumu ile mortaliteye neden olabilir. Post-transplant tümör gelişiminin belirli bir takvim dahilinde taramalarla izlenmesi ve erken yakalanmaya çalışılması önemlidir.

3. AMAÇ

Renal replasman tedavilerinin önemli bir kolunu oluşturan renal transplantasyon, donör organ ve alıcı organizmanın immün sistem aracılığı üzerinden kompleks süreçler vasıtasıyla birbirleriyle etkileşimlerinin greft sağkalımı üzerine direkt etkisinin izlendiği bir durumdur. Bu süreçte doğabilecek en korkulan komplikasyonlardan biri olan ve hastanın greft kaybıyla sonuçlanacak *rejeksiyon* olasılığını engellemek için modern tıpta mümkün olabildiğince spesifik hedefleri olan immünoşüpresan ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar her ne kadar alıcı organizmadaki rejeksiyon sürecini engellemeye veya yavaşlatmaya yönelik olsalar da hepatit B virüsünü sınırlayan savunma mekanizmalarını da zayıflatırlar.

Bu çalışmadaki amaç renal transplantasyon olmuş hastalarda meydana gelen hepatit B enfeksiyonunun; yaş, cinsiyet ve immünoşüpresan rejimi açısından eşleştirilmiş herhangi bir hepatotrop virüs enfeksiyonu olmayan kontrol grubuna göre greft sağkalımına yönelik etkilerini araştırmak ve bu etkiler araştırılırken immünoşüpresif ajanlardan bir veya birkaçının hepatit enfeksiyonu altında greft sağkalımı söz konusu olduğunda daha etkin olup olmadığı da gösterilmeye çalışılacaktır.

4. YÖNTEM VE GEREÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF), Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 1993-2013 tarihleri arasında başvuran renal transplantlı, HBsAg pozitifliği olan hasta grubu ile olmayan renal transplante hastalardan oluşan kontrol grubu hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Olgulara ait demografik bilgiler; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) etiyolojisi, HBV DNA viral yükü ve takipleri, karaciğer biyopsileri, renal biyopsileri (rejeksiyon sürecine etkisi), aldıkları anti-viral tedavi ve süreleri, transplantasyon nedeniyle aldıkları immünosüpresif ajanın kendi içinde gruplara ayrılarak karşılaştırılması, transplantasyon tarihleri ve takipleri, renal transplantasyon sonrasında gelişen diabetes mellitus, glomerulopati, gelişen malignitelerin, aldığı hepatit ajanları, direnç gelişimi ve tedavi modalitesinde yapılan değişiklikler dosya bilgilerinden araştırılıp, incelendi.

4.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

1993-2013 tarihleri arasında B.Ü.T.F Nefroloji Bilim Dalında takipte olan renal transplantasyon yapılan hastalarda;

- Böbrek nakli öncesinde bilinen veya peri-transplantasyon evresinde HBsAg ve/veya HBV-DNA pozitifliği olan,
- Yaş ortalaması 20-70 yaş arasında

Kontrol grubu olarak belirlenen hasta grubunda ise;

- Renal transplantasyon yapılan
- Yaş ortalaması 20-70 yaş arasında olan
- HBV-DNA negatif , HBsAg negatif, Anti-HCV negatif olması

4. 2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Hepatit B tanısı olup, düzensiz takibe gelenler, tetkiklerinde eksiklikler olanlar,
 - HCV pozitifliği veya Hepatit D virüsü ile enfekte olan (ko-enfeksiyon-süperenfeksiyon gelişen grup) hastalar
 - Alkol, intravenöz ilaç ve madde bağımlılığı olanlar
 - Gebelik
 - Karaciğer transplantasyonu yapılan
 - Otoimmün hepatit, Hemakromatozis veya sekonder demir yüklenme tanısı olanlar
- çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.3 Laboratuvar Tetkikleri

Serum HBV antijen/antikor yapılarının tespiti: Hepatit B virüsünün serum antijenik belirteçleri ile bu antijenlere karşı oluşmuş antikorların kalitatif tespiti için: AxSYM HBV version, MEIA (Microparticle enzyme immunoassay) ve The Architect System CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) ile çalışılmıştır.

Serum HBV DNA: 1996-2003 tarihleri arasında HBV DNA Nested PCR ile, 2003-2005 tarihleri arasında the New Light Cycler technology ile, 2005-2013 tarihleri arasında Real-Time PCR Assays (Serum HBV DNA PCR (Cobas Taqman 48 HBV v2.0, Roche Diagnostic Systems) ile değerlendirildi.

İmmünosüpresif tedavi: Süresi ve dozundan bağımsız olarak alınan immünosüpresif tedaviler (siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, sirolimus) çalışmaya dahil edildi.

Greft sağkalımı: Böbrek nakli tarihinden itibaren, immünosüpresif ajanların kesilip, düzenli hemodiyaliz desteği almaya başlanan zaman aralığı greft sağkalımı olarak çalışmada değerlendirilmiştir.

Malignite: Histopatolojik verilere göre HBV açısından değerlendirildi.

Karaciğer biyopsi değerlendirilmesi: Hasta gruplarında karaciğer dokusu wedge/iğne biyopsi ile alınarak, hem makroskobik olarak hem de mikroskobik olarak, trikrom histokimyasal boyanmasıyla fibrozis açısından ve retikülin histokimyası ile parankim çatısı açısından değerlendirildi.

4.4 İstatistiksel analiz

HBV DNA pozitifliği izlenen 32 hasta çalışma başında istatistiki olarak hedeflenen 50 kişiden az olmasından ötürü gruplar arasında karşılaştırmalarda non-parametrik testler yapıldı ve değerler ortanca (median) olarak verilmiştir. Analizde Mann-Whitney U testi, ki kare testi ve Fisher's exact testi kullanılarak veriler değerlendirilmiştir. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması ve sağkalım oranlarının belirlenmesi için hayat tabloları ve Kaplan-Meier yöntemi ile Wilcoxon (Gehan) istatistiği uygulanmıştır. P değerinin 0,05 olması anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

5.1 Genel Bulgular

Çalışmaya ilk başta 122 HBV pozitif ve HBV negatif kontrol grubu saptanmasına rağmen kriterlere göre yapılan eleme sonrasında toplam 106 hasta dahil edildi. Bu 106 böbrek nakil olmuş hastanın 68'i erkek (%64,2), 38'i kadındı (%35,8). Çalışma popülasyonunda 74 kişi HBV negatif (%69,8) ve 32 kişi HBV pozitif bulundu (%30,2).

Kronik böbrek yetersizliği ve nakil endikasyonları açısından aşağıdaki tabloda HBV pozitif ve negatif olan grubun detayları görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı seviyede olmasa da DM oranının HBV pozitif grupta daha fazla sayıda olması not edilir.

Tablo-11 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi ve Böbrek Nakil Endikasyonlarının HBV pozitif ve HBV negatif grup arasında karşılaştırılması

KBY etiyojileri ve böbrek nakil endikasyonları (bir hastada birden fazla neden mevcut olabilir)	HBV pozitif (n:32)	HBV negatif (n:74)	Farklılık (Fisher's exact test veya ki-kare testi)
Nefrolitiazis	3	4	0,43
Polikistik böbrek hastalığı	1	5	0,40
Hipertansif böbrek hastalığı	22	53	0,43
Diyabetik nefropati	8	8	0,06
Nefrotik sendrom	2	3	0,49
Glomerulonefrit	4	14	0,28
Vezikoüreteral reflü	3	14	0,16
Pyelonefrit	2	3	0,49
Amiloidozis	0	1	-
Bilinmiyor	1	4	0,51

HBV pozitifliği olan 32 kişinin hepsine renal transplantasyon öncesi uygulanmış olan tek renal replasman tedavi modalitesi hemodiyaliz iken (%100); HBV negatif hastalarda ise transplantasyon öncesi sadece hemodiyaliz ile takip edilmiş hasta sayısı 62 (%83,7) ve hayatlarının belirli dönemlerinde hem hemodiyaliz hem de periton diyalizine alınmış olan hastaların sayısı ise 12 (%16,3) olarak görülmüştür. Bu veriler değerlendirildiğinde; HBV pozitifliği saptanan renal transplantasyon hastalarının hiç

birisinin hayatlarının herhangi bir bölümünde periton diyalizine alınmadığı istatistiki olarak anlamlı bulundu (p:0,01).

Renal transplant olmuş 106 hastanın 105'inin donör verilerine ulaşılabildi. Bu 105 donörün 36'sı kadavra (%34,2), 69'u canlı (%65,8) verici olduğu görüldü. HBV negatifliği olan hastaların 19'unun kadavradan (%26), 54'ünün ise canlıdan (%74) nakil olduğu; HBV negatif olan hastaların 17'si kadavradan (%53,1), 15'i ise canlıdan (%46,9) transplant olduğu saptandı. Yapılan değerlendirme sonucunda HBV DNA negatif olan renal transplantasyon hastalarının daha ziyade canlı donörlerden nakil aldığı gösterildi (p:0,07). Çalışmaya alınmış hastaların bazı kan değerleri ve greft sağkalım süreleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo-12 HBV pozitif ve HBV negatif hasta gruplarının laboratuvar bulguları ve greft sağkalımlarının karşılaştırılması

Özellik	HBV pozitif	HBV negatif	p değeri
Cinsiyet (K/E)	9/23	29/45	0,378
Yaş (yıl)	46,5 (22-58)	41,0 (19,0-77,0)	0,142
AST IU/L	19,0 (12,0-113,0)	17,0 (9,0-97,0)	0,005
ALT IU/L	31,5 (12,0-144,0)	18,0 (6,0-85,0)	0,001
GGT IU/L	27,5 (13,0-99,0)	26,5 (9,0-418,0)	0,389
ALP IU/L	145 (63,0-300,0)	145,0 (43,0-910,0)	0,770
Albumin g/dl	3,9 (2,7-4,6)	4,05 (3,1-5,3)	0,211
Greft sağkalım(ay)	69,5 (19,0-240,0)	54,0 (2,0-224,0)	0,007
Post transplantasyon malignite	4 (%12,5)	6 (%8)	0,35

Tabloda gösterildiği üzere, AST ve ALT değerleri HBV pozitif grupta, negatif gruba göre istatistiki anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,005, p=0,001). Yine tabloda görüldüğü üzere; HBV pozitifliği olan grupta transplante böbrek sağkalımı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,007). Bu duruma neden olabilecek başlıca faktörler arasında greftin canlı veya kadavradan alınması, HBV pozitif hastalara yapılan daha yakın takip gibi çeşitli nedenler sayılabilmekle beraber; bu sonuç tartışma bölümünde daha ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

HBV pozitif olan grubun cinsiyet yönünden değerlendirilmesi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo-13 HBV pozitif renal transplante hasta grubunun cinsiyet açısından değerlendirilmesi

Karşılaştırılan değer	Kadın (n:9)	Erkek (n:23)	P değeri
<i>AST IU/L</i>	<i>17</i>	<i>36</i>	<i>0,002</i>
<i>ALT IU/L</i>	<i>18</i>	<i>23</i>	<i>0,017</i>
<i>GGT IU/L</i>	<i>21</i>	<i>36</i>	<i>0,024</i>
ALP IU/L	145	156	0,530
Albumin g/dl	4.1	3.9	0,450
Graft sağkalım(ay)	68	71	0,934

Tablo-13 yakından değerlendirildiğinde erkek cinsiyette AST, ALT ve GGT değerleri kadın cinsiyete göre daha yüksek bulunmuştur. Erkek cinsiyetin hastalık progresyonu için risk faktörü olduğu bilindiği için yapılan analizde HBV pozitif hasta grubunda greft sağkalımı açısından cinsiyet yönünden herhangi anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,93).

5.2 Verilen antiviral tedaviler

HBV pozitif hasta grubunun HBV-DNA değerleri (bu çalışmanın uzun bir zaman dilimini kapsayan bir çalışma olduğu not edilir), zaman içerisinde laboratuvardaki DNA değerlendirmesindeki farklı yöntemlerin olması nedeni ile burada bahsedilmemiştir.

Eski kuşak serolojik yöntemler ile yeni kuşak testler arasında 1990'lı yıllar ile 2000'li yıllar arasında belirgin fark olması DNA sonuçlarında 1-2 log değerinde farklılıklar doğurabildiği bilinmektedir. Bu nedenle DNA için genelde hasta başına değerlendirme yapılmıştır. HBV-DNA relaps olarak tanımlanması için negatif olan DNA değerinin yeniden pozitifleşmesi olarak tanımlama yapılırken, DNA artışı da (yanıtsızlık ve ilaca karşı direnç tanımı yapılırken) iki ayrı testte 1 log'dan daha fazla artışın saptanması olarak tanımlanmıştır.

Standart profilakside lamivudin kullanılmıştır. HBV pozitifliği olan 32 transplant hastanın lamivudin tedavisi açısından yapılan değerlendirilmesinde; hastaların sadece altısının (%18,8) nakil sonrası tedaviye başladığı görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu (18 hasta; %56,2) transplantasyon ile beraber lamivudin tedavisine başlamış ve sekiz tanesinin (%25) de nakil öncesi tedavi sürecine girdiği görülmüştür. Sadece lamivudin tedavisi alan HBV pozitif renal transplante hasta grubunda ortalama süre 112,913 ay iken, lamivudin ve entekavir tedavisi ortalama 63 ay süre ile, lamivudin ve adefovir tedavisi ortalama 108,5 ay süre ile verilmiştir. Sadece 1 hastada lamivudin, adefovir tedavisini ortalama 84 ay süre ile kullanım sonrasında, direnç gelişimi nedeniyle tenofovir tedavisine geçilmiş ve ortalama 42 ay süre tenofovir tedavisi uygulanmıştır.

Tedavi alan hastaların 23 tanesinde sadece lamivudin tedavisi verilmiştir, 9 tanesinde lamivudin direnci ve/veya virolojik yanıtınsızlık nedeni ile entekavir, adefovir veya tenofovir ekleme tedavisine geçilmiştir (**Tablo-14**). Hastaların sadece 1 tanesinde lamivudin tedavisi altında anti-HBs pozitifleşmiş ve HBsAg kaybolması görülmüştür.

Tablo-14 Verilen Antiviral Tedaviler ve HBV yanıtı

İlaçlar			Hasta sayısı	Yüzde %	Ay (ortalama)	Sadece lamivudin (ay) (ortalama)
Lamivudin			23	% 72,9	112,913	
Lamivudin	Entekavir		4	% 10,8	63	68,75
Lamivudin	Adefovir		4	% 13,5	108,5	70,5
Lamivudin	Adefovir	Tenofovir	1	% 2,7	84 / 42	12
Antiviral direnci						
Lamivudin			9	% 24,4		
Adefovir			1	% 16,6		

Aşağıdaki tabloda (**Tablo 15**) HBV'ye yönelik tedavi almış olan hastaların ayrıntılı incelemesi yer almaktadır.

A grubu (DNA negatif profilaksi); pretransplantasyon tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış fakat HBV DNA negatif olan ve profilaktik lamivudin tedavisi altında trasplantasyon olduktan sonra bakılan tüm HBV DNA tetkikleri negatif sonuçlanan grubu temsil etmektedir. Bu hastaların 5 tanesine biyopsi yapılmış olup bir tanesinde ileri fibrozis saptanmıştır. Diğer hastaların tümünde hafif aktivite ve düşük derecede fibrozis saptanmıştır. Altı hastaya biyopsi yapılmamıştır.

B grubunda (DNA pozitif profilaksi) ise pretransplantasyon HBV DNA pozitifliği olan fakat antiviral tedavi altında HBV DNA'sı serumda kaybolan hastalar gösterilmektedir. Bu hastaların 2 tanesinde biyopsi yapılmış ve hafif aktivite ve düşük derecede fibrozis saptanmıştır. İki tane hastaya biyopsi yapılmamıştır.

C grubunda (DNA persistansı) ise yine pretransplantasyon HBV DNA'sı pozitif bulunan fakat başlanılan antiviral tedavi altında HBV DNA'sı serumda persistanlığını koruyan hastalar yer almaktadır. Bu hastaların 4 tanesinde biyopsi yapılmış ve 3 biyopside kronik aktif hepatit bulunurken bir tanesinde minimal bulgular saptanmıştır. Üç tane hastaya biyopsi yapılmamıştır.

D grubunda (HBV rekürens) ise kontrol tetkiklerinde HBV DNA'sı negatifken izleminde tedavi altında olmasına rağmen HBV DNA pozitifliği geliştiren hastalar toplanmıştır. Bu hastaların 6 tanesinde biyopsi yapılmış ve 2 biyopside siroz bulguları saptanmıştır. Dört biyopside normal ve minimal değişimler saptanmıştır. Dört tane hastaya biyopsi yapılmamıştır.

Hastaların takiplerinde HBV persistan ve rekürens olan gruplarda bazı hastalarda endikasyon olmasına rağmen 8 hastada lamivudin tedavisine monoterapi olarak devam edildiği görülmüştür. HBV DNA yanıtına göre greft sağkalım oranları benzer bulunmuştur.

Tablo-15 HBV'ye yönelik tedavi alan hasta gruplarının tedavi yanıtının değerlendirilmesi

HBV tedavi cevabı		Hasta Sayısı	Yüzde	Greft sağkalım ay
HBV baskılama grubu	A	11	%34,4	66
	B	4	%12,5	
HBV baskılanamamış grup	C	7	%21,9	114
	D	10	%31,2	
Toplam		32	%100	p:0,22

5.3 İmmünosüpresif tedaviler ve HBV ilişkisi

HBV pozitif ve negatif olan grubun post-transplantasyon döneminde immünosüpresif tedavi açısından karşılaştırmasını aşağıdaki tabloda (**Tablo 16**) görmekteyiz. Tabloyu yakından değerlendirdiğimizde; HBV pozitif renal transplantasyon yapılan hasta grubunda immünosüpresif tedavi seçimi açısından takrolimus ve mikofenolat kullanımının HBV negatif renal transplante gruba göre daha az tercih edildiği, pulse steroid tedavisinin aynı şekilde daha az uygulandığı izlenmiştir.

Tablo-16 İlaç kullanımının HBV pozitif olan ve negatif olan gruplarda karşılaştırılması

İlaç kullanımı	HBV pozitif (immünosüpresif ilaç alıyor/alıyor)	HBV negatif (immünosüpresif ilaç alıyor/alıyor)	p değeri
Sirolimus	12/20	23/51	0,330
Takrolimus	15/17	58/16	0,002
Siklosporin	25/7	49/25	0,160
Mikofenolat	25/7	38/36	0,004
Mikofenolat mofetil	27/5	54/20	0,150
Azatiyopurin	4/28	10/64	0,579
Siklofosamid	0/32	1/74	NA
Pulse steroid	12/20	39/26	0,040

HBV pozitif renal transplante hasta grubunda kullanılan immünosüpresif tedaviler ile HBV-DNA yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı Ki-kare testi kullanılarak yaptığımız istatistiksel analizde HBV-DNA yanıtına göre iki grup halinde grupları belirledik.

Birinci grup: Başarılı profilaksi ve başarılı viral baskılama grubunu temsil etmektedir. Yani yukarıda tanımlandığı gibi pretransplantasyon tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış fakat HBV DNA negatif olan ve profilaktik lamivudin tedavisi altında trasplantasyon olduktan sonra bakılan tüm HBV DNA tetkikleri negatif sonuçlanan hastalar ve pretransplantasyon HBV DNA pozitifliği olan fakat antiviral tedavi altında HBV DNA'sı serumda kaybolan hastalar gösterilmektedir.

İkinci grup: Başarısız profilaksi grubunu temsil etmektedir. Yani yukarıda tanımlandığı gibi pretransplantasyon HBV DNA'sı pozitif bulunan fakat başlanılan antiviral tedavi altında HBV DNA'sı serumda persistanlığını koruyan hastalar ve kontrol tetkiklerinde HBV DNA'sı negatifken izleminde tedavi altında olmasına rağmen HBV DNA pozitifliği geliştiren hastalardan oluşmaktadır. Aşağıdaki tabloda HBV pozitif olan grupta verilen immünosüpresifler ile HBV DNA yanıtı arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tablo-17 HBV pozitif renal transplante hasta grubunda kullanılan immünosüpresif tedaviler ile HBV-DNA yanıtı arasındaki ilişki

İlaç	Birinci grup (immünosüpresif ilaç alıyor/alıyor)	İkinci grup (immünosüpresif ilaç alıyor/alıyor)	p değeri
Sirolimus	5/10	7/10	0.650
Takrolimus	10/5	5/12	0.035
Siklosporin	9/6	16/1	0.020
Mikofenolat	3/12	4/13	0.810
Mikofenolat mofetil	12/3	15/2	0.551
Azatiyopürin	1/14	3/14	0.357
Siklofosfamid	Hiç bir hasta almamış	Hiç bir hasta almamış	-
Pulse steroid	6/8	6/11	0.667

Tablo-17’yi değerlendirdiğimizde birinci grupta, takrolimus kullanımının ön planda olduğu ve ikinci grupta da siklosporin kullanımının daha baskın bir şekilde tercih edildiği dikkat çekmektedir.

5.4 Karaciğer biyopsisi

Tablo-18’deki çalışma verilerini değerlendirdiğimizde; HBV pozitif renal transplante hasta grubundan 10’una nakil öncesinde, 7’sine nakil sonrasında histopatolojik değerlendirme amacıyla biyopsi yapılmıştır. 32 HBV pozitif hastanın 15’i biyopsi ile takip edilmemiştir. Pre-tranplantasyon döneminde karaciğer biyopsisi ile histopatolojik değerlendirme yapılan 10 hastadan 2’sinde siroz, ileri evre fibrozis saptanmıştır. Post-tranplantasyon döneminde biyopsi yapılan 7 hastadan sadece 1 tanesinde siroz saptanmış ve hasta kaybedilmiştir.

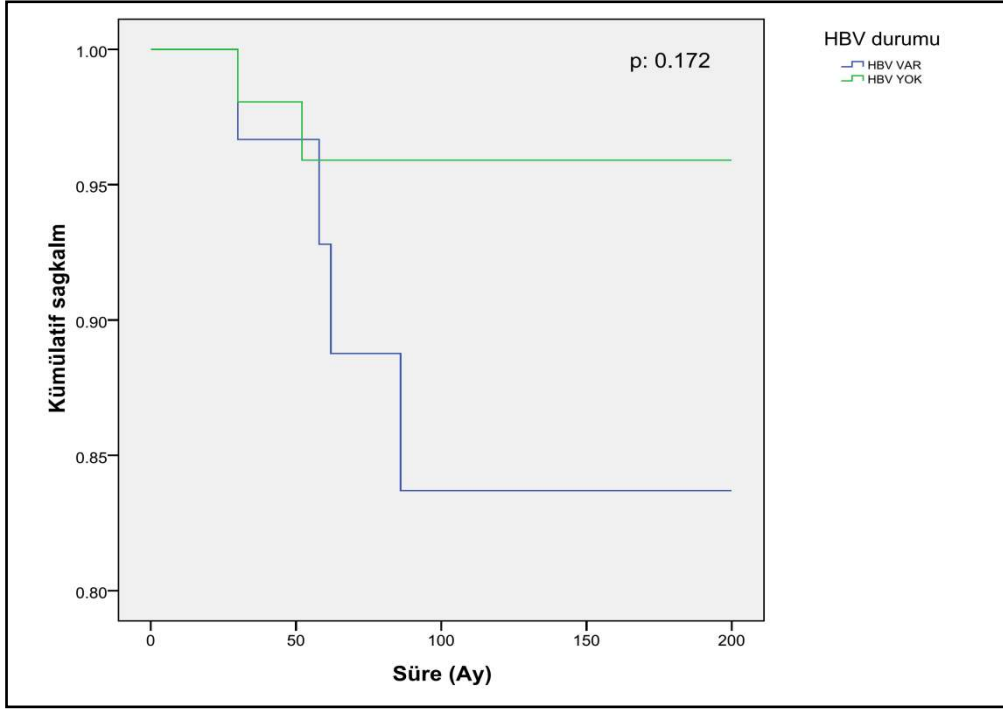
Hasta popülasyonunu incelediğimizde; 15 hastanın hiç bir dönemde karaciğer biyopsisi yapılmadığı gözlemlenmiştir. Biyopsi yapılan ve yapılmayan HBV pozitif olan hastalar arasında yapılan alt değerlendirmede, iki grup arasında ALT, AST, albumin, GGT, ALP, bilirubin, greft sağkalım ve mortalite arasında hiç bir fark bulunmamıştır. Biyopsi endikasyonlarını belirlemede etkili faktörler ve hasta grubumuz ile ilişkisine tartışma bölümünde değinilecektir.

Tablo-18 HBV pozitif Renal Transplante hasta grubunda karaciğer biyopsisi ile mortalite, AST, ALT düzeyinin ilişkisi

Hasta no	Nakil tarihi	Karaciğer biyopsisi: zamanlaması, nakil zamanına göre biyopsi yapılma aralığı, sonuç	Mortalite	Ortalama ALT
1.	2006	Nakil öncesi biyopsi, 3 ay, normal	SAĞ	17
2.	2001	Nakil öncesi biyopsi, 90 ay, Normal	SAĞ	40
3.	2000	Nakil öncesi biyopsi, 12 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	84
4.	1997	Nakil sonrası biyopsi, 10 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	15
5.	1999	Nakil sonrası biyopsi, 42 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	25
6.	2008	Nakil öncesi biyopsi, 2 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	23
7.	1998	Nakil öncesi biyopsi, 9 ay, Kronik aktif hepatit	EXİTUS	40
8.	2003	Nakil öncesi biyopsi, 6 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	18
9.	1996	Nakil sonrası biyopsi, 39 ay, Siroz	EXİTUS	101
10.	2009	Nakil öncesi biyopsi, 108 ay, Normal	SAĞ	18
11.	2011	Nakil öncesi biyopsi, 4 ay, Siroz	SAĞ	43
12.	1995	Nakil sonrası biyopsi, 65 ay, Kronik aktif hepatit	EXİTUS	36
13.	2000	Nakil sonrası biyopsi, 10 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	17
14.	1997	Nakil sonrası biyopsi, 36 ay, Kronik aktif hepatit	EXİTUS	35
15.	2005	Nakil öncesi biyopsi, 72 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	23
16.	2009	Nakil öncesi biyopsi, 120 ay, Kronik aktif hepatit, ileri fibrozis	SAĞ	69
17.	2012	Nakil sonrası biyopsi, 3 ay, Kronik aktif hepatit	SAĞ	34

5.5 Mortalite ve sağkalım

Hasta ve kontrol grubunda hayat tablosu ve Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. Maksimum takip süresine göre hesaplanan kümülatif sağkalım eğrisinin incemesinde her iki grupta belirgin bir sağkalım farklılığı saptanmadı (Gehan testi, p:0,172).



5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları hesaplandığında sırası ile, HBV pozitif olan grupta %89 ve %84 iken, HBV negatif olan grupta bu oranlar her iki zaman aralığında %96 oranında bulunmuştur.

6. TARTIŞMA

Hepatit B virüs enfeksiyonu, dünya genelinde 350 milyon kişiyi etkileyen, konakçısında akut hepatit tablosundan, kronik hepatite, ilerleyen dönemlerde karaciğer sirozuna hatta hepatosellüler kanser gelişimine neden olabilmektedir. HBV ile enfekte hastalar karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (231-233).

Günümüzde HBV enfeksiyonuna yönelik tedavi IFN-alfa ve nükleozid analoglarından oluşmaktadır. IFN –alfa tedavisi uzun dönemde klinik olarak %40'dan az hastada yarar sağlamakta ve önemli yan etkilere neden olmaktadır. Nükleozid analogları ise HBV replikasyonunu baskılayarak, biyokimyasal ve histopatolojik açıdan düzelme sağlamıştır. Fakat nükleozid analoglarına dirençli mutantların ortaya çıkması uzun dönem tedavi yanıtını kısıtlamaktadır. Direnç gelişimine karşı, HBV yaşam siklusunun farklı basamaklarını inhibe etmeyi hedefleyen, HBV'ye yönelik yeni antiviral ajanların geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonundan sonra en sık kronik karaciğer hastalığı nedeni olarak HBV saptanmıştır (234). Normal popülasyonda HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı %10-15 arasında iken, KBY'li hastalarda bu oran %80 düzeyine ulaşmaktadır. Kronikleşme sıklığındaki bu ciddi artıştan hücrel immünitedeki zayıflık sorumlu tutulmaktadır.

Böbrek nakli hemodiyaliz hastalarının sağkalım süresini uzatan en önemli renal replasman tedavisidir. Renal transplant alıcı adaylarında kronik hepatit B prevalansında düşüş izlenmesine rağmen, günümüzde uzun dönem takiplerde hepatit B enfeksiyonu hala ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Çalışmalar ışığında HBV-pozitif diyaliz hastalarında, böbrek transplantasyonu öncesi histopatolojik inceleme yapılması ve bunun yanı sıra HBV-DNA viral yük, replikasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi hem hasta hem de greft sağkalımı açısından gereklidir. Hastayı olabilecek en düşük viral replikasyon düzeyi ve viral yük ile renal transplantasyona vermeyi planlanmalı ve buna yönelik pretransplantasyon döneminde anti-viral tedavi başlanmalıdır. IFN, transplantasyonlu hastalarda immün-modülatuvar (MHC klas I antijen sunumunu, T lenfositlere bağlı sitotoksiteyi ve NK fonksiyonlarını artırır) etkisi nedeni ile greft reddine neden olacağı için önerilmez. Transplantasyon yapılmış hasta grubunda transplantasyon sonrası viral yükü belirgin artmış ve histopatolojisinde fibrozisi yüksek hastalara nükleozid analoglarından lamivudin ilk tedavi seçeneği olarak görülmektedir. HBV-DNA ve HBsAg pozitif böbrek transplantasyonu olmuş altı tane hastada yapılan bir çalışmada; ortalama 8 ay (4-14 ay) Lamivudin 100-150 mg/gün verilmesi sonrasında, tedavi bitiminde tüm olguların transaminaz düzeyleri normal sınırlar içerisinde saptanmış, HBV-DNA'ları negatifleşmiş ve dört hastada HBsAg kayb olduğu gözlenmiştir.

Kronik hepatit B tedavisinde ülkemizde nükleozid analoglarının, HBV-DNA'yı etkin baskılama, HBeAg serokonversiyonu ve ALT normalizasyonu sağlama konusunda etkin ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Fakat son yapılan çalışmalarda takip edilen hasta gruplarında beş yıl lamivudin tedavisine devam edilmesi durumunda %70 oranında rezistans geliştiğine dair renal transplante hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Thabut ve arkadaşlarının (235) yürüttüğü çalışmada; ortalama 65 aylık lamivudin tedavisi altında izlenen 14 renal transplante hastanın 8'inde (%57) lamivudin direnci saptanmıştır.

Kamar ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada; 37 ay lamivudin tedavisi altında izlenen 18 hastanın 12'sinde lamivudin direnci saptandığı gösterilmiştir (236). Çalışmamızda ise; HBV pozitif renal transplante 32 hastanın 8'ine (%25) nakil öncesi lamivudin tedavisi, 18'ine (%56) peri-operatif dönemde ve 6 hastaya (%19) nakil sonrası tedavi başlandı. Ayrıca, yirmi üç hasta sadece lamivudin tedavisi altında izlendi ve diğer 9 hastada (%39) lamivudin direnci olduğu gözlenmiştir.

HBV pozitifliğinin renal transplante hastalarda greft sağkalımına etkisi hala tartışmalıdır. Mevcut literatürü araştırdığımızda; Fornairon ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada HBsAg pozitif hasta grubunda, HBsAg negatif renal transplante hasta grubuna göre greft sağkalımının daha iyi olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (216). London ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada benzer bulgular elde edilmiştir (237). London ve Fornairon'un çalışmalarına karşı, Marthurin ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada; 834 renal transplantasyonlu hasta viral belirteçlerine göre gruplara ayrılarak, 10 yıllık izlem sonuçları değerlendirilmiştir. Hasta ve greft sağkalım sıklığı 128 HBsAg pozitif hastada (grup 1) %55±6 ve %36±5, 216 anti-HCV pozitif hastada (grup 2) %65±5 ve %49±5, 490 viral belirleyiciler negatif olarak bulunanlarda (grup 3) %80±3 ve %63±3 ($p<0,01$) bulunmuştur. On yıllık sağkalım pre-transplant siroz tanısı olanlarda belirgin olarak düşük bulunmuştur (212). 2005 yılında yapılan meta-analizde HBsAg pozitivitesinin greft kaybında önemli rol oynadığını göstermiştir (238).

Çalışmamızda, örneklem kümemizdeki 74 kişi HBsAg negatif ve 32 kişi HBsAg pozitif olarak 2 gruba ayrılarak, greft sağkalımları açısından değerlendirildi. HBV pozitifliği olan grupta transplante böbrek sağkalımı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.007$). Mevcut literatür verileri de göz önünde bulundurularak, bu duruma neden olabilecek başlıca faktörler arasında HBV pozitif olan renal transplant hasta grubunda donörün farklılık göstermesi, daha yakın takip yapılması ve komplikasyonların önüne erken geçilebilmesi sayılabilir. Mevcut çalışmaları değerlendirdiğimizde de, literatürde çelişkili veriler yer almaktadır. Örneklem büyüklüğünün istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşamamış olması nedeni ile ve çelişkili literatür bilgileri olması nedeni ile, HBV pozitif olan renal transplante hasta grubunda, HBV'nin greft sağkalımına etkisini araştırmaya yönelik daha geniş veri tabanı ve hasta grubu ile çalışma yapılması gerekliliğini savunmaktayız.

Renal transplantasyon alanındaki gelişmeler ve immünosüpresif tedavinin etkinliği nedeniyle hepatit B enfeksiyonunun yol açtığı mortalite ve morbidite açısından yeni tedavi ajanları önem kazanmaktadır. Renal transplantasyon sürecinde kullanılan immünosüpresif ajanların başlıca üç tanesini; siklosporin, takrolimus ve sirolimus tedavisi oluşturmakta ve günümüzde yapılan çalışmaların ışığında immünosüpresif tedavilerin viral replikasyonu arttırdığı bilinmektedir. Günümüz bilgileri dahilinde, kronik HBV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastaların immünosüpresif ilaç kullanımında kısıtlama yoktur.

Hastaların takiplerinde HBV persistan ve rekürrens olan gruplarda bazı hastalarda endikasyon olmasına rağmen 8 hastada lamivudin tedavisine monoterapi olarak devam edildiği görülmüştür. Bunun nedenleri bilinmese de; yeni antiviral tedavilerin olmadığı ve adefovirin tek alternatif olduğu zamanlarda, adefovirin belirgin nefrotoksik etkisinden kaçınmak için bu şekilde lamivudin tedavisine devam edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalarda HBV relapsı nedeni ile antiviral tedavide değişim zamanındaki böbrek fonksiyonları değerlendirilemediğinden bu konuda yorum yapılamamıştır. Retrospektif doğası gereği neden bazı hastalarda adefovir verilmişken, diğerlerinin hangi nedenlerle bu tedaviyi alamadığı konusunda net bir açıklama yapılamamaktadır.

Çalışmamızda HBV pozitif renal transplante hasta grubu ile kontrol grubunu oluşturan HBV negatif renal transplante hasta grubunda kullanılan immünsüpresif tedaviler karşılaştırıldığında, HBV pozitif hasta grubunda takrolimus, pulse steroid kullanımı anlamlı olarak az bulundu. Buna karşın mikofenolat kullanımı da kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek oranda saptandı. Bunda en önemli etken kadavra ve canlı donör farklılığı olabilir.

Mevcut literatürü incelediğimizde; Liu ve arkadaşlarının 2007 yılında 109 böbrek nakilli, HBV taşıyıcılığı olan hasta grubu ile yürüttüğü çalışmada; nakil sonrasında 109 hasta randomize olarak, FK506 (takrolimus)(52 hasta) ve siklosporin (57 hasta) alan grup olarak düzenlenerek, hasta ve greft sağkalımı, akut greft rejeksiyon insidansı ve post-operatif karaciğer fonksiyonları açısından değerlendirilmek amacıyla 2 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmanın analizinde 2 yıllık takip sonucunda hasta/greft sağkalımı oranları sıra ile siklosporin alan grupta; %86 / %73,7, takrolimus alan grupta %94,2 / %90,3 ($p<0.05$) olarak saptanmıştır. Siklosporin grubunda yer alan 8 hasta (%14,4) takrolimus grubuna dahil edilmiş ve ilaç değişimi yapılan bu hastalarda ALT/AST düzeylerinde düşüş izlenmiştir. HBV taşıyıcılığı olan renal transplante hastalarda, takrolimus tedavisi, siklosporine göre daha etkili ve güvenilir bulunmuştur (239).

Çalışmamızda; HBV pozitif renal transplante 32 hastadan oluşan grupta, HBV DNA yanıtı ile immünsüpresif tedaviler arasındaki ilişkiyi araştırdık. HBV DNA yanıt tipini belirlerken hastaları yanıtlarına göre iki gruba ayırdık. Birinci grubu nakil öncesi HBsAg pozitifliği saptanmış, HBV DNA negatif, antiviral tedavi altında nakil sonrası HBV DNA tetkikleri negatif sonuçlanan ve nakil öncesi HBV DNA pozitifliği olan, antiviral tedavi altında HBV DNA'sı serumda kaybolan hastalar oluşturmakta iken, ikinci grubu; nakil öncesi HBV DNA'sı pozitif bulunan, antiviral tedavi altında HBV DNA'sı pozitif seyreden ve HBV DNA'sı negatifken, antiviral tedavi altında olmasına rağmen HBV DNA pozitifliği geliştiren hastalar oluşturmaktadır. Verileri değerlendirdiğimizde, HBV pozitif renal transplante hastalarda HBV-DNA düzeyinin baskılandığı grupta takrolimus tedavisinin daha fazla verildiğini saptadık. Siklosporin ile bu şekilde bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum takrolimus alanlarda HBV baskılanmasının olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Çalışmanın retrospektif dizaynı, hipotezinin bunu test edecek şekilde olmaması ve uygun regresyon analizi yapılamaması (regresyon analizi için çok daha fazla hasta ve prospektif bir dizayn daha uygundur) bu yoruma engeldir.

Daha önce yapılan çalışmalar bulgularımızla paralel sonuçlar içermesine rağmen, 2014 yılında yayımlanan başka bir çalışmada siklosporin A ve analoglarının, hepatit B reaktivasyon ve replikasyonu ile ilgili bir safra tuzu taşıyıcı proteini olan sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)'nin reseptör gibi davranarak, siklosporin-A'nın in vitro şartlarda hepatit B virüsünün büyük zarf proteini (LHBs) ile NTCP arasındaki bağı inhibe ederek, HBV'nin hepatosit içine girişini ve progresyonunu engellediği gösterilmiştir (240). Siklosporin A'nın bilinen etki mekanizması, siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanması sonucunda hücre içine girerek, intraselüler kalsiyum kullanımını bloke etmesi, nükleer faktörlerce IL-2 yapım ve sekresyonunun inhibisyonuna neden olarak, T hücrelerinin matürasyonunu ve proliferasyonunu durdurmasıdır. Fakat 2014 yılında yapılan çalışmada siklosporin-A'nın siklofilinden bağımsız bir mekanizma ile HBV'nin hücre içine girişini engellediği saptanmıştır (240). HBV'nin hepatosit giriş mekanizmaları hakkında yeterli veri olmamasına rağmen, bu çalışmada saptanan NTCP'nin HBV'nin hepatosit içerisine girişinde anahtar rol oynadığının gösterilmesi, siklosporin-A tedavisinin diğer anti-viral ajanlarla beraber profilaksi, transplantasyon sonrası dönemde HBV rekürrensini önlenmesi açısından önemli bir ajan olarak ön plana çıkmasını sağlamıştır. HBV reaktivasyonunun genelde immünosüpresif tedaviler altında progrese olduğu bilinmekte fakat siklosporin-A'nın HBV'ye yönelik reaktivasyonu önleyici etkisinin ortaya çıkması için uygulanması gereken doz açısından bir netlik sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda siklosporin alanlarda HBV negatifleşmesi ve persistan kalması arasında her hangi bir fark bulunmamıştır.

Kronik böbrek yetersizliğinin en önemli nedenlerinden birisi olan DM gelişiminde HBV'nin dolaylı rolü olabileceği düşünülmekle beraber bu konuda literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda DM hastalarında daha fazla HBV saptanmaktayken, bazılarında aksi sonuçlar mevcuttur. Bununla ilgili olarak, Wong ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada; genel popülasyonda hepatit B virüs enfeksiyonu ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya 91'i HBV pozitif ve 922 kişi de kontrol grubu olarak toplam 1013 kişi dahil edilmiş ve alkol kullanımı olan hasta grubu çalışma dışı bırakılmıştır. Yapılan değerlendirmede; HBV pozitif hasta grubunda non-alkolik karaciğer yağlanması oranı %13.5 bulunurken, kontrol grubunda %28.3 oranında daha yüksek saptanmıştır. 40-59 yaş arasında HBV pozitif ve kontrol grubunda karaciğer yağlanması prevalansı değişkenlik gösterirken, bu fark altmış yaş ve üzerinde ortadan kalkmaktadır. Ayrıca, HBV'li hasta grubunda metabolik sendrom prevalansı (%11'e karşılık %20,2) da kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmekle beraber, HBV enfeksiyonunun lipid profilini etkileyerek, bu hasta grubunda karaciğer yağlanması, hipertrigliseridemi ve metabolik sendromun genel popülasyona göre daha az oranda izlendiği saptanmıştır (241).

Başka bir çalışmada ise; 2003 ile 2005 yılları arasında, gastroenteroloji kliniğine başvuran, en az altı aydır karaciğer enzimleri yüksek seyreden, altmış HCV pozitif ve kırk HBV pozitif hasta, insülin rezistansı ile karaciğer fibrozisi ve steatohepatit ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalarla benzer dışlanma kriterleri (alkol

kullanımı, aktif hepatit enfeksiyon tablosu, dekompanzasyon, Wilson ve hemakromatozis gibi hastalıkların varlığı) uygulanmıştır. Çalışmada HOMA-IR (The homeostatic model assessment-insülin resistance) skoru, kronik hepatit C ve B hasta grubunda yüksek saptanmasına rağmen, fibrozis evresi açısından kronik hepatit C hasta grubu ilişkili bulunmuştur (242). Kronik hepatit B hastalarında, genel popülasyona göre, DM insidansını araştırmaya yönelik 1990 ile 2010 yılları arasında yapılmış çalışmada; kronik HBV enfeksiyonlu hasta grubunda DM gelişiminin sadece artan yaş, yüksek vücut kitle indeksi ve düşük viremi varlığında ALT yüksekliği ile ilişkili olduğu; fakat cinsiyet, aktif hepatit, siroz varlığı veya genotip ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Her iki grup arasında DM gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (243).

Bizim çalışmamızda HBV varlığı ile DM arasındaki ilişki istatistiksel düzeyde anlamlı düzeyde değildir. HBV pozitif grupta daha fazla DM hastasının olmasını çalışmanın küçük bir hasta grubu ile yapılması ile açıklayabiliriz.

Böbrek nakli yapılan hastalarda yeni gelişen diyabetes mellitus uzun dönemde hastanın hayat kalitesini etkileyen önemli komplikasyonlardan bir tanesidir. İleri yaş, obezite, etnik gruplar, aile öyküsü, donör tipi, akut rejeksiyon, kortikosteroid kullanımı ve bazı immünosüpresif tedavi rejimleri böbrek nakilli hastalarda DM gelişme risk faktörleri arasında yer almaktadır. Pirsch ve arkadaşlarının immünosüpresif tedavilerin etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada; takrolimus tedavisi altındaki hasta grubunda, diyabet prevalansı yüksek bulunmuştur (244). 2010 yılında Ghafari ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ; 644 non-diyabetik renal transplante hasta post-transplant DM gelişim sıklığı ve etkileyen faktörler açısından incelenmiştir. Literatür ile benzer şekilde 644 hastanın %10'da diyabet gelişimi gözlenmiştir. Aynı zamanda ileri yaş ve HBV enfeksiyonunun da post-transplant DM gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır (245). Bizim çalışmamızda; HBV pozitif ve HBV negatif grubu kıyasladığımızda post-transplantasyon döneminde diabetes mellitus gelişimi açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Transplantasyon sürecinde kullanılan immünosüpresif tedaviler, artmış malignite insidansı ile birliktelik göstermektedir. Post-transplant malignansilerde etiyoloji multifaktöriyeldir ve hepatit B, hepatit C, BK virus, Epstein Barr virüs (EBV) , CMV gibi virüsler bunda rol oynamaktadır. Endemik bölgelerde, hepatosellüler karsinom, hepatit B'li hastalarda en sık görülen post-transplantasyon malignitelerden biridir. 2006 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, 66 HBsAg pozitif renal transplante hasta ortalama 76 ay boyunca izlenerek, hepatosellüler karsinom gelişimi açısından incelenmiştir. Non-sirotik ve sirotik olarak 2 gruba ayrılan hastaların verileri analiz edildiğinde; sirotik gruptaki hastalarda hepatosellüler kanser gelişimi insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (246). Bizim çalışmamızda ise; HBV pozitif ve HBV negatif renal transplante hasta gruplarında post-transplantasyon döneminde malignite gelişimi açısından anlamlı bir fark izlenmedi.

HBV'nin komplikasyonlarından biri olarak gelişen hepatosellüler karsinomda; erkek cinsiyet, yaşlılık, siroz, pre-core mutasyon varlığı ve HCV ile ko-enfeksiyonun rol oynamakta olduğu Lok ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmada saptanmıştır (155).

Çalışmamızda ileri fibrozis ve siroz olan 3 hastanın da erkek olması bu cinsiyette HBV progresyonunun daha hızlı geliştiğini destekler niteliktedir.

HBV pozitif olan renal transplantasyona aday olan seçilmiş hasta gruplarında, rutin karaciğer histolojik analizin yapılması immünosüpresif tedavi altında sağkalım şansını arttırmakta ve karaciğer hastalığının derecesi ve evresi hakkında bizi aydınlatmaktadır (248). Karaciğer biyopsisi, HBV pozitif hasta grubunda girişimsel olmayan yöntemler (örneğin; kan testleri, ultrasonografi, hepatik elastografi) ile yeterli veri sağlanamayan, klinik ve analitik veri arasında ilişki kurulamayan durumların çözümlenmesinde planlanmalıdır (249). Yüksek titrede HBV-DNA antiviral ilaç direnç gelişiminde ve tedaviye yanıtızlıkta primer rol oynayan faktörlerden birisi olması nedeniyle, immünosüpresif tedavi alması planlanan renal transplant adayı hastalarda, HBV reaktivasyon ve viral replikasyon gelişimini engellemek amaçlı transplant öncesi tedavi başlanması görüşü savunulmaktadır. Bir çok çalışmada belirtildiği gibi, şiddetli karaciğer hastalığı varlığına rağmen, ALT düzeyleri normal sınırlarda saptanması nedeniyle, hastalık aktivitesini değerlendirmede ilişim göstermemektedir. Bu nedenle, klinik olarak ilerleyici veya ileri evre karaciğer hastalığı bulguları olan kronik hepatit B'li diyaliz hastalarında, renal transplant adaylarında, ALT düzeyleri normal sınırdan veya hafif üst sınırdan olmasına rağmen, hepatik inflamasyon derecesini belirlemek ve tedaviyi şekillendirmek adına karaciğer biyopsisi planlanması gerektiği belirtilmiştir (250,251). Wong ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada; net bir algoritma belirlenmemesine rağmen, karaciğer fonksiyon ve tedavi şekline karar verme açısından karaciğer biyopsisinin uygulanması gereken durumları belirtmişlerdir. Bunlar arasında; serum ALT > 30 IU/ml veya 0.75 kat üst sınır üzerinde olduğu, nedeni açıklanamayan yükseklikler, serum ALT düzeyi < 30 IU/ml olmasına rağmen, aktif karaciğer hastalığının klinik, radyolojik veya laboratuvar bulguları ile desteklenmesi durumu ve böbrek nakil hazırlığında olan hasta grubunda yer alması durumu sayılabilir (251). Weissburg ve arkadaşlarının yaptığı, histopatolojik verilere dayanan çalışmada; 5 yıllık sağkalım oranları kronik persistan hepatitte %97, kronik aktif hepatitte %86 ve sirozla ile kronik aktif hepatit birlikteliğinde %55 olarak saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda da; 32 HBV pozitif renal transplante hasta nakil öncesi ve sonrasında biyopsileri, histopatolojik verileri ve ALT, AST düzeyleri ile ilişki açısından incelendi. 32 HBV pozitif renal transplante hastanın 10'u nakil öncesi, 7'si ise nakil sonrası biyopsiler ile takip edilmiştir. Hasta grubunun geri kalan 15 üyesine ise; karaciğer biyopsisi uygulanmamıştır. Diğer çalışmalarda değinildiği üzere; özellikle immünosüpresif tedavi altında olan riskli hasta gruplarında, karaciğer biyopsi planlanması ve zamanlaması açısından net bir algoritma oluşturulamamıştır. Bizim çalışma grubumuz kapsamında hasta popülasyonunu değerlendirdiğimizde; biyopsi yapılan hastalar arasında ALT, AST ve HBV-DNA titrelerinde standart bir yaklaşım izlenmediği, karaciğer enzimleri ortalaması yüksek olan hastalarda bile biyopsi yapılmadığı ve bu parametrelerden bağımsız şekilde biyopsi endikasyonu konulduğu anlaşılmaktadır. Örneklem kümemizin istatistikî anlamlılık açısından 50 hastaya ulaşamaması nedeniyle ve karaciğer biyopsisinde saptanan histopatolojik veriler ve serum biyokimyasal, serolojik belirteçler arasındaki ilişkiyi netleştirmek adına daha geniş hasta grubu ve veri tabanı oluşturularak, değerlendirilmesinin daha aydınlatıcı data sağlayacağı görüşünü

savunmaktayız. Bu amaçla yürütülecek çalışmalarda, özellikle hasta gruplarından olan renal transplante hastaların, greft ve hasta sağkalımını arttırmaya yönelik düzenlenmiş bir algoritm çerçevesinde uygun takip ve tedavi protokolleri ile yaklaşılması gerekmektedir.

Hastaların sağkalımlarının değerlendirmesinde belirgin farklılık ortaya çıkmamasına rağmen HBV pozitif grupta orantısal olarak daha fazla ölüm gözlenmesi kayda değer bir bulgu olarak nitelendirilebilir. 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları hesaplandığında HBV pozitif olan grupta sırası ile %89 ve %84 iken, HBV negatif olan grupta bu oranlar her iki zaman aralığında %96 oranında bulunmuş olması ilginçtir. Özellikle HBV pozitif grupta greft sağkalımının daha uzun olmasına rağmen (iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa da) mortalite ve sağkalım beklentilerinin rakamsal olarak daha düşük bulunması mortaliteye esas etki eden faktörün greft sağkalımından çok diğer yandaş komplikasyonlar olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Greft sağkalım daha iyi olmasına rağmen bu tersine durumun bir diğer açıklaması da hasta popülasyonunu temsil eden HBV pozitif hasta grubunun oldukça heterojen olmasına bağlanabilir. Ölen hastalardan bir tanesinde karaciğer sirozu olması da buna ipucu olarak gösterilebilir. Yine de hasta sayısının az olması, retrospektif değerlendirme yapılması, hastaların aynı tedaviyi almamış olması, aynı kontrolleri ve aynı girişimsel-terapötik müdahaleleri almamış olması nedeni ile istatistiksel analiz ile olası bir faktör belirlemek için uygun şartlar sağlanamamıştır. Bu grupta prospektif dizayn edilmiş ve belirli algoritmelerle standart yaklaşım yapılan hasta grupları ile çalışmalar yapılması gerekliliğine inanıyoruz.

7. SONUÇ

Retrospektif bir kohort olarak tasarlanmış olan çalışmamızın sonucunda HBV pozitif olan hastalarda nakil öncesi renal replasman tedavilerinde ve nakil için donör seçiminde belirgin farklılıklar olduğu saptandı. Donör farklılığı veya takip sıklığındaki nedenlerden ötürü HBV pozitif hastalarda greft sağkalımı HBV negatif olanlara göre anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmıştır. Lamivudin tedavisi ile çoğu hastada HBV profilaksinin başarılı olabildiğini ancak takip edildikleri zamandaki şartlar (yeni antiviral tedavilerin takip zamanlarında mevcut olmaması gibi) nedeni ile bazı hastaların lamivudin monoterapisi ile takip edildikleri tespit edildi. Nakil sonrası evrede immünosüpresyon protokolü farklı olmamasına rağmen, HBV hastalarının farklı immünosüpresif tedavi rejimlerine evrim geçirdiği anlaşılmaktadır. Bunu greft sağkalımının daha iyi olduğu bilgisi ile birleştirdiğimizde HBV'nin kendi başına farklı bir immünosüpresif etki yapması ile açıklayabiliriz.

REFERANSLAR:

1. Hollinger ,F.B. Hepatitis B Virüs. Fields, B.N., Knipe, D.M (Eds). Virology. 2"J edition, New York, Raven Pres; 2171- 2238,1990
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-1745.
3. Lurman A. *Eine icterus epidemic. (In German). Berl Klin Woschenschr*;22:20-3; 1885
4. Mahoney FJ: Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical Microbiology Rev*;12:351-66; 1999.
5. MacCallum, F. O. 1947. Homologous Serum Jaundice. *Lancet*; 2: 691-692.
6. World Health Organization. Viral Hepatitis Reposty of WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 512. Geneva: WHO, 1973.
7. Blumberg, B.S., Gerstley, B.S.J., Hungerford, D.A., London, W.T., and Sutnick, A.J. A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia and Hepatitis. *Annals of Internal Medicine*; 66: 924-931, 1967.
8. Prince, A.M. An Antigen Detected in the Blood During the Incubation Period of Serum Hepatitis. *Proc. Natl Acad Sci USA*; 60: 814-821; 1968.
9. Okochi K. and Murakami, S. Observations on Australia Antigen in Japanese. *Vox Sang*; 15: 374-385, 1968.
10. Dane, D.S., Cameron, C.H. and Briggs, M. Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis. *Lancet*; i: 695-698, 1970.
11. Kaplan, P.M., Greenman, R.L., Gerin, J.L., Purcell, R.H. and Robinson, W.S. 1973. DNA Polymerase Associated with Human Hepatitis B Antigen. *Journal or Virology*; 12: 995-1005.
12. Robinson, W.S. and Greenman, R.L. DNA Polymerase in the Core of the Human Hepatitis B Virus Candidate. *Journal of Virology*; 13: 1231-1236, 1974a.
13. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven;;2923–2970; 2001.
14. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins:2923-2969, 2001.
15. Yenen, O. Ş., Wilke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M.(Eds):Hepatit B. İnfeksiyon Hastalıkları,1.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul;641-700,1996.
16. Robinson, W.S.: Hepadnaviridae and Their Replication. Fields, B.N., Knipe,D.M (Eds):. *Fundamental Virology*. 2 nd ed. Lippincott, Raven Press Ltd; 989-1021,1991.
17. Seeger, C., Mason, W.S.: Hepatitis B Virus Biology. *Microbiol Mol Biol Rev*; 64: 51- 68,2000.
18. Akan, E.: Viral Hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, İzmir, Saray Kitapevleri; 502- 549,1994.
19. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2007*. 1. baskı. İstanbul: Ohan Matbaası: 96-107, 2007.

20. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapiddetection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. *Tohoku J ExpMed*; 210: 67-68; 2006.
21. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone;1406-1439; 1995.
22. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N et al., eds. *Viral Pathogenesis*, Philadelphia, Lippincott - Raven;745-778 ; 1997.
23. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T: The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Semin immünopathol*; 17: 149-66; 1995.
24. Lau JYN, Wrihl TL: Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*; 342: 1335-40; 1993.
25. Wang G-H, Seeger C: The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. *Cell*; 71: 663-70; 1992.
26. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company;158-182; , 1999.
27. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis*; 11: 761-795; 2007.
28. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*; 198:489, 1994.
29. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol*; 81:67; 2000.
30. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol*; 83:2059; 2002.
31. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*; 46:388, 2007.
32. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. Early hepatitis B virus DNA suppression can predict virologic response to peginterferon and lamivudine treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:1022, 2008.
33. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*; 362: 2089-94, 2003.
34. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 45: 507-539, 2007.
35. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B Genotypes. *Vaccine*; 23:2409- 2423, 2005.
36. Leblebicioğlu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*; 10: 537-41, 2004.
37. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol*; 37:35, 2002.
38. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol*; 38:656, 2003.

39. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*; 76:33, 2005.
40. Ueda K, Tsurimoto T, Matsubara K. Three envelope proteins of Hepatitis B virus: Large S, Middle S, and major SHBs needed for the formation of Dane particles. *J. Virol*;65(7):3521–3529,1991.
41. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*;47:451–460, 1986.
42. Mason WS, Seeger C. Hepadenavirus-molecular biology and pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*;168:1, 1991.
43. Huovila AJ, Eder AM, Fuller SD. Hepatitis B surface antigen assemblers in a post-ER, pre-Golgi compartment. *Journal of Cell biology*;118:1305–1320, 1992.
44. Lonberg-Holm K, Philipson L. Virus receptor: part 2- animal viruses. In: Lonberg-Holm K, Philipson L, editors. *Receptors and recognition series B Vol 8*. London: Chapman and Hall; pp. 85–211, 1981.
45. Neurath AR, Kent SB, Strick N, Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell*;46:429-436, 1986.
46. Le Seyec, J., P. Chouteau, I. Cannie, C. Guguen-Guillouzo, and P. Gripon. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *J. Virol.* 73:2052-2057, 1999.
47. Gripon, P., I. Cannie, and S. Urban. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J. Virol.* 79:1613-1622, 2005.
48. Glebe, D., M. Aliakbari, P. Krass, E. V. Knoop, K. P. Valerius, and W. H. Gerlich.. Pre-S1 antigen-dependent infection of Tupaia hepatocyte cultures with human hepatitis B virus. *J. Virol.* 77:9511-9521, 2003.
49. Mapping of the Hepatitis B Virus Pre-S1 Domain Involved in Receptor Recognition. Barrera A, Guerra B, Notvall L, Lanford RE. *J Virol.* Aug;79(15):9786-98, 2005.
50. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophy Acta*; 1614: 89-96, 2003.
51. Hartmann-Stuhler C, Prange R. Hepatitis B virus large envelope protein interacts with gamma2-adaptin, a clathrin adaptor-related protein. *J Virol*;75:5343-5351,2001.
52. Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol*; 71: 1310-1316, 1997.
53. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*; 29:403, 1982.
54. WuTT, Coates L, Aldrich CE, summers J, Mason WS: in hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology*; 175(1): 255-61, 1990.
55. Schultz U, Summers J, Staeheli P, Chisari FV, Elimination of duck hepatitis B virus RNA containing capsids in duck interferon alfa treated hepatocytes. *J virol.*; 73(7) : 5459-65, 1999.

56. Kock J, Schlicht H-J. Analysis of the earliest steps of hepadnavirus replication genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J Virol*;67:4867, 1993.
57. Roossinck MJ, Jameel S, Loukin SH, Siddiqui A. Expression of hepatitis B viral core region in mammalian cells. *Mol Cell Biol*;6:1393, 1986.
58. Pollack J, Ganem D. An RNA stem-loop structure directs hepatitis B virus genomic RNA encapsidation. *J Virol*;67:3254, 1993.
59. Pollack J, Ganem D. Site-specific RNA binding by a hepatitis B virus reverse transcriptase initiates two reactions: RNA packaging and DNA synthesis. *J Virol*;68:5579, 1994.
60. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins,;2971-3036, 2001.
61. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company,;158-182, 1999.
62. Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of hepatitis B in the community. *Communicable Disease Series*,1, 1996.
63. World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva, WHO, (unpublished document WHO/V&B/01.31 available on request from Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland), 2001.
64. Badur S: Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu, 1993.
65. Kurt H, Balık İ, Özkan MS, Tekeli E: Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV taşıyıcısı annelerden yenidoğana geçişi. II. Ulusal İnf. Hast. Kongresi Özet Kitabı. İstanbul 4-7 Eylül 1989.
66. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S: Türkiye’de Hepatit B virüsü enfeksiyonunun seroepidemiolojisi. *Turkish J Gastroenterohep*. 1:49-53. 1990.
67. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood*;81, 1993.
68. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiolojisi. Tekeli E, Balık İ (edt). *Viral Hepatit*:121-128, 2003.
69. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*;39:64-69, 2003.
70. Chang MH. Hepatitis B: long-term outcome and benefits from mass vaccination in children. *Acta Gastroenterol Belg*;61:210, 1998.
71. Botha JF, Ritchie MJ, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland: role of perinatal and horizontal infection. *Lancet*;1(8388):1210, 1984.
72. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*;263:1218, 1990.
73. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific seroprevalence and endemicity. *Vaccine*.30(12):2212–9, 2012.

74. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology*; 8:1130, 1988.
75. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde hepatit B virus enfeksiyözitesinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg*; 8: 10-15, 2003.
76. Moss B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature*;311:67–9, 1984.
77. Penna A, Chisari FV, Bertolotti A, Missale G, Fowler P, Giuberti T, et al. Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *J Exp Med*;174:1565–70, 1991.
78. Rehmann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, et al. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med*;181:1047–58, 1995.
79. Bertolotti A, Ferrari C, Fiaccadori F, Penna A, Margolskee R, Schlicht HJ, et al. HLA class I-restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*;88:10445–9, 1991.
80. Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, et al. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med*;191:1269–80, 2000.
81. Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol*;79:7269–72, 2005.
82. Okamoto H, Imai M, Kametani M, et al. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. *Jpn J Exp Med*;57:231–236, 1987.
83. Carman WF, Trautwein C, van Deursen FJ, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology*; 24:489, 1996.
84. Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med*; 122:241, 1995.
85. Baumert TF, Rogers SA, Hasegawa K, Liang TJ. Two core promoter mutations identified in a hepatitis B virus strain associated with fulminant hepatitis result in enhanced viral replication. *J Clin Invest*; 98:2268, 1996.
86. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*;97:265, 2005.
87. Rodriguez-Frias F, Buti M, Jardi R, Cotrina M, Viladomiu L, Esteban R, Guardia J: Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. *Hepatology*,22:1641-1647, 1995.
88. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, Maisonnas M, Trepo C, Zoulim F: Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol*, 33:430-439, 2000.
89. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e-antigen minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* ;88:4186-90. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.10.4186> PMID:2034663 PMCID:PMC51623, 1991.

90. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis Be antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* ;9:588, 1989.
91. Angus PW. Review: hepatitis B and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*;12:217, 1997.
92. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature*;317:489, 1985.
93. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepatol*;4(Suppl. 1):11, 1997.
94. Wang HC¹, Huang W, Lai MD, Su IJ, Cancer Sci. Aug;97(8):683-8. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis, 2006.
95. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet*;336:325, 1990.
96. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology*;26:786, 1997.
97. Jilg W. Hepatitis B – Bedeutung für die transfusionsmedizin. *Infusionsther Transfusionsmed*;21(Suppl. 1):20, 1994.
98. Weber B, Bayer A, Kirch P, et al. Improved detection of hepatitis B virus surface antigen by a new rapid automated assay. *J Clin Microbiol*;37:2639, 1999.
99. Shaw T, Locarnini SA. Preclinical aspects of lamivudine and famciclovir against hepatitis B virus. *J Viral Hepat*;6:89, 1999.
100. Çakaloğlu Y. Hepatit B tedavisi: kronik hepatit dışı indikasyonlar, s: 187-9. Ustaçelebi Ş, Badur S, Abacıoğlu H (eds), Uluslararası Katılımlı I. Ulusal Viroloji Kongresi, Konferanslar ve Bildiriler Kitabı, Öncü Basımevi, Ankara, 2003.
101. Yuen MF, Kato T, Mizokami M, et al. Clinical outcome and virologic profiles of severe hepatitis B exacerbation due to YMDD mutations. *J Hepatol*; 39: 850-5, 2003.
102. Akarsu M, Şengönül A, Tankurt E, et al. YMDD motif variants in inactive hepatitis B carriers detected by Inno- Lipa HBV DR assay. *J Gastroenterol Hepatol*; 21: 1783-8, 2006.
103. Li D, Gu HX, Zhang SY, et al. YMDD mutations and genotypes of hepatitis B virus in Northern China. *Jpn J Infect Dis*, 59: 42-5, 2006.
104. Liang WF, Yang DH, Shen YH, Xie YJ, Zhao NF. Types and emergence time of YMDD motif mutation in hepatitis B virus polymerase gene during lamivudine treatment. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*; 11: 302-4, 2003.
105. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with development of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*; 125:292–297, 2003.
106. Hollinger FB. Hepatitis B virus, Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Field virology, 3rd Ed, Philadelphia; Lippincott-Raven Publishers:2783-61, 1996.
107. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*;332;1092-3, 1995.
108. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, Gerin JL, Purcell RH, Ludwig J, et al. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. *Gastroenterology*;93:675-80, 1987.

109. Servoss JC, Freidman LS, Dienstag JL. Diagnostic approach to viral hepatitis. In: Thomas HC, Lemon B, Zucherman AJ, editors. *Viral Hepatitis*: Blackwell; p. 50-64, 2005.
110. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R, et al. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci*;31:620-4, 1986.
111. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover JC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th Ed, Washington, DC: ASM Press; 1464-79, 2003.
112. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment, *Clin Chem*;43:1500-6, 1997.
113. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frøsner GG, Deinhardt F, et al. Viral hepatitis type B: Studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med*;300:101-6, 1979.
114. Perillo RP, Chau KH, Overby LR, Decker RH. Anti-hepatitis B core immunoglobulin M in the serologic evaluation of hepatitis B virus infection and simultaneous infection with type B delta agent, and non-A non-B viruses. *Gastroenterology*;85:163-7, 1983.
115. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*;9:452-6, 1989.
116. Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, Heyward WL, Francis DP, Kane MA. Epidemiological analysis of the significance of low positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. *J Clin Microbiol*;19:521-5, 1984.
117. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol*;21:269-72, 1994.
118. Chung HT, Lee ST, Lok AS. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis C virus and antibody to HBcAg. *Hepatology*;18:1045-9, 1993.
119. Chan HL, Ghany MG, Lok AS. Hepatitis B. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's Disease of the Liver*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; p 757-91, 1999.
120. Lieberman HM, LaBrecque DR, Kew MC, Hadziyannis SJ, Shafritz DA. Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridization test: Comparison to HBeAg/anti-HBe status in HBsAg carriers. *Hepatology*;3:285-91, 1983.
121. Okada K, Kariyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e-Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*;294:746-9, 1976.
122. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission on hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol*;105:94-8, 1977.
123. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: Clinical and liver histologic studies. *Hepatology*;8:374-7, 1988.

124. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, Cotrina M ve ark. Rapid detection of lamivudineresistant hepatitis B virus polymerase gene variants. *J Virol Methods*; 83: 181-187, 1999.
125. Robinson WS. DNA and DNA polymerase in the core of the Dane particle of hepatitis B. *Am J Med Sci*;270:151-9, 1975.
126. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frønsner GG, Deinhardt F, et al. Viral hepatitis type B: Studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med*;300:101-6, 1979.
127. Brehot C: Polymerase chain reaction for diagnosis of hepatitis B and C viral hepatitis. *J Hepatol* 1993;17 (Supp 13): 35-41., 6. Türkoğlu S, Badur S: Enfeksiyon hastalıkları tanısında PCR *Türk Mikrobiyol Cem Derg. Yayını No: 22, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, S.II, 1995.*
128. Hendricks DA, Stowe BJ, Hoo BS, Kolberg J, Irvine BD, Neuwald PD, et al. Quantitation of HBV DNA in human serum using a branched DNA (bDNA) signal amplification assay. *Am J Clin Pathol*;104:537-40, 1995.
129. Koziel, M.J., Siddiqui, A. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R (eds). Philadelphia, Churchill-Livingstone; 1864- 1885,2005
130. Ichalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest*;93:230-9, 1994.
131. Chan HL, Ghany MG, Lok AS. Hepatitis B. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Disease of the Liver. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; p 757-91, 1999.
132. Brechot C, Degos F, Lugassy C, Thiers V, Zafrani S, Franco D, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*;312:270-6, 1985.
133. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, Terre S, D'Errico A, Grigioni W, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*;323:80-5, 1990.
134. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*;339:952-5, 1992.
135. Hou J, Karayiannis P, Waters J, Luo K, Liang C, Thomas HC. A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers. *Hepatology* ;21:273-8, 1995.
136. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M et al. latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen, *Hepatology*,31:488-95, 2000.
137. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA ve ark. Identification and Characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology*; 27: 1670-1677, 1998.
138. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, et al. Response to hepatitis B vaccine of person positive for antibody to hepatitis B core antigen, *gastroenterology*;103:590-4, 1992.

139. Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, Cotrina M ve ark. Rapid detection of lamivudineresistant hepatitis B virus polymerase gene variants. *J Virol Methods*; 83: 181-187, 1999.
140. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL ve ark. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*; 30: 567-572, 1999.
141. Punia P, Cane P, Teo CG, Saunders N. Quantitation of hepatitis B lamivudine resistant mutants by real-time amplification refractory mutation system PCR. *J Hepatol*; 40: 986-992, 2004.
142. EASL Guideline , *J Hepatology*;50:227-42, 2009.
143. Aydın K. Kronik hepatit B'de güncel tedavi. *ANKEM Derg*; 20: 203-207, 2006.
144. Si Ahmed N, Tavan D, Pichoud C, Berby F ve ark. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology*; 32: 1078-1088, 2000.
145. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*;4:936, 2006.
146. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am*; 20: 47-61, 2006.
147. Etiz, N., Türtoğlu, S.: Viral Hepatitlerin Tanısında Kullanılan Testler ve Standardizasyon. In: Viral Hepatit. Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E(eds). Viral Hepatitle Savaşım Derneği;128- 150, 2005.
148. Lee CZ, Lee HS, Huang GT, Yang PM ve ark. Detection of YMDD mutation using mutant-spesific primers in chronic hepatitis B patients before and after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol*; 12: 5301-5305, 2006.
149. Pallier C, Castéra L, Soulier A, Hézode C ve ark. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. *J Virol*; 80: 643-653, 2006.
150. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann Intern Med*; 101: 613-616, 1984.
151. Manesis E K. The naturel history of chronic HBV infection. *Curr Hepatitis Report*;8:10-7, 2009.
152. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*;11:97-107, 2004.
153. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*;61:1942-1956, 1988.
154. Lok ASF, Conjeevaram HS, Negro F. Hepatitis B and D. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey W, editors. Schiff's Diseases of the liver. 10'th edition. Philidelphia: Lippincot Williams&Wilkins;745-806, 2007.
155. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection; 2009.
156. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis*; 40 (6-7): 436-450, 2008.

157. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*; 2: 263-283, 2008.
158. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*;39:50-8, 2003.
159. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol*; 39:S93–S98, 2003.
160. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*;334:1422- 1427, 1996.
161. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alfa interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen positive chronic hepatitis B. A meta- analysis. *Ann Intern Med*; 119 :312, 1993.
162. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Pegilasyon teknolojisi, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi. *Viral Hepatit* Öhan Matbaası; s. 199-231, 2005.
163. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*; 10:298, 2003.
164. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*; 352:2682, 2005.
165. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*; 351:1206, 2004.
166. Lai L, Hui CK, Leung N, et al. Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B. *Int J Nanomedicine*;1:255-62, 2006.
167. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*;56:699-705, 2007.
168. Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 102:2091, 1992.
169. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*; 323:295, 1990.
170. Saracco G, Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs*; 3: 360-8, 1997.
171. Van Zonneveld M et al. The safety of pagylated interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation; *Aliment pharmacol Ther*;21: 1163-1171, 2005..
172. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* ; 339: 61-68, 1998.
173. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*;46:562–568, 2000.

174. Goodman Z, Dhillon AP, Wu PC, Gray F, Atkins M, Stevenson C, Barber J, Brown N, Crowther L, Woessner M. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Hepatol*;30(suppl 1):59, 1999.
175. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*; 50: 661, 2009.
176. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic Hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*;32 :828-834, 2000.
177. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*; 341:1256, 1999.
178. Dienstag JL, hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* ; 359: 1486-1500, 2008.
179. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B mutations in the polymerase region. *Hepatology*; 33:751, 2001.
180. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung N, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*;36:687–696, 2003.
181. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*; 17:333–7, 2002.
182. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*; 34: 785-791, 2001.
183. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*;42:173-179, 2005.
184. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*;40:883-891, 2004.
185. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, et al. A placebo controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*; 6: 387, 1999.
186. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology*; 29:1863, 1999.
187. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Sievert W, Schiffman M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*;348:808–816, 2003.
188. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*;348:800–807, 2003.
189. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*;352:2673-2681, 2005.
190. Schiffman M, Marcellin P, Jeffers L, et al. HbsAg seroconversion in adefovir dipivoxil treated chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*; 40 :17, 2004.
191. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir

- dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. *Lancet*;358:718–723, 2001.
192. Peters MG, Hann HW, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 126: 91–101, 2001.
 193. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-livertransplantation patients. *Hepatology*;38: 1419–1427, 2003.
 194. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 5: 350-359, 2006.
 195. Perrillo RP, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*;126:81–90, 2004.
 196. Annaert P, Kinget R, Naesens L, De Clercq E, Augustijns P. Transport, uptake, and metabolism of the bis (pivaloyloxymethyl)-ester prodrug of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine in an in vitro cell culture system of the intestinal mucosa (Caco-2). *Pharm Res*; 14: 492–6, 1997.
 197. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, Chim AML ve ark. Long-term follow-uppeginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*; 41: 1357-1364, 2005.
 198. Kim do Y, Kim HJ, Lee CK, Suh JH, Kim DH, Cho YS, Won SY, Park BK, Park IS. Efficacy of Adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudin-resistant hepatitis B virus genotype C infection. *Liver Int. Feb*;27(1):47-53, 2007.
 199. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW, Yueng YH, Wong A, Rousseau F, Yuen KY, Naoumov NN, Lau GK. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol. May*;48(5):714-20, 2008.
 200. Bronowicki JP, Nani A, Barraud H, Cadranel JF. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue based therapy in chronic hepatitis B. *Gastroentorol clin biol Jan*;32(1 Pt 2):S50-5, 2008.
 201. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al for the BEHoLD A1463022 Study Group. A randomized comparison of entekavir to lamivudine for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients. *N Engl J Med*;354:1001-1010, 2006.
 202. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al for the BEHoLD A1463027 Study Group. Entekavir for HBeAgnegative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entekavir to lamivudine for treatment of HbeAgnegative chronic hepatitis B in nucleoside- naïve patients. *N Engl J Med*;354:1011-1020, 2006.
 203. Gitlin N. Hepatits B: diagnosis, prevention and treatment, *Clin Chemist*;43:1500-6, 1997.
 204. Bilgiç A, Özaçar T. Hepatit B virus, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp İtabevleri*:1350-70, 2002.
 205. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*; 45(Suppl 4): 1-11, 1999.

206. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990: Questions and answers. *Seminars Liver Dis*; 15: 340-59, 1995.
207. EASL Guideline , *J Hepatology*;50:227-42, 2009.
208. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*; 22: 696-699, 1995.
209. Commerce in transplantation in Third World countries. *Kidney International*; 49: 1181-1186, 1996.
210. Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF, Martin P. Management of hepatitis B after renal transplantation: an update. *J Nephrol*;15:113–122, 2002.
211. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant*;5:2913–2921, 2005.
212. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranet JF, Bernard B, Opolon P, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*;29:257–263, 1999.
213. Diethelm AG, Deierhoi MH, Hudson SL, Laskow DA, Julian BA, Gaston RS, Bynon JS, Curtis JJ. Progress in renal transplantation. A single center study of 3359 patients over 25 years. *Ann Surg*;221:446–457; discussion 457-458, 1995.
214. Starzl TE, Weil R 3rd, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Koep LJ, Iwaki Y, Terasaki PI, Porter KA. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet*;151:17 26, 1980.
215. Santos L, Alves R, Macario F, Parada B, Campos M, Mota A. Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc*;41:880–882, 2009.
216. Fornairon S, Pol S, Legendre C. et al. The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation*; 62: 297-9, 1996.
217. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, Antoine M, Peny MO, Liesnard C, Vereerstraeten P, Cogan E, Adler M, Abramowicz D. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation*;66:883–886, 1998.
218. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology*;36:1246–1252, 2002.
219. Thabut D, Thibault V, Bernard-Chabert B, Mouquet C, Di Martino V, Le Calvez S, Opolon P, Benhamou Y, Bitker MO, Poynard T. Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;16:1367–1373, 2004.
220. Rostaing L, Henry S, Cisterne JM, Duffaut M, Icart J, Durand D. Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*;64:1624–1627, 1997.
221. Bernhard K. Krämer, Domingo Del Castillo, Raimund Margreiter, Heide Sperschneider, Christoph J. Olbricht, Joaquín Ortuño, Urban Sester, Ulrich Kunzendorf, Karl-Heinz Dietl, Vittorio Bonomini, Paolo Rigotti, Claudio Ronco, Jose M. Tabernero,

- Manuel Rivero, Bernhard Banas, Ferdinand Mühlbacher, Manuel Arias and Giuseppe Montagnino for the European Tacrolimus versus Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group*: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results *Nephrol. Dial. Transplant.* 23 (7): 2386-2392. February 7, 2008.
222. Shirin Nkongolo, Yi Ni, Florian A. Lempp, Christina Kaufman, Thomas Lindner, Katharina Esser-Nobis, Volker Lohmann, Walter Mier, Stefan Mehrle, Stephan Urban : Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor, 2014.
 223. McMurray RW, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci* 323:94-6, 2002.
 224. Badid C, Desmouliere A, Laville M: Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 16:1752-1756, 2001.
 225. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61:1098-1114, 2002.
 226. Harzallah K, Badid C, Fouque D et al: Efficacy of mycophenolate mofetil on recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 59:212-216, 2003.
 227. Emmanuel Morelon, Marie-France Mamzer-Bruneel, *et al.* Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*;16:18-20, 2001.
 228. Sehgal SN. Sirolimus: Its Discovery, Biological Properties, and Mechanism of Action. *Transplant Proc*;35:7S-14S, 2003.
 229. Morales JM, Andres A, Dominiguez-Gil B, Sierra MP, Arenas J, Delgado M, Casal MC, Rodicio L. Tubular Function in Patients with Hypokalemia Induced by Sirolimus after Renal Transplantation. *Transplant Proc*;35:154S-156S, 2003.
 230. Fishman Ja . Pneumocystis carinii and parasitic infections in transplantation. In: Moellering RC, Rubin RH (Infectious Disease Clinics of North America Vol 9 No 4) Infection in Transplantation. WB Saunders, Philadelphia, pp 1005-1043, 1995.
 231. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol*;64:51-68, 2000.
 232. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol*;13:22-38, 2007.
 233. Meier A, Mehrle S, Weiss TS, Mier W, Urban S. Myristoylated preS1-domain of the hepatitis B virus L-protein mediates specific binding to differentiated hepatocytes. *Hepatology*;58:31-42, 2013.
 234. Li Vecchi M, La Spada E, Li Vecchi V, Montalto G. Hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *The International journal of artificial organs*;30(2):100-107, 2007.
 235. Thabut, Dominique Thibault, Vincent, Bernard-Chabert, Brigitte, Mouquet, Catherine, Di Martino, Vincent, Le Calvez, Sophie, Opolon, Pierre^a; Benhamou, Yves^a; Bitker, Marc Olivier^c; Poynard, Thierry^a : Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B; *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: Volume 16 - Issue 12 - pp 1367-1373, December 2004.

236. Kamar N, Sandres-Saune K, Ribes D, et al. Effects of long-term lamivudine therapy in renal transplant recipients. *J Clin Virol*; 31:298-303, 2004.
237. London WT, Drew JS, Blumberg BS, Grossman RA, Lyons PJ. Association of graft survival with host response to hepatitis B infection in patients with kidney transplants. *N Engl J Med* ; 296: 241-244, 1977.
238. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HbsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant*; 5: 2913-2921, 2005.
239. Liu XY, Yu LX, Fu SJ, Xu J, Du CF, Deng WF, Wang YB, Ye GR, Zhang YX. Application of tacrolimus and cyclosporine A in HBV-carrying renal transplant recipients;27(7):1090-2, 2007.
240. Shirin Nkongolo, Yi Ni, Florian A. Lempp, Christina Kaufman, Thomas Lindner, Katharina Esser-Nobis, Volker Lohmann, Walter Mier, Stefan Mehrle, Stephan Urban : Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor, 2014.
241. Vincent Wai-Sun Wong, Grace Lai-Hung Wong, Winnie Chiu-Wing Chu, Angel Mei-Ling Chim, Arlinking Ong, David Ka-Wai Yeung, Karen Kar-Lum Yiu, Shirley Ho-Ting Chu, Hoi-Yun Chan, Jean Woo, Francis Ka-Leung Chan, Henry Lik-Yuen Chan; Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population ;Received: May 27, 2011; Received in revised form: August 23, 2011;
242. Gastroenterol;25:286-289.Indian Journal of Gastroenterology, Vol 25 November - December 287, 2006.
243. P. R. Spradling, B. Simons, M. Narayanan, J. Xing, C. Homan, L. Bulkow, H. Cagle, C. D. Schraer, B. J. McMahon ; Incidence of Diabetes Mellitus in a Population-Based Cohort of Persons With Chronic Hepatitis B *J Viral Hepat*;20(7):510-513, 2013.
244. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporin for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*;63:977-83, 1997.
245. Ghafari A, PourAli R, Sepehrvand N, Hatami S, Modarres V Post-transplantation diabetes mellitus; frequency and related risk factors: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*;21(5):842-5, 2010.
246. Fan WC, King KL, Loong CC, Wu CW Hepatocellular carcinoma after renal transplantation: the long-term impact of cirrhosis on chronic hepatitis B virus infection *Transplant Proc.*38(7):2080-3, 2006.
247. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*;57(RR-8):1-20, 2008.
248. Ghany, M.G., Lok, A.S., Everhart, J.E., et al. HALT-C Trial Group. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, Vol 138, No issue 1, pp. (136-146), 2010.
249. Vallet-Pichard, A., Fontaine, H., Mallet, V. & Pol, S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol*, Vol 55, No issue 2, pp (472-478), 2011.
250. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*;74:427-37, 2002.

251. Wong PN, Fung TT, Mak SK, Lo KY, Tong GM *et al* . Hepatitis B virus infection in dialysis patients. J Gastroenterol Hepatol;20:1641-51, 2005.