

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE YENİ YANIT GÖSTERGELERİNİN
EŞLİĞİNDE ANTİVİRAL İLAÇLARA YANIT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlknur YAVUZ

Trabzon-2012

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE YENİ YANIT GÖSTERGELERİNİN
EŞLİĞİNDE ANTİVİRAL İLAÇLARA YANIT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlknur YAVUZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon-2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde katkılarından dolayı, başta değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. İftihar KÖKSAL'a, Anabilim dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Gürdal YILMAZ'a ve diğer tüm hocalarıma, sabrından dolayı sevgili eşim Köksal YAVUZ'a, daha kendilerinin yaptığı fedakarlığın farkında olmayan oğlum Yusuf Kaan YAVUZ ve ismi henüz belli olmayan kızıma, her zaman yanımda olan aileme, ablalığını tezimin hazırlanması aşamasında da eksik etmeyen Uzm. Dr. Firdevs AKSOY'a, Anabilim dalımızda çalışan tüm Araştırma Görevlisi ve diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
GRAFİK LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virüsünün Moleküler Virolojisi.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Virüsün Yapısı.....	4
2.1.3. Genomun Yapısı.....	5
2.1.4. Viral Replikasyon ve Yaşam Döngüsü.....	7
2.1.5. HBV Genotip ve Subtipleri.....	9
2.1.6. HBV Mutantları.....	10
2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	11
2.2.1. Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı.....	11
2.2.2. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı.....	14
2.2.3. HBV’nin Bulaş Yolları.....	15
2.2.4. HBV Enfeksiyonu Açısından Risk Grupları.....	18
2.2.5. Patogenez.....	18
2.3. HBV Enfeksiyonlarında Kullanılan Tanımlamalar.....	20
2.3.1. Tanımlar.....	20
2.3.2. Tanı Kriterleri.....	21

2.4. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarında Klinik.....	23
2.4.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu.....	23
2.4.2. HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	24
2.4.3. HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyri Etkileyen Faktörler.....	25
2.4.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonun Fazları.....	28
2.5. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri.....	31
2.5.1. Serolojik Tanı Yöntemleri.....	31
2.5.2. Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler.....	35
2.5.3. Kronik HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler.....	35
2.5.4. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri.....	37
2.5.5. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	37
2.5.6. Histopatolojik Tanı.....	39
2.6. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Yönetimi.....	43
2.6.1. Başlangıç Değerlendirmesi Hasta Bilgilendirme ve İzlem.....	44
2.6.2. Karaciğer Hastalığının Tedavi Öncesi Değerlendirmesi.....	46
2.6.3. Antiviral Tedavi İçin Hasta Seçimi.....	47
2.6.4. Tedavi seçenekleri.....	48
2.6.5. KBH Enfeksiyonunda Tedavi Stratejileri ve Öneriler.....	59
2.6.6. Tedavi Cevabının Yorumlanması.....	60
2.6.7. Tedaviye Cevabın Göstergeleri.....	62
2.6.8. Tedavi Süresi ve Tedavi Sonrası Takipler.....	64
3. MATERYAL ve METOD.....	65
4. BULGULAR.....	70
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	101
7. ÖZET.....	103
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	105

9. KAYNAKLAR.....	107
--------------------------	------------

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. KHB Enfeksiyonunun endemisite bölgeleri ve geçiş yolları.....	12
Tablo 2. HBV'nin Bulaş Yolları.....	15
Tablo 3. HBV Enfeksiyonu Açısından Taranması gereken Yüksek Riskli gruplar.....	18
Tablo 4. Hastalığın Seyrini Etkileyen Faktörler.....	25
Tablo 5. KHB Enfeksiyonunun Dört Dinamik Fazı.....	31
Tablo 6. HBV Enfeksiyonunun Serolojik Markırları.....	32
Tablo 7. HBV Enfeksiyonunda Klinik Duruma Göre Diagnostik Testler.....	36
Tablo 8. İshak Modifiye Skorlama Sistemi.....	41
Tablo 9. Metavir Skorlama Sistemi.....	41
Tablo 10. Knodell Skorlaması (HAI).....	42
Tablo 11. Tedavi Öncesi Değerlendirme ve İlk Takip.....	45
Tablo 12. KHB Tedavisinde Kullanılan İlaçların Doz ve Süresi.....	49
Tablo 13. KHB Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etkinliği.....	58
Tablo 14. KHB Tedavisinde Peg İFN ve NUC'lerin Başlıca Ajantaj ve Dezavantajları.....	59
Tablo 15. KHB Tedavisi için Öneriler.....	60
Tablo 16. Tedaviye Cevapla İlgili Tanımlar.....	61
Tablo 17. Tedavi Cevabının Zamanlaması İle İlgili Tanımlar.....	62
Tablo 18. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	67
Tablo 19. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	67
Tablo 20. Kronik Hepatit B Nükleoz(t)id Analogları İle Tedavide Yanıt Tanımları.....	68

Tablo 21. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi	
Laboratuvar Bulguları.....	70
Tablo 22. Tedavi aylarına göre gruplardaki hasta dağılımları.....	72
Tablo 23. Hastaların değerlendirme dışı bırakma nedenleri.....	72
Tablo 24. Primer Cevapsız Hastaların İrdelenmesi.....	77
Tablo 25. Suboptimal Yanıtlı Hastaların İrdelenmesi.....	77
Tablo 26. Yetersiz Virolojik Cevaplı Hastaların İrdelenmesi.....	78
Tablo 27. Tedavi gruplarına göre yanıt tanımlamalarının oranlarının değerlendirilmesi.....	83
Tablo 28. HbeAg durumuna göre yanıt tanımlarının oranlarının değerlendirilmesi.....	83
Tablo 29. HbeAg ve antiviral deneyimlerine göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi.....	84
Tablo 30. HbeAg(+) KHB hastalarında HbeAg kaybı ve serokversiyon gelişen hastaların yıllara ve kullanılan antivirale göre dağılımı.....	89

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. HBV Virionunun Şematik Yapısı.....	5
Şekil 2. HBV Genomik Organizasyonu.....	6
Şekil 3. HBV yaşam döngüsü ve replikasyonunun şematik gösterimi.....	8
Şekil 4. KHB enfeksiyonunun prevalansının coğrafik dağılımı.....	13
Şekil 5. HBV enfeksiyonunda progresyon.....	25
Şekil 6. Lamivudinin kimyasal yapısı.....	51
Şekil 7. Adefovirin kimyasal yapısı.....	53
Şekil 8. Entekavirin kimyasal yapısı.....	54
Şekil 9. Telbivudinin kimyasal yapısı.....	56
Şekil 10. Tenofovirin kimyasal yapısı.....	57
Şekil 11. Entekavir tedavisi alan hastaların alt gruplara dağılımı.....	65
Şekil 12. Tenofovir tedavisi alan hastaların alt gruplara dağılımı.....	66
Şekil 13. Adefovir tedavisinden Tenofovire geçiş yapılan hastaların alt gruplara dağılımı.....	58
Şekil 14. ENT tedavisi alan hastaların dağılımı.....	71
Şekil 15. TDF tedavisi alan hastaların dağılımı.....	71
Şekil 16. ADF'den TDF'e geçiş yapılan hastaların dağılımı.....	71
arının antivirale göre karşılaştırması	

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1. ENT tedavisi alan hastaların gruplara göre EVR(+) sonuçları.....	73
Grafik 2. TDF tedavisi alan hastaların gruplara göre EVR(+) sonuçları.....	73
Grafik 3. ENT ve TDF tedavisi alan grupta EVR(+) hastaların alt gruplar arası karşılaştırılması.....	75
Grafik 4. EVR (+) ve EVR (-) hastaların karşılaştırılması.....	76
Grafik 5. YVC (+) ve YVC (-) hastaların karşılaştırılması.....	78
Grafik 6. ENT tedavisi alan grupta 48.hafta yanıtı (+) hastaların subgruplar arası karşılaştırılması.....	79
Grafik 7. TDF tedavisi alan grupta 48.hafta yanıtı (+) hastaların subgruplar arası karşılaştırılması.....	79
Grafik 8. 48.hafta sonu yanıt oranlarına göre antiviral ilaçların karşılaştırılması.....	80
Grafik 9. ENT tedavisi verilen grupta 96. hafta yanıt değerlendirilmesi.....	81
Grafik 10. TDF tedavisi verilen grupta 96.hafta yanıt değerlendirilmesi.....	81
Grafik 11. 96.hafta sonu sonuçları açısından ENT ve TDF tedavisi verilen hastaların sub gruplar arası karşılaştırılması.....	82
Grafik 12. ENT tedavisi alan grupta 144. hafta sonu yanıtı (+) hastaların subgruplar arası karşılaştırılması.....	82
Grafik 13. KHB'li hastalarda antiviral ilaçlara yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	84

Grafik 14. Entekavir Tedavisi Alan KHB'li Hastalarda Ortalama HBV DNA Düzeyi İle Zaman ilişkisi.....	85
Grafik 15. Tenofovir Tedavisi Alan KHB'li Hastalarda Ortalama HBV DNA Düzeyi İle Zaman ilişkisi.....	86
Grafik 16. Ortalama HBV DNA Viral Klirens Kinetiği.....	86
Grafik 17. HBV DNA kaybı süreleri açısından antivirallerin karşılaştırması.....	87
Grafik 18. HbeAg düşüş grafiği ilk 1 yıl için.....	88
Grafik 19. HBV DNA düşüş grafiği ilk 1 yıl için.....	80
Grafik 20. Grup 1A'da HbeAg kaybının yıllara göre dağılımı.....	89
Grafik 21. Grup 1A'da HbeAg Serokonversiyon oranlarının yıllara göre dağılımı.....	89
Grafik 22. Grup 2A'da HbeAg Kaybı ve Serokonversiyon oranlarının yıllara göre dağılımı.....	90
Grafik 23. Yıllara göre gelişen HbeAg kaybı oranlarının antivirale göre karşılaştırması.....	90

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin amino transaminaz
AntiHbs:	Hepatit B yüzey antikoru
AntiHbe:	Anti Hbe antikoru
AST:	Aspartat amino transaminaz
AHB:	Akut Hepatit B
ccc DNA:	Kovalen bağlı sirküler deoksiribonükleik asit
DNA:	Deoksiriboükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EVR:	Erken Virolojik Cevap
ENT:	Entekavir
ELISA:	Enzym-Linked Immünabsorbent Assay
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT:	Gamaglutamil Transpeptidaz
HAİ:	Histolojik Aktivite İndeksi
HbsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
HBV:	Hepatit B virüs
HbcAg:	Hepatit B core antijeni
HbeAg:	Hepatit B e antijeni
HBV DNA:	Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDV:	Hepatit D Virüsü
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü
HSK:	Hepatoselüler Kanser
INF:	İnterferon
IV:	İntra venöz
KHB:	Kronik Hepatit B
KCFT:	Karaciğer Fonksiyon testleri
NUC:	Nükleozit veya nükleotit analogları

ORF:	Open reading frame
Peg-IFN:	Pegile interferon
PC:	Primer Cevapsızlık
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT:	Protrombin zamanı
RNA:	Ribo��kleik asit
RT:	Revers transkriptaz
R��A:	Radyoimm��noasay
RT:	Ters transkriptaz
TDF:	Tenofovir
TNF:	T��m��r nekrozing fakt��r
TSH:	Tiroid Sitimulan Hormon
YVC:	Yetersiz Virolojik Cevap

1. GİRİŞ

Hepatit B enfeksiyonu küresel bir sağlık sorunu olup, güvenilir aşılardan 1982 yılından beri kullanımda olmasına rağmen, halen tüm dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada tahmini olarak 350 milyon kişi hepatit B virüsü (HBV) ile kronik olarak enfektir. Türkiye kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup dünya genelinde HbsAg seropozitifliği %0,1-20 arasındayken ülkemizde bu oran %1,7-21 arasında değişmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri düşük viremik inaktif taşıyıcılıktan ilerleyici kronik hepatite kadar değişkenlik gösterirken siroz, hepatoselüler kanser (HSK) ve ölüm istenmeyen sonuçlardır. HSK yılda 1 milyon ölüme neden olmakta ve günümüzde karaciğer nakli vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır.

Kronik hepatit B tedavisinde asıl amaç virüsü eradike etmek, karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamak ve uzun dönemde karaciğer sirozuna ve HSK'e engel olarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu amaçlara ulaşabilmek için, HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, HbsAg ve HbeAg kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmenin sağlanması gerekmektedir. HbsAg'nin kaybolması ve antiHbs'nin oluşması virüsün tam eradikasyonu olarak kabul edilmekle birlikte bu sonuca ulaşmak aylar ve yıllar alabilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavi kararını ve başarısını etkileyen konak ve virüse ait çok sayıda faktör bulunmaktadır. Viral yük, HbeAg durumu, genotip, yaş, kilo, hastalığı edinme şekli ve yaşı, hastalık süresi ve komorbid faktörler bunlardan en önemlileridir. Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan birçok terapötik ajan vardır. Kronik hepatit B tedavisinde mevcut ilaçlar standart interferon (sIFN), pegile-interferon (peg-IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin'dir. sIFN/Peg IFN immun modülatör ve antiviral etki gösterirler. Oral antiviral ajanlarda ise immun modülatör etki yoktur. Kronik hepatit B tedavisinde, IFN'lar için 48 haftalık bir tedavi süresi varken, oral antiviral ajanlar ile viral süpresyonu sağlamak için uzun süre kullanımı gerekmektedir.

Tedavi yanıt göstergeleri olarak kullanılan HBV DNA monitörizasyonu dışında viral parametreler olarak HbeAg kantitasyonu ve HbsAg kantitasyonu yeni kavramlardır. Tedavinin takibinde HBV DNA zamanlamasına ilişkin yanıt tanımları yapılmış ancak bu tanımlamaların birbirleriyle olan ilişkileri net açıklanmamıştır. Kronik hepatit B enfeksiyonunun oral antiviral ajanlarla tedavisinde, tedaviye yanıtın öngördürücüleri de net olarak ortaya konmamış olup, her geçen gün bu konuyla ilgili yeni fikirler ortaya atılmaktadır.

Bu tez çalışmasında kronik hepatit B tanısı konulmuş ve Entekavir veya Tenofovir ile tedavi edilen hastalarda yeni yanıt göstergeleri eşliğinde potent antiviral ajanların etkinlik değerlendirmesi amaçlanmıştır. Yeni yanıt göstergeleri olarak erken virolojik cevap (EVR, 12.hafta) ile 48. hafta yanıtları arasındaki ilişki ile HbeAg(+) olan hastalarda HbeAg titreleri ile HBV DNA seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsünün Moleküler Virolojisi

2.1.1. Tarihçe

Sarılık, halk arasında hepatit ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Viral hepatitleri ilk kez Hipokrat'ın 'epidemik sarılık' adıyla tanımladığı bilinmesine rağmen, kayıtlara geçişi Lurman ve arkadaşları tarafından 1885 yılında Bremen'deki tersane işçileri arasında insan lenf sıvısından hazırlanan çiçek aşısı uygulamasından 2-8 ay sonra hastalarda sarılık gelişmesini gözleyerek parenteral yolla bulaşan bir hepatit etkeni rapor etmeleri sonucu olmuştur (1,2). Antik çağlardan beri bilinen sarılıkta salgın hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908'de Mc Donald düşünmüş, 1912'de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve 'enfeksiyöz hepatit' olarak adlandırmıştır (3). Parenteral yolla bulaşan hepatit varlığı 1930'lu yıllarda gözlemlerle kesin olarak kanıtlanmıştır. 1943 yılında ABD'de bulaşıcı hepatit 'enfeksiyöz hepatit' olarak isimlendirilmiş, İngiltere Sağlık Bakanlığı aynı yıl kan, plazma, serum naklinden sonra gelişen sarılıkları 'homolog serum sarılığı' adı altında toplamıştır (4). Nihayet 1947'de MacCallum daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kabul edilecek olan hepatit A ve hepatit B terimlerini tıp literatürüne getirmiştir.

1965'te Blumberg ve arkadaşlarının insan serum proteinlerinin polimorfizmi üzerinde çalışırken, 'Australia' antijenini keşfetmeleri hepatit B virüs (HBV) ile tanışmada ilk adım olmuş ve Blumberg'e 1976 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır. Araştırmacılar Avustralya kökenli bir Amerikalı'nın kanında, pek çok kan transfüzyonu yapılmış hemofili hastasından elde edilen serum ile agar jel diffüzyonda prespitin bandı oluşturan bir antijen saptamışlardır. Bu saptanan antijen Avustralya (Au) antijeni olarak isimlendirilmiş ve konağa ait antijen olarak düşünülmüştür. Bu buluştan yıllar sonra Avustralya antijeninin akut hepatitle ilişkisi saptanmış ve "Hepatitis associated antijen-HAA" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar hepatit B ile ilişkiyi ortaya koymuş ve hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) olarak bugünkü ismini almıştır. HbsAg'nin keşfi ile büyük bir patlama görülen hepatit B araştırmaları serolojik tetkiklerin ve moleküler biyolojik metotların gelişmesiyle bugünkü seviyelerine ulaşmıştır. Bu antijenik yapının

bulunmasından sonra yapılan araştırmalar HBV'nin tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu ortaya koymuştur (2,5).

2.1.2. Virüsün Yapısı

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle bilinen tüm hayvan DNA virusleri içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin  yeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV' dir. Enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol a ması nedeniyle diğer hayvan viruslarından farklı bir yere sahip olan HBV'nun kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olur ise; büyüklük yapı ve miktar gibi değişik özellikler bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (4,6-8).

1- Yaklaşık 42 nm. (42-47 nm)  apında, enfektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri,

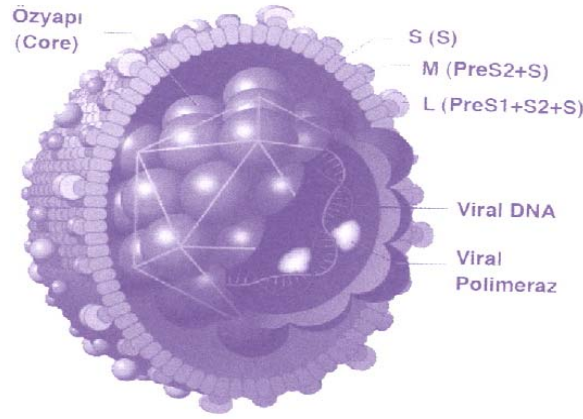
2- Yaklaşık 22 nm. (16-25 nm)  apında içinde nükleik asit bulunmayan nonenfektif, küresel partiküller,

3- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm.  apında 50-500 nm. uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-enfektif, tübüler partiküller.

Her üç formda enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HbsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup immunojeniktir. AntiHbs antikorları ile reaksiyon verirler. Non-enfektif formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HbsAg' nin büyük kısmını 22 nm' lik küresel partiküller oluşturur (9).

Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift ($\approx$ %70), kısmen tek iplikli ($\approx$ %30)  embersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır (şekil 1). HBV bir DNA virusu olmasına karşın revers transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve ribonükleik asit (RNA) aracısı üzerinden replike olur. HBV enfekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve cccDNA DNA (covalently closed circular) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir

replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (1,10,11).



Şekil 1. HBV Virionunun Şematik Yapısı (Kaynak 11).

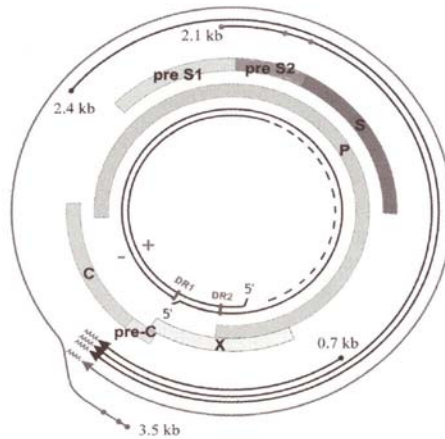
2.1.3. Genomun Yapısı

HBV; kısmen çift sarmallı, sirküler bir DNA molekülü taşır. DNA'nın mol ağırlığı 2.3×10 dalton'dur. HBV DNA; 3200 nukleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nukleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan meydana gelmiştir. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla beraber herbirinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. İki sarmal arasında değişik uzunlukta tek sarmallı bir bölge vardır. Negatif zincirin 5' ucunda, sentez sırasında “primer” olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken; pozitif zincirin 5' ucunda aynı işlevi yerine getiren bir RNA oligomeri yer alır. Negatif sarmalın 3' ucu ise 9- 10 nukleotidlik artık uç (terminal redundancy) ile sonlanır. Bu alan viral replikasyon sırasında pozitif DNA sarmalının sentezindeki “template switching” işlevinde DNA polimerazında etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, tamamen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar. Viral DNA'nın yapısal bütünlüğü her iki zincirin 5' uçlarında bulunan koheziv bölgelerden birbirlerine tutunmaları ile sağlanır (8).

HBV'nda genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine (open reading frame, ORF) sahiptir. ORF'lerin transkripsiyonu promoter (prom=başlatıcı)

ve enhancer (enh=güçlendirici) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre-C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. HBV-DNA'daki genler, arka arkaya dizilmiş ve birbirinden t amamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde içiçe girmiş durumdadırlar. Bu özellik nedeni ile HBV, bilinen en küçük genomik yapıya sahip olmakla birlikte, kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virusdur (1,12)

Bu dört gen bölgesi birbirleri ile iç içedir ve farklı bölgelerden okunmaya başlayarak farklı proteinlerin kodlanmasında rol alırlar. S geni; preS1, preS2 ve S bölgelerinden oluşur ve viriondaki zarf proteini ve diğer partiküllerdeki inkomplet HbsAg'nini kodlar. C geni; HbcAg olarak bilinen nükleokapsid protein cor antijenini ve fonksiyonu henüz tam olarak bilinmeyen HbeAg'ni kodlar. HbeAg'nin tespiti viral replikasyona ait yararlı bir belirleyicidir. HbcAg dolaşımda bulunmaz ancak immünohistokimyasal boyalarla enfekte HBcAg enfeksiyöz virüsün bir belirleyicisidir ve viral replikasyonun en doğru göstergesidir. P geni; revers transkriptaz aktivitesine sahip olan DNA polimerazı, X geni ise transkripsiyon-regülasyon aktivitesine sahip olan X proteinini kodlar (13,14). Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzer üç, C geni üzerinde ise pre- C ve C olmak üzere iki bölge bulunmakta ve dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır. Bu nedenle 4 adet ORF'e sahip olmasına rağmen HBV tarafından yedi değişik polipeptid üretilmektedir (15,16). HBV'nin genomik organizasyonu Şekil 2'de verilmektedir.



Şekil 2: HBV Genomik Organizasyonu (Kaynak 11)

2.1.4. Viral Replikasyon ve Yaşam Döngüsü

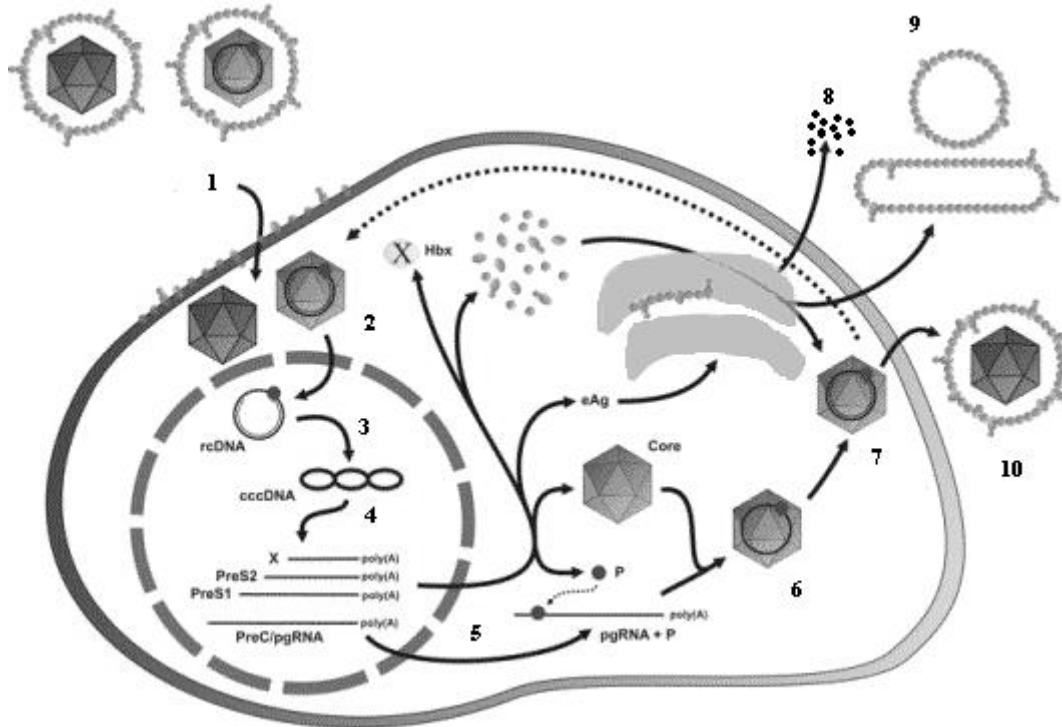
HBV'nun insan karaciğer hücrelerine tutunma ve giriş için kullandığı yüzey proteinleri henüz bilinmemektedir. Ancak LHBs Ag'nin amino terminalinde bulunan pre-S1 bölgesinin hedef hücreye tutunmada en önemli göreve sahip epitoplara içerdiği saptanmıştır. Tutunma gerçekleştikten sonra virus zarfı ve hücre membranı arasında füzyon meydana gelir ve nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Sitoplazmada enzimatik yollarla kapsid parçalanır ve viral genomik DNA ve polimeraz çekirdeğe taşınır (11,17).

HBV virionları genellikle 2 tip DNA taşır. Bunlardan biri daha baskın olan negatif iplik, diğeri ise kısmen tamamlanmış olan pozitif iplikli çembersel DNA (rcDNA) genomudur. Kendi kendine hazırlık mekanizması ile oluşmuş az miktarda lineer DNA da virion içerisinde bulunabilir. Replikasyon döngüsünün başlaması ile bu 2 form DNA da cccDNA'ya dönüştürülür. Genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması burasıdır. Karaciğer hücresinde bu olay, hepatosit virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte olmaktadır. Negatif DNA ipliğine kovalent olarak bağlanan revers transkriptaz yerinden ayrılarak pozitif iplikçiği tamamlanmakta, daha sonra bu 2 zincirin ligasyon reaksiyonu ile birbirine bağlanması ile cccDNA oluşmaktadır. cccDNA, HBV'nun hepatositlerde kalışında etkili olan moleküldür ve antiviral tedavi sonrasında izlenen viral reaktivasyonlardan sorumludur. Nükleer membrandan viral DNA'nın çekirdeğe ulaşması sonrasında virusa ait transkriptazlar ve hücresel RNA polimerazlar tarafından cccDNA oluşumu başlatılmaktadır. Viral RNA'lar olan 3,5 kb RNA'dan nükleokapsid proteini ya da HbcAg, HbeAg ve viral polimeraz; 2,4 ve 2,1 kb RNA'dan zarf proteinleri; 0,7 kb RNA'dan da X proteini sentezlenir. Bu esnada hücresel transkripsiyon faktörleri de rol oynar. 3,5 kb RNA ek olarak viral genomik DNA için kalıp olan pre-genomik RNA olarak da işleme alınır (11,18)

Viral genomik DNA'nın sentezi için revers transkriptaz pre-genomik RNA'nın 5' ucuna bağlanır ve bu kompleks nükleokapsid içine paketlenir; böylece nükleokapsid içinde revers transkripsiyon ve viral DNA'nın sentezi başlar. Burada DNA sentezini viral revers transkriptaz başlatır. Negatif iplikli DNA oluştuktan sonra revers transkriptaz enzimi RNAaz H aktivitesi ile pre-genomik RNA'yı parçalar ve pozitif ipliğin sentezine başlar. Nükleokapsid partikülleri, kısmi çift iplikli DNA molekülü oluştuğunda endoplazmik retikulum içerisinde tomurcuklanarak zarf yapılarını kazanmalarına imkan

sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek cccDNA kopya havuzunu artırmak için görev alırlar (11,18).

Özyapı (kor) proteinlerinin LHbsAg amino terminali kısmına bağlanmaları partiküllerin endoplazmik retikulumdan tomurcuklanmasına neden olur, üç zarf proteinini de içeren virionlar endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Bu esnada zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (11,18). Şekil 3’de HBV’nun yaşam döngüsü ve replikasyonu şematik olarak gösterilmektedir.



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

Şekil 3: HBV yaşam döngüsü ve replikasyonunun şematik gösterimi (Kaynak 11)

2.1.5. HBV Genotip ve Subtipleri

Dünya çapında HBV'nin sekiz genotipi saptanmış ve A'dan H'ye kadar etiketlenmiştir. HBV genotiplerinin yaygınlığı coğrafi konuma göre değişmektedir (19). HBV taşıyıcılık oranları dünyanın değişik bölgelerinde önemli farklılıklar gösterir. Bu bir ölçüde genetik dağılım farklılığı ile paraleldir. HBV prevalansının düşük olduğu Kuzeybatı Avrupa ve A.B.D'deki persistan taşıyıcılar arasında genotip A baskındır. Amazon bölgesi ve Peru gibi yüksek HBV prevalansına sahip ülkelerde ise genotip F'nin sık olduğu tespit edilmiştir. HBV bulaşında vertikal geçişin ilk sırada olduğu Doğu Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir. Bu durum kısmen, vertikal geçişten sorumlu olan HbeAg(+) (replikatif) dönemin daha uzun oluşu ile açıklanır. Vertikal geçişte enfekte olan çocuklarda kronikleşme oranı yaklaşık %80'dir. Bu nedenle hepatit B'nin endemik olduğu bölgelerde, yüksek taşıyıcılık oranının devamında en önemli mekanizmanın vertikal geçiş olduğu kabul edilmektedir (20,21). Ülkemizde yapılan çalışmalar baskın genotipin D olduğunu göstermektedir (22). Ayrıca HBV'nin yüzey antijeninde yer alan epitoplara baz alınarak subtipleri de tarif edilmiştir. Ülkemizde görülen subtip ise 'ayw' olarak saptanmıştır (9).

Son veriler HBV genotiplerinin interferon tedavisi yanıtının yanı sıra HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ilerlemesi üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Asya'da yapılan çalışmalar, B genotipinin, C genotipine kıyasla daha erken yaşta HbeAg serokonversiyonu, HbeAg serokonversiyonundan sonra daha sürdürülebilir bir remisyon, daha az aktif hepatik nekroinflamasyon, daha düşük bir siroza ilerleme hızı ve daha düşük bir karaciğer kanseri geliştirme oranı ile ilişkilendirildiğini belirlemiştir. Diğer HBV genotipleri ile karaciğer hastalığı ilerlemesi arasındaki ilişki belirsizdir. Birkaç standart interferon-alfa (sIFN- α) çalışması ve bir pegile IFN-alfa (pegIFN- α) tedavisi çalışması, A ve B genotiplerinin C ve D genotiplerine göre daha yüksek HbeAg serokonversiyonu oranları ile ilişkilendirildiklerini göstermiştir. Başka bir pegIFN- α çalışması B genotipinin değil A genotipinin daha yüksek bir HbeAg serokonversiyonu oranı ile ilişkilendirildiğini bildirmiştir. Nükleot(z)it analogları (NUC) tedavileri çalışmaları HBV genotipleri ve yanıt arasında hiçbir ilişki ortaya koymamıştır. Dolayısıyla, klinik uygulamada HBV genotipleri için test yapılmasının önerilmesinden önce, HBV genotipleri ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (19).

2.1.6. HBV Mutantları

Kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA'dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de; RT enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve korunma açısından önemli sorunlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanır. Enfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusunda $1,4-3,3 \times 10^{-5}$ mutasyon olabileceği hesaplanmıştır. Genom üzerinde S, preC/C, X, P promotor ve enhancer de ortaya çıkan mutasyonlar; tek bir nokta mutasyon, bir veya daha fazla sayıda nükleotidin silinmesi ve nükleotid sekanslarının yeniden düzenlenmesi şeklindedir.

Aktif bağışık cevap varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant suşun hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlar.

HbsAg ve antiHbs'nin birlikte pozitif olduğu vakalarda pre S1 veya pre S2 mutantları sıktır. S bölgesindeki mutasyonlar bazı atipik profillere yol açar. Bunlar DNA pozitifliği, HbsAg pozitifliği, HbsAg ve antiHbs pozitifliği şeklinde görülebilir (23).

Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon, HbeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Normalde prekor bölgesinde stop kodon bulunmaz ve HbeAg üretilir. Ancak HbcAg'nin üretimi devam eder. HbeAg sentezleyemeyen mutant suş, muhtemelen konağın sitotoksik cevabından kaçarak hayatiyetini sürdürür ve dominant hale geçer (24).

Kor promotor/ enhancer II alanındaki mutasyon, delesyon ve insersiyonlar sonucu HbeAg sentezi iptal olurken kor ve pol proteinlerinin üretimi artmakta ve sonuçta viral partiküller daha fazla oluşmaktadır (25-27)

HBx mutantları, antiHbc negatif yüksek düzeyde viremik hepatitliler, renal diyalize giren bireyler ve çok kan transfüzyonu yapılan hastalarda da gösterilmiştir (28,29).

2.2. Hbv Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Hepatit B enfeksiyonu küresel bir sağlık sorunu olup, güvenilir aşılardan 1982 yılından beri kullanımda olmasına rağmen, halen tüm dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (30). Dünya nüfusunun yaklaşık %40'ı HBV ile temas etmiş veya taşıyıcı durumundadır (31). Tüm dünyada tahmini olarak 350 milyon kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve bunlardan da yaklaşık 1 milyon kişinin dekompanse siroz ve HSK gibi komplikasyonlardan öldüğü düşünülmektedir (32). Değişik bölgelerden yapılan prevalans ve hastalık sonuçları ile ilgili çalışmalar HBV'nin tüm siroz vakalarının %30'undan tüm HSK vakalarının %53'ünden sorumlu olduğunu göstermektedir (33). Erken tanı ve yapılacak uygun tedavilerle kronik hepatit B (KHB) hastalarında komplikasyonları ve/veya karaciğer nakli ile kötü sonu engellemek hedeflenmektedir (14).

Hastalığın spektrumu ve KHB enfeksiyonunun doğal seyri düşük viremik inaktif taşıyıcılıktan progresif kronik hepatite kadar çeşitlilik ve değişkenlik gösterir, siroz ve HSK'e kadar ilerleyebilir. HBV ile bağlantılı son dönem karaciğer hastalığı veya HSK yılda 1 milyon ölüme neden olmakta ve şu anda karaciğer nakli vakalarının %5-10'unu oluşturur (19). KHB enfeksiyonunda morbidite ve mortalite persistan viral replikasyonla, siroz ya da karaciğer kanseri gelişimiyle ilgilidir. Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyolojisinde HBV'nin %56.4 oranında, karaciğer sirozu ve HSK'in etiyolojilerinde ise sırasıyla %45.9 ve %42 oranında rol aldığı bildirilmektedir (35).

Yeni enfeksiyonların ortaya çıkışı ve kronik enfekte hastaların rezervuar oluşları, HBV'nin ülkelerin ana sağlık problemi olmasının temel nedenidir. Mevcut tedaviler tatmin edici olmadığından bu hastalığın önüne geçmek adına en anlamlı yaklaşım aşı ile korunmanın sağlanmasıdır (35). Aşı, kronik enfeksiyon gelişimini %95 önlemektedir (36).

2.2.1. Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı

KHB enfeksiyonu prevalansı dünya üzerinde coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte oranlar %0.1 ile %20 arasında değişmektedir. Bu farklılıklar nedeniyle HbsAg taşıyıcılığı açısından dünya üç endemisite bölgesine ayrılmaktadır:

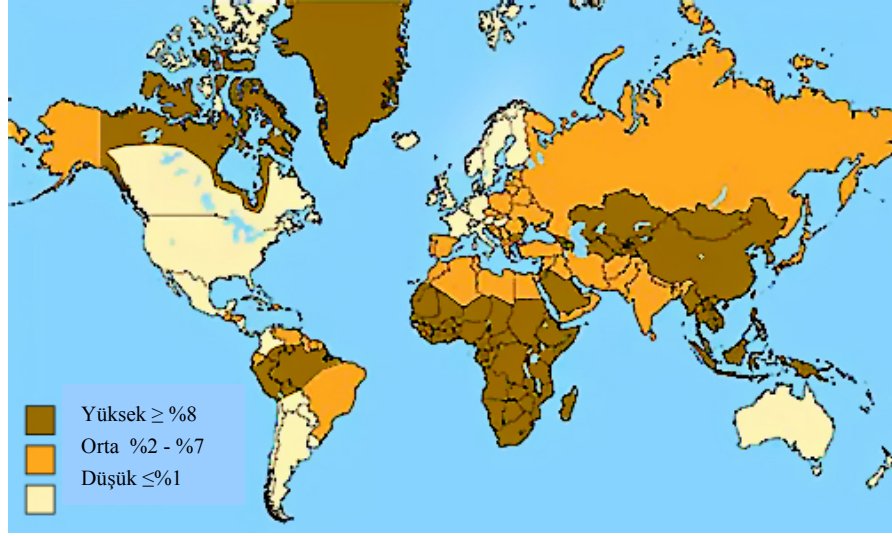
1. Düşük endemisite bölgeleri: Prevalansın %0.1-%2 arasında olduğu bölgelerdir. ABD, Kanada, batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zellenda gib ülkeleri kapsamaktadır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. Erişkinler açısından enfeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi aşmaz. Sıklıkla cinsel temas daha az oranda parenteral temas ile bulaşma olmaktadır.

2. Orta endemisite bölgeleri: Prevalansın %3-%5 arasında olduğu bölgelerdir. Türkiye, Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Latin ve Güney Amerika'yı kapsamaktadır. Erişkinlerin %20-60'ına antiHbs pozitifliği bulunmaktadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Perkutan, cinsel, horizontal ve daha az oranda perinatal bulaşın görüldüğü yerlerdir.

3. Yüksek endemisite bölgeleri: %10-%20 arasında olduğu bölgelerdir. Güneydoğu Asya, Çin ve Sahraaltı Afrika ülkelerini kapsamaktadır. Erişkinlerin %70'den fazlasında antiHbs pozitifliği bulunmaktadır. Bu bölgelerin insanları yaşamlarının ikinci dekadında %50'nin üzerine çıkan oranlarda anti-HBs pozitifliği edinirler. Erişkinler arasında cinsel temas en önemli yer tutarken taşıyıcılığın en önemli sebebi ise HbeAg(+) anneden doğan bebeklere perinatal bulaşma olduğu kabul edilir (7, 38-41). (Tablo 1 ve şekil 4)

Tablo 1: KHB enfeksiyonunun endemisite bölgeleri ve geçiş yolları

Özellikler	Yüksek Endemisite	Orta Endemisite	Düşük Endemisite
Kronik enfeksiyon oranı	$\geq \%8$	$\%2 - \%7$	$\leq \%1$
Coğrafik dağılım	Güneydoğu Asya, Çin ve Sahraaltı Afrika	Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Latin ve Güney Amerika	ABD, Kanada, batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zellenda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal ve erken çocukluk dönemi	Erken çocukluk dönemi	Adult
Geçiş yolu	Maternal-infant; perkütan	Perkütan; seksüel	Seksüel; perkütan



Şekil 4: KHB enfeksiyonunun prevalansının coğrafik dağılımı (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.aspx> 30 Kasım, 2009).

Akut HBV enfeksiyonunun insidansı birçok ülkede azalmış olmasına rağmen HBV ile ilişkili ölüm ve kanser insidansında artış olmuştur. Bu durumun nedenleri arasında etkili ulusal aşılanmanın gecikmesi, teşhis yöntemlerindeki gelişme, HBV ile ilgili durumların daha iyi tanımlanması ve yüksek ve orta endemisite bölgelerinden düşük endemiste bölgelerine artan göç sayılabilir (43,44). Enfeksiyonun alındığı yaştaki farklılık ile kronikleşme riski arasında ters ilişki vardır. Eğer enfeksiyon perinatal dönemde alınmışsa kronikleşme oranı yaklaşık olarak %90, 1-5 yaşa arasında alındığında %20-%50 arasında iken adult dönemde alındığında ise %5 den daha azdır (42).

Dünyada HbsAg dağılımı ile kronik hepatit B ve primer HSK arasında güçlü bir epidemiyolojik ilişki vardır. Onkojen bir virüs olan HBV ile küçük yaşlarda enfekte olmak yüksek oranda kronikleşme ve yüksek oranda primer hepatoselüler kansere yakalanmayla sonuçlanmaktadır. Enfeksiyonu küçük yaşlarda alan taşıyıcılarda HSK gelişme riski sağlıklılara göre 200 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Güneydoğu Asya ve Güneydoğu Sahra Afrika gibi yüksek endemisite görülen yerlerde enfeksiyonun bebeklikte alınması ve en yüksek taşıyıcı kitlesini çocukların oluşturması, primer HSK insidansının bu bölgelerde yüksek olmasının nedenidir (2).

2.2.2. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı

Türkiye KHB enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip ülkeler grubunda yer almakta olup dünya genelinde HbsAg seropozitifliği %0.1-20 arasındayken ülkemizde bu oran %1.7-21 arasında olarak bildirilmektedir (45). Ülkemizde ise yaklaşık 3.5 milyon insan HBV ile enfekte iken bunlardan sadece 400 bini tedavi almakta, geri kalan nüfus ise kendisinin HBV ile enfekte olduğundan habersiz yaşamaktadır (34).

Orta-Doğu ve Akdeniz ülkelerinde genel olarak viral hepatitlerin prevalansı yüksektir ve ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye bu iki bölge arasında köprü konumunda olup kendine özgü demografik ve sosyoekonomik faktörlere sahiptir. Sadece coğrafi açıdan değil aynı zamanda epidemiyolojik ve etnik farklılıklarıyla da önem arz eder. Türkiye genel olarak orta ve batı kesimleri orta endemisite bölgesinde olup (seroprevalans %50’nin altında, taşıyıcılık %5), Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri yüksek endemisite (seroprevalans %50’nin üstünde, taşıyıcılık %7’nin üzerinde) gösteren yerlerdir (46).

Ülkemizde HbsAg pozitifliği için genel oranlara bakıldığında, 5 milyonun üzerindeki kan donöründe %5.1, normal popülasyonda %6.1, sağlık personeline %4.8, hemodiyaliz olgularında %10.1, genelev çalışanlarında %9.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde bölgeler arasında HBV taşıyıcılığı açısından anlamlı fark izlenmektedir. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu’da HBV enfeksiyonu sıklığı daha yüksektir. Batı bölgelerinde %4.4 iken aynı oran doğu bölgelerinde %8 oranındadır.

Bölgesel farklılığın başlıca nedenleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz eğitim, kalabalık ve kötü yaşam ve hijyen koşulları, sağlık hizmetlerinin yetersiz olması sayılabilir. Aslında istatistiksel çalışmaların yetersiz olduğu göz önüne alındığında bu oranın daha da artacağı düşünülebilir. Hepatit B oranı bölgelere göre değişmekle beraber %10 civarında olduğu düşünülmektedir. Örneğin Aydın ilinde yapılan bir çalışmada donörlerde HbsAg pozitifliği %1.9 olarak belirlenirken Adana’dan bir çalışmada Kızılay Kan Merkezi’ne kan vermek için başvuran gönüllü donörlerde %1.5, askerlerde ise %4.3 oranında pozitif olarak bulunmuştur (46,47).

Türkiye’de Avrupa ülkelerine oranla hepatit B taşıyıcılığı daha fazla görülmektedir. Türkiye’de nüfusun yaklaşık %4’ü hepatit B taşıyıcısı ve bunların arasında ileride HSK ve

siroz gibi hastalıklara yakalanma riski olan 300-400 bin kişi bulunuyor. Amerika-Avrupa gibi düşük riskli ülkelerde tüm HCC vakalarının %15'inden azında etiyolojide HBV vardır. Bu oran Afrika, Asya gibi yüksek riskli bölgelerde %60'ın üzerindedir. Ülkemizde ise tüm HSK vakalarının %56'sında HBV enfeksiyonu vardır (48,49).

2.2.3. HBV'nun Bulaşma Yolları

HBV serumda kolay tespit edilen bir virüstür. Semende, vaginal sekresyonlarda, tükürük ve gözyaşında düşük seviyede görülür. Virüs idrar, dışkı ve terde tespit edilememiştir. -20⁰C'de uzun süre saklanabilir ve 60⁰C'de 4 saat yaşayabilir. 100⁰C'de veya sodyum hipokloritle muamele ile 10 dakikada inaktive olur. Hastalığın bulaşma yolları tablo 2'de özetlenmiştir (14).

Tablo 2: HBV'nin bulaş yolları

1. Perinatal (Vertikal)
2. Cinsel temas
3. Horizontal (Cinsellik dışı yakın temas)
4. Perkütan (Parenteral)
- Kan ve kan ürünleriyle temas ve transfüzyon
- Nozokomiyal (kontamine iğne, enjektör, bistüri, endoskop, sonda vs.)
- Hemodiyaliz
- İV ilaç kullanımı
- Oral veya diş cerrahisi
- Akapunktur, dövme, kulak delme, tıraş, diş fırçası vs.
- Organ transplantasyonu
5. Sporadik HBV vakaları

Değişik coğrafik alanlarda baskın bulaş yolu açısından farklılıklar vardır. Örneğin; düşük endemisite bölgelerinde IV ilaç kullanımı ve korunmasız cinsel ilişki, orta endemisite bölgelerinde özellikle erken çocukluk döneminde olan horizontal bulaş iken yüksek endemisite bölgelerinde ise perinatal bulaş majör bulaş yolu olarak izlenmektedir. (Tablo 1)

1. Perinatal Bulaş

HbeAg(+) anneden doğan bebeğe bulaş sıklıkla doğum sırasında, doğum sonrasında ya da nadiren transplasental bulaş şeklinde olmaktadır ve bebekte enfeksiyon oranı %95'in üzerindedir. Doğum sırasında oluşan enfeksiyon genelde asemptomatiktir. Anneden bebeğe enfeksiyon bulaşma riski annedeki HBV replikasyon hızı ve HBV DNA

düzeyi ile ilişkilidir. HbeAg(+) anneden doğan infantta enfeksiyon gelişme oranı %85-%90 iken HbeAg(-) annede bu oran %32 olarak izlenmektedir (50).

HbsAg pozitif annelerin, bebeklerini anne sütü ile beslemelerinin enfeksiyon gelişimine neden olmadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Anne sütünde HbsAg varlığı gösterilmekle beraber bulaştırmacılık açısından risk taşımadığı belirlenmiştir (51).

HbsAg pozitif anneden, perinatal olarak enfekte olmayan çocuklar uzun dönemde anneleriyle yakın temas sonucu enfekte olabilirler. Yapılan bir çalışmada doğum sürecinde enfekte olmayan çocuklar, takiplerinin 4. yılında enfekte oldukları gösterilmiştir. Vakaların çoğunda antijenemi daha sonra belirir ki, bu da transmisyonun doğum esnasında olduğunu destekler. Doğum esnasında bulaşma kaynağı amnion sıvısı, maternal feçes veya kan olabilir. Enfekte annelerden doğan bebeklerin birçoğunda 2-5 yaşlarında antijenemi meydana gelmesine rağmen, taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin bazıları aradan yıllar geçse de etkilenmezler (52).

2. Seksüel Bulaş

HBV cinsel yolla HIV ve HCV'den daha kolay bulaşır. Vajinal, genital-rektal, oral-genital yollardan herhangi biri ile bulaşabilir. Düşük endemiste bölgelerindeki majör bulaşma yoludur (14).

Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı enfekte kan veya enfekte semen teması riski artırmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır. HBV enfeksiyonu riski diğer bir veneryal hastalık hikayesi varlığında 2-3 kat, partner sayısı artmasına paralel olarak ise 3-11 kat artmaktadır (48).

3. Horizontal Bulaş (Cinsellik dışı yakın temas ile bulaş)

Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, HBV insan vücudu dışında uzun süre yaşayabildiği için; enfekte kişinin vücut sıvılarıyla veya enfekte vücut sıvılarıyla kontamine olmuş nesnelerle yakın temastaki bireylerin bütünlüğü bozulmuş deri ve

mukozalarla teması sonucu oluşan bulaş şeklidir olarak tanımlanabilir. Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmada önemlidir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzey HBV'nun bulaşma oranını arttırmaktadır (1).

4. Perkütan İnokülasyon İle Bulaş

Perkütanöz yol etkin bir bulaş yolu olarak görünmekte olup en önemli yol intravenöz ilaç (IV) kullananlarda enjektör ve iğnelerin ortak kullanımıdır. Düşük endemisite ülkelerinde yeni teşhis edilmiş HBV enfeksiyonunun yaklaşık %15'i IV ilaç bağımlısı olduğu saptanmıştır (41). Bu yolla bulaş sıklığının artışında IV ilaç kullanım süresi, enjeksiyon sıklığı ve ilaç hazırlarken kullanılan malzemenin ortak kullanımı etkili olabileceği saptanmıştır IV ilaç kullanımı dışında ev içerisinde aynı diş fırçası ve jilet kullanımı, akupunktur uygulamaları, dövme ve piercing yaptırmakta perkütan yolla bulaşın diğer örnekleridir (53).

5. Transfüzyon

HBV, önceleri transfüzyona bağlı hepatitlerin en sık nedeni iken, kan donörlerinin rutin olarak taramaya başlanmasından sonra transfüzyon yolu ile bulaş sıklığında azalma izlenmiştir. Bu yolla bulaş riskinin artmasında prevalans ve kan donörü tarama yöntemlerindeki farklılıklar gibi pek çok faktör rol almaktadır (50).

6. Nozokomiyal Bulaş

HBV yaygın olarak hastane ortamında kan yoluyla bulaşır. Bulaş genellikle ya hastadan hastaya, hastadan sağlık çalışanına ya da tam tersi yolla kontamine aletler veya kaza sonucu iğne batması ile olmaktadır. Kazai yaralanmalarda HBV bulaş riski %5 civarındadır. Nozokomiyal bulaştan; kan ve kan ürünlerinin taraması, tek kullanımlık iğne ve diğer ekipman kullanımı, cerrahi aletlerin uygun şekilde sterilize edilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması ve sağlık çalışanlarının aşılınması gibi tedbirlerin alınmasıyla korunulabilir (50).

7. Organ Transplantasyonu

Bu yolla bulaş HbsAg(+) donörden özellikle böbrek ve kornea gibi ekstrahepatik dokuların transplantasyonu sonrasında rapor edilmiştir. Bu nedenle de organ donörlerinin

HbsAg için rutin olarak taranması önerilmektedir (54).

8. Sporadik Hepatit B Vakaları

HBV enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %27'sinde bulaş yolu bilinmemektedir. Bu vakalar büyük olasılıkla cinsel yolla veya kan teması ile enfekte olmuş vakalardır (14).

2.2.4. HBV Enfeksiyonu Açısından Risk Grupları

HBV enfeksiyonu açısından risk grupları tanımlanmalı ve sonrasında HbsAg ve antiHbs testleri bakılarak seronegatif kişiler aşılanmalıdır. Risk grupları tablo 3'de özetlenmiştir (19,55).

Tablo 3: HBV enfeksiyonu açısından taranması gereken yüksek riskli gruplar

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Göçmenler ve evlat edinilmiş çocuklarda dahil, HBV prevalans oranlar yüksek ya da orta düzeyli bölgelerde doğan kişiler• HbsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,• HbsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,• HbsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,• İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,• Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,• Homoseksüeller,• Hapishanelerde yaşayan kişiler,• Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,• HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,• Diyaliz hastaları,• Tüm gebe kadınlar,• Sık kan ve kan ürünleri alanlar,• Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,• Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler,• Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri,• İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler |
|--|

2.2.5. Patogenez

KHB enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immün sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. IFN- α , beta, gama, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (11,56).

Birçok HBV taşıyıcısının, yoğun ve devamlı intrahepatik virus replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarıyla asemptomatik olduğu gözlemi, HBV'nin hepatositlere doğrudan sitotoksik olmadığı görüşünü desteklemektedir. Hepatoselüler hasarın şiddeti konakçı immun yanıtlarının gücüyle belirlenir. Ayrıca hepatosit kültürlerinde üretilen virüsün hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. Fulminan HBV enfeksiyonu olan hastalarda geniş bir konakçı immun yanıtının bir sonucu olarak şiddetli karaciğer hasarından sonra hızlı viral klirens elde edilir. Bu olgularda düşük virüs düzeyi, fakat yaygın hepatosellüler nekroz vardır. Bununla birlikte immatür bir immün sistemi olan ve HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyona rağmen sıklıkla minimal akut karaciğer hasarı, fakat yüksek oranlarda (%90'a varan) kronik enfeksiyon gelişir. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt gözlenmemesine karşın, fulminan hepatit tablosunda güçlü immün yanıt vardır. Ayrıca hafif karaciğer hastalığı olan ya da olmayan HBV taşıyıcıları kanser kemoterapisine ya da organ nakli için immünsupresif tedaviye girdiklerinde hepatitte şiddetli bir alevlenme olabilir. İmmün patogenezin rol oynadığı diğer hastalıklar gibi HBV enfeksiyonunda da, viral yayılımı belirleyen değişkenlerle immün sistem değişkenleri arasındaki denge hastalığın sonucunu belirlemektedir. Kısıtlı veriler çok şiddetli derecede viral replikasyonun canlılık için gerekli hücresel işlevleri ele geçirdiğini ve HBV'yi az miktarda sitopatik yaptığını göstermektedir (57,58)

KHB durumunda periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. KHB ile izlenen kişilerde İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönelmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV'e spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın kronik B hepatitinde hücresel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yetersiz kalmaktadır (11).

HBV enfeksiyonlarının konaktan temizlenmesinde adaptif bağışık yanıt kadar doğal bağışıklık mekanizmaları da önem taşımaktadır. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde gerçekleşir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, İnterferon-gama ve TNF-alfa'nın, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yolların aktivasyonuna gerek olmadan viral replikasyonun kontrolündeki etkilerini ortaya

koymaktadır. Virüs replikasyonundaki bu baskılanma tipik olarak T lenfositlerin en yüksek düzeyde infiltrasyonu ve karaciğer hasarının başlamasından daha önce gerçekleşmektedir. Bu veriler, doğal bağışıklığın enfekte kişilerdeki viral replikasyonun baskılanmasındaki önemi ve virusa karşı immün yanıtındaki rolüne dikkati çekmektedir (11,56,59).

Eskiden HBV'nin akut hepatit B (AHB) enfeksiyonundan iyileşenlerde temizlendiği düşünülürdü. Bununla birlikte HBVDNA'nın tespiti için hassas incelemelerin gelişmesiyle birlikte AHB enfeksiyonunun klinik olarak iyileşmesinden sonra 10 yıla kadar viral antijenlerin görülmemesine ve antiviral antikorlar ile spesifik T lenfositlerin görülmesine rağmen karaciğerde veya serumda sıklıkla HBV genomuna ait bulgular tanımlanmaktadır. Bu gözlemler HBV enfeksiyonundan iyileştiği gösterilen serolojik markırları olan kişilerde, akut enfeksiyondan sonra HBV'nin, nadiren eradike olduğunu gösterir ve birçok bildiri için HBV replikasyonunun reaktivasyonu sayılır (58).

2.3.HBV Enfeksiyonunda Kullanılan Tanımlamalar

2.3.1. Tanımlar

- **Kronik Hepatit B**
 - Persistan HBV enfeksiyonunun neden olduğu kronik nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı.
- **İnaktif HbsAg Taşıyıcılığı**
 - Devam eden önemli derecede nekroinflamatuvar hastalık olmaksızın karaciğerin persistan HBV enfeksiyonu.
- **İyileşmiş Hepatit B**
 - Aktif virüs enfeksiyonu ya da hastalığına ait virolojik, biyokimyasal ya da histolojik kanıt olmaksızın eski HBV enfeksiyonu.
- **Hepatit B'nin akut alevlenmesi ya da eksezerbasyonu**
 - Aminotransferaz aktivitelerinin ara ara normalin üst sınırının 10 katından ve bazal değerin iki katından daha fazla yükselmesi.

- **HbeAg'nin kaybolması**
- Önceden HbeAg pozitif olan kişide HbeAg'nin kaybolması.
- **HbeAg'nin serokonversiyonu**
- Önceden HbeAg pozitif ve antiHbe negatif olan kişide, HbeAg'nin kaybolması ve antiHbe'nin saptanması.
- **HbeAg'nin geri dönmesi**
- Önceden HbeAg negatif ve antiHbe pozitif olan kişide HbeAg'nin tekrar ortaya çıkması.
- **Hepatit B reaktivasyonu**
- İnaktif HbsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş hepatiti olanlarda karaciğerdeki nekroinflamasyonun yeniden başlaması.
- **Occult (gizli) Hepatit B enfeksiyonu**
- HbsAg(-) bir olguda HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında antiHbs ve antiHbc pozitifliği veya sadece antiHbc pozitifliği de görülebilir.

2.3.2. Tanı Kriterleri

KHB enfeksiyonu tanı kriterleri

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

HbeAg(+) kronik hepatit B enfeksiyonu tanı kriterleri

- HbsAg(+), 6 aydan uzun süreli
- HbeAg(+)
- HBV DNA $> 10^5$ kopya/ml
- Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği
- Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite

HbeAg(-) kronik hepatit B enfeksiyonu tanı kriterleri

- HbsAg(+), 6 aydan uzun süreli
- HbeAg (-)/ Anti HB (+)
- HBV DNA $> 10^4$ kopya/ml
- Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği
- Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite

İnaktif HbsAg taşıyıcılığı tanı kriterleri

- HbsAg (+), 6 aydan uzun süreli
- HbeAg (-) / Anti HbBeAg (+)
- HBV DNA $< 10^4$ kopya/ml
- ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal
- Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulguların görülmemesi

İyileşmiş hepatit B enfeksiyonu tanı kriterleri

- Önceden bilinen akut ya da KHB öyküsü ya da antiHbc +/- antiHbs
- HbsAg negatif

- Serumda HBV DNA'sının tespit edilemeyecek kadar düşük olması
- Normal ALT düzeyleri

*Tanımlamalar ve tanı kriterleri 19 ve 60 numaralı kaynaklardan alınmıştır.

2.4. Hbv Enfeksiyonunda Klinik

HBV klinik olarak hem akut hem de kronik enfeksiyona yol açar. AHB enfeksiyonunda klinik görünüm anikterik veya subklinik formdan ikterik hatta bazı hastalarda fulminan hepatit formuna kadar ilerler. KHB enfeksiyonunda ise asemptomatik taşıyıcılıktan siroz ve HSK' e kadar değişebilmektedir (1).

2.4.1. Kronik HBV Enfeksiyonu

Sağlıklı yetişkinlerde enfeksiyondan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır. HbsAg taşıyıcılarının %10-30'unda KHB enfeksiyonu gelişir (61). KHB enfeksiyonu, altı ay veya daha uzun süre HBV enfeksiyonunun devam etmesidir. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi, hepatosit ve konağın immün hücreleri arasındaki dinamik ilişkinin ve karaciğerde viral replikasyonun devam etmesinin sonucudur (14). Virüsün atılamaması muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T hücre yetmezliği ile ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virüs çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar sağlıklı taşıyıcıdır. Hücrel immün cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatosellüler nekroz devam eder, fakat hücrel cevap virüsü temizlemek için yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanır (9).

KHB sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Çoğu hasta akut bir hastalık dönemi geçirdiğini hatırlamaz. KHB'de en önemli genel semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Semptomlar karaciğer hasarının ciddiyeti ile korele değildir (62). HBV enfeksiyonu ile ilişkili patoloji hafiften ciddi karaciğer hastalığına kadar değişebilir. Hastalık serumda HBV'nin varlığı ve karaciğerde değişik derecelerde kronik inflamasyon, hepatosellüler nekroz ve fibrozis ile karakterizedir. Kronik hepatit B hastalarında karaciğer fonksiyon testleri bozulmuştur. KHB enfeksiyonu

üç formda sınıflandırılabilir:

- I- İnaktif HbsAg taşıyıcılığı
- II- HbeAg pozitif KHB
- III- HbeAg negatif KHB

Hastalarda poliarteritis nodosa, kriyoglobülinemi ve glomerulonefrit gibi karaciğer dışı tutulumlar görülebilir. HbsAg taşıyıcısı hastaların yaklaşık %20'sinde zaman içerisinde siroz gelişir. Kronik inflamasyon ve karaciğer hücre rejenerasyonu mutajenik duruma katkıda bulunarak DNA harabiyeti ve HSK'e yol açabilir.

HbeAg(+) KHB hastaları, yüksek HBV DNA seviyeleri ile ($>10^5$ kopya/ml) aktif viral replikasyona ait belirtilere sahiptir.

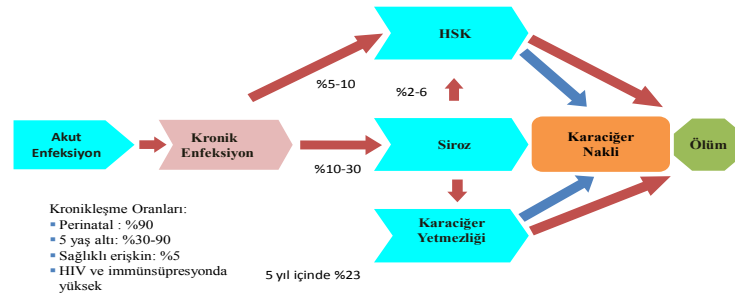
HbeAg(-) hastalar bazı noktalarda muhtemelen wild tip virus ile enfektidir. Bu hastalarda viral genomun prekor veya kor promotor bölgesinde mutasyon meydana gelmiştir. Prekor mutasyon durumunda HBV çoğalmaya devam eder fakat HbeAg üretilmez. Kor mutasyonunda ise HbeAg üretimi bozularak geri gitmiştir. HbeAg(-) hastalar daha düşük HBV DNA seviyesine sahiptir. Hastaların yarısından çoğunda HBV DNA 10^5 kopya/ml'nin altındadır. Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da KHB vakalarının %80'inde HbeAg pozitif, %20'sinde negatiftir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde ve Asya'nın bazı bölgelerinde HbeAg(+) KHB oranı %30-50, HbeAg(-) KHB oranı %50-80 arasında değişmektedir (14).

HbsAg taşıyıcılığı ile KHB arasındaki ayrım, karaciğerdeki kronik nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkündür. HbsAg pozitif, serum transaminazları yüksek olan kronik hepatitli bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HbsAg ve HbcAg'nin gösterilmesi kesin teşhis koydurucudur (63).

2.4.2. HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

İnkübasyon süresi ortalama 12 hafta olmakla birlikte 40-150 gün arasında değişir. Fulminan seyir %1'in altındadır. Akut enfeksiyondan sonra erişkin hastaların %95'i iyileşirken, iyileşme oranı enfekte bebeklerde %5-10 kadardır. HBV ile enfekte

erişkinlerin %5’inde, enfekte bebeklerin %90-95’inde kronik enfeksiyon gelişir. Enfeksiyonun kronikleştiğini kabul etmek için en az 6 aydır HbsAg’nin pozitif olması gereklidir. Bebek ve çocuklar KHB enfeksiyonu için en büyük riske (%90) sahiptir. Çocuklar hafif seyirli asemptomatik hastalığa yatkındır. Enfekte çocukların ~%25’inde erişkin yaşa geldiklerinde siroz veya HSK gelişir (14). (Şekil 5)



Şekil 5: HBV enfeksiyonunda progresyon

2.4.3. HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyri Etkileyen Faktörler

KHB enfeksiyonunun seyri, konağa ait faktörler, viral faktörler ve diğer bazı faktörlerde etkilnmektedir. Hastalığın seyrini etkileyen bu faktörler tablo 4 de özetlenmiştir (14).

Tablo 4: Hastalığın seyrini etkileyen faktörler

Konak Faktörleri	Viral Faktörler	Diğer Faktörler
• Yaş:>40 yaş • Cinsiyet Erkek>kadın • İmmün durum • ALT ve hepatit aktivitesinin sıklığı, ciddiyeti, süresi	• HBV DNA seviyesi $\geq 2.000-20.000$ IU/ml ($\geq 10^{4-5}$ kopya/ml) • Genotip C>B, D>A • HBV mutasyonları • Pre-S delasyonu • Pre-Kor	• Alkol alışkanlığı (doza bağımlı) • Sigara kullanımı (doza bağımlı) • Aflatoksin maruziyeti (doza bağımlı) • Koenfeksiyon (HCV, HDV, HIV)

a) Enfeksiyonun alındığı yaş: En önemli faktördür. Neonatal ve erken çocuklukta enfeksiyon alındığında daha çok asemptomatik olmakta ancak yüksek oranda kronikleşmektedir. Adolösan ve sonrasında enfeksiyon alındığında kronikleşme oranı düşerken semptomatik olma oranı artar (64-68).

b) İleri yaş: Birçok çalışma 40'lı yaşlardaki Asyalı hastaların daha genç hastalara göre daha fazla siroz ve HCC gelişimi riskine sahip olduğunu göstermiştir (69-73). Batı çalışmaları da başvuruda yaşı ileri olmasının siroz ve HCC insidansını anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir (74-77).

c) Erkek cinsiyet: Erkek cinsiyet siroz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (71,78)

d) Karaciğer hastalığının devamlı aktif olması: Yüksek ALT seviyeleri, yüksek HBV DNA seviyeleri, sık alevlenmeler kötü prognoz ile ilişkilidir (69, 70, 79, 80). Takip sırasında persistan düşüş iyi seyir göstergesidir (64,81). Ancak düşük HBV DNA'nın düşük düzeyleri hastalık ilerlemesi riskini tamamen yok etmez (82,83).

e) HBV Genotipi:

Genotip A: Daha az siroz oluşumu, fakat HCC oluşur.

Genotip B: Genotip C ile kıyaslandığında, HbeAg serokonversiyonu daha genç yaşta olur ve daha düşük kronik hepatit riski vardır. Artmış ikterik veya fulminan hepatit riski vardır. HCC riski artmıştır ancak çoğu siroz yokluğundadır.

Genotip C: Artmış hepatit ve HSK riski

Genotip D: Artmış HbeAg (-) hepatit ve HSK riski

Genotip E,G,H: kısıtlı veri

Genotip F: Genç alaska yerlilerinde artmış HSK riski bildirilmiş (64-68).

f) Yüksek coğrafik endemisite: Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon neonatal dönemde veya erken çocuklukta alındığında kronikleşme yüksek olmakta ve sonuçta daha erken yaşlarda hastalık progresyonu oluşmaktadır (69-73)

g) HbeAg/AntiHbe antikor pozitifliği: Başvuruda HbeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlarda ve/veya gecikmiş HbeAg serokonversiyonu veya AntiHbe reversiyonu olanlarda siroz ve HSK gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir (64-68). Çelişki ise HbeAg negatif hastalarda da benzer kötü prognoz bildirilmesidir. Ayrıca Asyalılarda HbeAg serokonversiyonunun her zaman iyi seyirle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (64,84).

h) Hepatik inflamasyon /fibrozis/siroz: Karaciğer biyopsisindeki inflamasyon ve fibrozis durumu siroz riski ile koreledir. F3 fibrozisi olan hastalarda siroz riski F1 ve F2'lilere göre 4 kat fazladır (69,85).

ı) Ko-enfeksiyonlar: HBV + HDV, HBV + HCV, HBV + HIV ve/veya üçlü enfeksiyonlar siroz ve HSK gelişimini hızlandırır (86).

i) Metabolik faktörler: DM'li hastalarda siroz ve HSK riski artmış olarak bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer demir yükünün oksidatif stresi artırarak ve replikasyona katkıda bulunarak hastalık progresyonunu artırabileceği bildirilmiştir (71,87).

j) Karaciğerin yağlanma durumu: Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların karaciğer biyopsilerinde %20-70 steatoz prevalansı bildirilmiştir. Santral obesitenin fibrozis riskini artırdığı, steatozun siroz riskini 2 kat artırdığı bildirilmekle beraber, hepatik steatozun fibrozisin ciddiyeti ile ilişkili olmadığı da bildirilmiştir (88,89).

k) Alkol: Bir çalışmada en az 10 yıl boyunca >60g/gün alkol kullanımı olan HBV enfeksiyonlu hastalarda, yalnız HBV enfeksiyonu olanlara göre HSK olan HBV'lilerde genetik yatkınlığı düşündürür şekilde HSK riski artmaktadır (90).

l) Sigara: Bir çalışmada sigara içenlerde HCC riski 1,5 kat artmış bildirilirken (67), bir başka çalışmada sigara ile HCC gelişim riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (70).

m) Karaciğer kanseri için aile öyküsü: Ailede HCC olan HBV'lilerde genetik yatkınlığı düşündürür şekilde HCC riski artmaktadır (91).

n) Aflatoxin: HBV'li hastalarda ek olarak aflatoxin maruziyeti HSK riskini artırmaktadır (70, 77, 91,92).

o) Anjiotensin 2 ve TGF-b gen polimorfizmleri: Anjiotensin hepatik stellat hücrelerini aktive ederek fibrozis ile bağlantılı olduğu ve KHB'li hastalarda anjiotensin geninin promotor bölgesindeki polimorfizmlerin karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93, 94, 95). Yüksek seviyede TGF-b üretimi ile birlikte olan TGF-b gen polimorfizmi olan HBV'li hastalarda HCC riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (96,97).

2.4.4. KHB Enfeksiyonunun Fazları

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal gidişi virüs- konak etkileşimine göre 4 ayrı fazda incelenir:

Faz 1:İmmün Tolerans Faz

Bu faz sıklıkla enfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk döneminde kazanmış hastalarda görülür, nadiren enfeksiyonu geç çocukluk ya da yetişkin dönemde kazanmış hastalarda da görülebilir ve daha sonra kronik HBV enfeksiyonu gelişir. Yüksek seviyede HBV replikasyonuna rağmen karaciğer hastalığının olmayışı, HbeAg'ye karşı immün toleransın bir sonucu olarak düşünülür. Bununla birlikte bu toleransın altında yatan mekanizma tamamen aydınlatılamamıştır. Farelerdeki deneyler maternal HbeAg'nin transplental transferinin, T hücrelerinin HbeAg'ye ve HbcAg'ye karşı spesifik yanıtsızlığını indükleyebilir, bu da enfekte hepatositlerin sitotoksik T hücreleri tarafından inefektif lizisi ile sonuçlanır. Bu faz normal ALT düzeyleri, HbeAg(+)'liği, yüksek HBVDNA düzeyleri ve normal/minimal hepatik aktivite indeksi ile karakterizedir (58).

Perinatal dönemde enfeksiyonu alanlarda spontan HbeAg klerensi çok düşük olduğu için immün tolerans dönemi 10-30 yıl sürmekte buna karşın geç çocukluk ya da erişkin dönemde alanlarda bu süre ya çok kısa sürmekte ya da gözlenmemektedir (98).

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

İmmün sistem geliştikçe HBV hepatositler üzerindeki HBV ilişkili bölgeleri tanımaya başladıkça immün aracılı hepatosit hasarı meydana gelir. Karaciğerde HBV replikasyonu ve viremi devamlı olmasına rağmen serumdaki viral seviye immün tolerans fazından daha düşük olur. HBV enfeksiyonunu perinatal olarak almış hastalarda, immüntolerans fazından HbeAg(+) kronik hepatit fazına geçiş yaşamın 2. veya 3. dekatında olur. Bu faz HbeAg varlığı, yüksek serum HBV DNA seviyeleri, yüksek ALT

seviyeleri ve karaciğerde aktif inflamasyon ile sıklıkla fibrozise ait histolojik bulgularla karakterizedir. HbeAg(+) KHB'li birçok hasta asemptomatik kalarak immun tolerans fazından geçişin yalnızca klinik zemine dayalı olan tespitini zorlaştırır. Bununla birlikte hastalar akut hepatiti taklit eden semptomatik alevlenme ile veya fulminan hepatik yetmezlikle gelebilir. Bu alevlenmeler HbeAg'nin kaybolmasından ve buna karşı hepatik aktivasyonunun remisyonunda son nokta olan antiHbe gelişiminden önce olabilir. Yine de bazı alevlenmeler HbeAg klirensi olmaksızın serum HBVDNA seviyelerinde yalnızca geçici bir düşme ile sonuçlanır. HbeAg(+) hastaların %10-20'sinde meydana gelen spontan HbeAg serokonversiyonu kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde önemli bir köşe taşıdır. Yüksek oranda spontan HbeAg serokonversiyonu ile ilişkili faktörler ileri yaş (55 yaş üstü), yüksek ALT seviyeleri ve bazı HBV genotiplerini içerir. Yüksek ALT seviyelerinin artmış oranda HbeAg serokonversiyonu ile sonuçlanan güçlü bir konak immün yanıtını temsil eden markırlar olduğu düşünülür. Tersine normal veya hafif yüksek ALT seviyeleri olan hastaların %5'inden azında spontan HbeAg klirensi ya da serokonversiyonu meydana gelir. Birçok HbeAg pozitif kişi zamanla serokonversiyon geliştirir. Bununla birlikte HbeAg(+) kalan hastalar ilerleyici karaciğer hastalığı için risk altında olmaya devam eder. Bunların yaklaşık %12-20'si kronik hepatitin süresine ve alevlenmelerin sıklığı ve şiddetine bağlı olarak 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı geliştirecektir. HbeAg(+) hastaların küçük bir bölümünde siroz olmaksızın HSK'de gelişebilmektedir (58).

Faz:3: Non Replikatif (İnaktif Taşıyıcı) Faz

HbeAg serokonversiyonundan sonra birçok hasta HbeAg(-) ve antiHbe(+) kalır. Serokonversiyon genellikle ALT'nin normalizasyonu ve HBV DNA seviyelerinin düşük ya da tespit edilemez seviyelere inmesiyle karakterize hepatit stabilizasyonuna eşlik eder. Bu durum genellikle inaktif taşıyıcılık olarak nitelendirilir. Histolojik olarak fibrozisin derecesi değişkenlik (minimal/hafif şiddette hepatit bulguları) gösterebilir. Çoğu hasta eğer belirlenemez ise yıllarca bu fazda kalabilir, bunların prognozu (özellikle hastalığın gidişatında erken dönemde bu faza girilmişse) genellikle iyidir. Gecikmiş spontan HbsAg klirensi olan hastaların eğer siroza progresyonu yoksa iyi bir prognozu olacağı düşünülür (58).

Faz 4: Reaktivasyon/HbeAg(-) KHB

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

Bu faz HbeAg(-)'liği antiHbe(+)'liği, tespit edilebilir seviyelerde HBVDNA, yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerde devam eden nekroinflamasyonun histolojik bulguları ile karakterizedir. HbeAg(+) KHB'li hastalar ile karşılaştırıldığında, HbeAg(-) hastalar genellikle daha yaşlıdır, karaciğer histolojisi ile kanıtlanmış daha ilerlemiş hastalığa sahiptir ve serum HBV DNA seviyeleri daha düşüktür. Hastalığın gidişatı dalgalanmalar gösterebilir ve bu dalgalanmadan dolayı HbeAg(-) KHB'li hastaları inaktif HBV taşıyıcılarından ayırmak için ardışık olarak serum ALT seviyeleri (HBVDNA seviyeleri ile birlikte ya da değil) ölçülmelidir (58).

HbeAg(-) KHB doğal seyri tamamen anlaşılamamıştır. Bazı hastalarda hastalık, klinik tanıdan kaçarak yıllarca sessizce ilerleyebilir. Böyle hastalarda serum ALT seviyeleri yükselmeden önce serum HBV DNA seviyeleri geçici olarak yükselebilir. Genelde HbeAg(-) KHB potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir kronik karaciğer hastalığı şeklinde karşımıza çıkar. Bu hastaların birçoğu HbeAg(+) KHB fazına geçeceğinden değişik derecelerde hepatik fibrozis zaten bulunmaktadır. KHB enfeksiyonu tanısı konulduğu anda yapılan karaciğer histolojik çalışmaları göstermektedir ki hastaların %50'sinde orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve fibrozis ve %25-40'ında siroz bulunmaktadır. Spontan kalıcı remisyonun olmaması halinde devam eden hepatit aktivitesi (persistan ya da aralıklı) fibrozis riskini artırır. Spontan HbsAg klirensi nadir olup insidansı %0.05-1'dir (58).

KHB enfeksiyonunun fazları tablo 5’de gösterilmiştir (14).

Tablo 5: KHB Enfeksiyonunun Dört Dinamik Fazı

Kronik HBV Enfeksiyonunun Fazları				
	İmmüntoleran faz	İmmünklerens faz/ HbeAg Pozitif KHB	Nonreplikatif (İnaktif taşıyıcı) Faz	Reaktivasyon/ HbeAg Negatif KHB
HBV DNA, IU/mL	$10^5 - 10^{10}$	$10^4 - 10^{10}$	$< 10^4$	$10^3 - 10^8$
HbeAg	HbeAg+	HbeAg+	HbeAg-	HbeAg-
ALT	Normal	Yüksek veya fluktuasyon	Normal	Yüksek veya fluktuasyon
Diğer	--	Karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon	HbsAg belirlenemeyebilir	Karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon
Tedavi için aday mı?	Hayır	Evet	Hayır	Evet

2.5. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanısı HbsAg’nin keşfiyle kökten değişmiştir. Geçen 2 dekat boyunca HbsAg ve diğer HBV antijenleri ile antikorları için serolojik incelemeler geliştirilmiştir. Moleküler viroloji tekniklerindeki ilerlemeler HBV DNA’sının doğrudan tespiti için hibridizasyon ve PCR (polimeraz zincir reaksiyon) incelemelerinin gelişimine yol açmıştır. HBV enfeksiyonunun tanısı karaciğer dokularının immunhistokimyasal boyanmasında, HbsAg, HbcAg ve PCR ile HBV DNA’nın tespitiyle de yapılabilir (99).

2.5.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonu, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerindeki karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Bu markırlar değişik klinik durumları tanımlamak için kullanılır (99). Bunların saptanması için günümüzde duyarlılığı, özgüllüğü ve verimliliği yüksek serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu amaçla başlangıçta radioimmunoassay (RIA) yöntemleri kullanılırken, bugün bunlar yerlerini Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) testlerine bırakmışlardır. Bu testlerden; akut ve kronik enfeksiyonun ayırımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun tayininde, kan ve organ vericilerinin taranmasında yararlanılmaktadır. Bu serolojik göstergelere göre, çoğu zaman HBV enfeksiyonlarının gidişinde beklenen bir seyir

izlenmekle birlikte, bazen beklenenin dışında tablolarla karşılaşılabilmektedir. Böyle durumlarda serolojik çalışmaların yanısıra yapılacak moleküler çalışmalar bu sürpriz tabloları çözmemizde bize yardımcı olmaktadır. HBV'ne ait antijenler ve antikorlar anlamları ile birlikte tablo 6' da özetlenmiştir (14).

Tablo 6: HBV Enfeksiyonunun Genel Serolojik Markırları

<u>HBV Antijenleri</u>	
Markır	Tanımlamalar ve klinik kullanım
HbsAg (Hepatit B yüzey antijeni)	HBV enfeksiyonunun genel markırı Gözlenen ilk serolojik markır 6 aydan uzun süre devam etmesi KHB enfeksiyonunu gösterir.
HbeAg (Hepatit B e antijeni)	Virüsün aktif replikasyonunun göstergesi
HbcAg (Hepatit B özyapı antijeni)	Sadece karacer hücrelerinde gösterilebilir. Serum markırı değildir.
<u>HBV Antikorları</u>	
AntiHbs (Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor)	Nötralizan antikor İyileşme ve/veya HBV'ye karşı immünite geliştirme HBV immünizasyonu ile, immünitenin kanıtlanmasından sonra tespit edilebilen tek markır
AntiHbe (Hepatit B e antijenine karşı gelişen antikorlar)	HBV replikasyonunun daha az aktif olduğunun göstergesi Hastalığın remisyonu ve HBV enfektivitesinin azalması
AntiHbc IgM (Hepatit B özyapı antijenine karşı gelişen antikorun IgM subtipi)	Precor-core HBV genomundaki promotor mutasyonlar AHB enfeksiyonu esnasında yüksek indeks değeri olup, varlığı genellikle 6 ay içinde kaybolur KHB hastalarının %10-20'sinin hepatik alevlenmesinde düşük indeks değeri
AntiHbc IgG (Hepatit B özyapı antijenine karşı gelişen antikorun IgG subtipi)	Nötralizan antikor değil Bunun varlığı HBV ile karşılaşmayı gösterir İzole anti-HBc IgG(+)’liği gizli HBV enfeksiyonunu gösterir

HbsAg ve AntiHbs

HbsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik işaretidir. Radyoimmunoassey (RİA) ya da enzimimmunoassay (EIA) ile tespit edilebilir. HbsAg serumda HBV ile akut karşılaşmadan sonra 1-10 hafta içinde, hepatit semptomlarının başlamasından ya da serum ALT'sinin yükselmesinden önce görülür. Daha sonra iyileşen hastalarda HbsAg genellikle 4-6 ay sonra tespit edilemez hale gelir. HbsAg'nin 6 aydan fazla devamlılığı kronik enfeksiyona işaret eder. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar içinde HbsAg klirens oranı yıllık yaklaşık %0.5'tir. HbsAg'in kaybolmasını, antiHbs oluşumu takip eder. Birçok hastada antiHbs

hayat boyu kalıcıdır ve koruyuculuğu sağlar. Bununla birlikte bazı hastalarda ne HbsAg'in ne de anti-HBs'nin tespit edilemediği, haftalarla aylar arasında değişen pencere döneminin sonuna kadar anti-HBs tespit edilemeyebilir. Bu anda serolojik tanı HbcAg'ye karşı gelişen IgM antikorlarının tespiti ile yapılabilir. HbsAg(+) bireylerin yaklaşık %24'ünde HbsAg ve AntiHbs'nin birlikte bulunduğu bildirilmiştir, antikorlar dolaşan virionları nötralize edememektedir. Bu bireylere HBV taşıyıcısı gibi davranılmalıdır (99).

Bu antijenle ilgili diğer bir önemli nokta da şudur; hasta serumunda HbsAg'nin saptanması bize HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte ancak enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Bunun yanı sıra HBV aşılması sonrasında kısa bir süre için serumda HbsAg pozitifliği saptanabilmektedir, ancak olgunun izlenmesi durumunda HBV ile ilgili diğer göstergelerin ortaya çıkmaması ve kısa sürede HbsAg pozitifliğinin ortadan kaybolması ile akut enfeksiyondan ayırt edilebilmektedir (1).

KHB dinamik bir hastalıktır ve hastalar bir fazdan diğer faza gidip gelebilirler, aktif hastalıktan inaktif hastalığa geçebilirler. Aktivasyon periyotları sırasında, HSK veya siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ilerleyici karaciğer hasarı gelişebilir. Böylece, serumda HbsAg varlığı ılımlı, ciddi veya ilerleyici olabilen akut veya KHB'yi gösteren sınırlı yorum yaptırabilen bulgudur (100).

HbcAg ve Antikoru

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

etmektedir (99).

İzole AntiHbc

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

1. AntiHbc IgM'in predominant olduğu akut hepatit pencere dönemi boyunca
2. AntiHbs'nin tespit edilemeyen seviyeye düştüğü akut hepatit B iyileşmesinden yıllar sonra
3. HbsAg titresinin tespit için sınır değerinin altına indiği KHB'li olgularda.

İzole antiHbc pozitifliğinin klinik önemi belirsizdir. İzole antiHbc(+) bireylerin serumunda PCR ile belirlenen HBV DNA tespit sıklığı %0-20 arasında değişir. İzole antiHbc(+) kan ve organ vericilerinden, HBV enfeksiyonu bulaştığı bildirilmiştir, fakat insidansı geniş bir aralıktadır (%0.4-78). Bu değişkenliğin neden meydana geldiği anlaşılamamaktadır. Olası bir açıklama bunların %50-80'inin yanlış pozitif sonuçlara (İzole antiHbc'li asemptomatik bireylerin HBV aşılmasına primer bir antiHbs yanıtı geliştirmesine dayalı olarak) sahip olmasıdır.

İzole antiHbc'li bireylerin değerlendirilmesi antiHbc, HbsAg, antiHbe ve antiHbs için tekrarlayıcı testleri içermelidir. İzole antiHbc pozitif kalan hastalar önceki HBV enfeksiyonunu dışlamak için antiHbc IgM varlığı açısından incelenmelidir. AntiHbe'nin varlığı bireyin HBV ile daha önceden karşılaştığını ifade eder. Kronik karaciğer hastalığına dair bulguları olan bireyler düşük seviyeli KHB enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA açısından test edilmelidir (99).

HbeAg ve Antikoru

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

HbeAg'nin antiHbe'ye serokonversiyonu akut enfeksiyonlu hastalarda HbsAg'nin antiHbs'ye serokonversiyonundan daha erken meydana gelir. Bununla birlikte HbeAg serokonversiyonu KHB'li hastalarda yıllardan dekatlara kadar gecikebilir. Böyle hastalarda HbeAg'in varlığı genellikle serum HBV DNA'sının yüksek seviyelerde tespiti ve aktif karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte perinatal dönemde HBV enfeksiyonu almış HbeAg(+) hastalar normal serum ALT konsantrasyonuna ve minimal karaciğer hasarına sahip olabilir. HbeAg'nin antiHbe'ye serokonversiyonu genellikle serum HBV DNA'da düşme ve karaciğer hastalığında remisyonla ilişkilidir. Yinede bazı hastalarda HbeAg serokonversiyonundan sonrada aktif karaciğer hastalığı devam edebilir (99).

2.5.2. Akut HBV Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

HbsAg akut enfeksiyonlu kişideki ilk serum markırıdır. HbeAg viral replikasyon markırı olup akut enfeksiyonda pozitifdir. Viral replikasyon yavaşladığı zaman HbeAg kaybolur ve AntiHbe gelişir. AntiHbe yıllarca pozitif kalır. AntiHbc gelişen ilk antikordur. Akut enfeksiyon sırasında antiHbc IgM pozitifdir. Haftalar sonra antiHbc IgM kaybolur ve anti-HBc IgG gelişir ve yaşam boyu pozitif kalır. AntiHbc (total) testleri IgM ve IgG'yi birlikte tesbit eder. AntiHbc pozitifliği kişide HBV enfeksiyonu hikayesini gösterir.

HBV enfeksiyonundan 4–6 ay sonra iyileşen hastalarda HbsAg kaybolur ve antiHbs gelişir. AntiHbs nötralizan antikor olup yaşam boyu pozitif olarak devam eder ve yeni bir HBV enfeksiyonundan korur

Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), AHB sırasında normalin 50–100 katına kadar ulaşabilir. AHB genellikle (vakaların üçte ikisinde) anikterik seyir gösterir (14).

2.5.3.KHB Enfeksiyonunda Serolojik Göstergeler

Hbs Ag bazı hastalarda 6 aydan daha uzun bir süre pozitif olarak devam edebilir. Bu kişiler inaktif taşıyıcı olabilirler veya kronik hepatite sahip olabilirler. KHB enfeksiyonlu her hastada antiHbc mevcuttur. Viral replikasyonu yansıtan HbeAg ve HBV DNA vardır veya yoktur. HBV DNA seviyeleri düşük veya yüksek olabilir. HBV DNA seviyeleri enfektivitenin hızını gösterir. Kronik enfeksiyonu olanlarda genellikle antiHbs yoktur (14).

KHB'li tüm hastalar karaciğer hastalığının ilerleyişini izlemek için düzenli olarak takip edilmelidir, çünkü HBV DNA ve ALT seviyeleri enfeksiyonun seyri boyunca değişmektedir. Ek olarak başvuru anında tedavi için aday olmayan hastalar takip edilirken tedaviye aday olabilir. Serum ALT'si normal olan ve HBVDNA seviyesi düşük ya da tespit edilemeyen HbeAg(-) hastaların inaktif taşıyıcılık durumunda olduğu düşünülür. Bu hastalar genelde iyi prognozludur ve antiviral tedavi adayı değildirler. Bununla birlikte bu hastaları, HbeAg(-) KHB'li hastalardan uygun olarak ayırmak için ardışık testler gereklidir. Dolayısıyla bu hastalara ilk yıl boyunca üç ay aralıklarla tekrarlayan ALT ve/veya HBV DNA testleri yapılmalıdır. Gerçekten inaktif taşıyıcı olan hastalar devamlı fakat daha seyrek aralıklarla izlenmelidir. Serum ALT konsantrasyonları yüksek olan HbeAg(-) hastalarda, karaciğer hastalığının HBV replikasyonuna bağlı olup olmadığını belirlemek için serum HBV DNA ölçümü yapılmalıdır. Diğer hepatit virusları ile süperenfeksiyonu dışlamak için hepatit C ve hepatit D testleride yapılmalıdır (99).

HBV enfeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: HBV enfeksiyonunda klinik duruma göre diagnostik testler

HBV Enfeksiyonunun Evresi		HbsAg	AntiHbs	HbeAg	AntiHbe	AntiHbc	HBV DNA (c/ml)	ALT
Akut enfeksiyon	Erken dönem	+	-	+	-	IgM	+	Yüksek
	Pencere dönemi	-	-	-	-	IgM	+/-	Normal
	Düzelme dönemi	-	+	-	+	IgG	+/-	Normal
Kronik enfeksiyon	HbeAg(+) KHB	+	-	+	-	IgG	$>10^5$ (10^7 - 10^{11})	Yüksek
	İnaktif taşıyıcılık	+	-	-	+	IgG	$<10^5$ (10^1 - 10^4)	Normal
	HbeAg(-) KHB	+	-	-	+	IgG	$>10^4$ (10^4 - 10^9)	

2.5.4. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Alanin Aminotransferaz (ALT, serum glutamik pruvik transaminaz, SGPT)

ALT enzimi hepatosit içinde sadece sitoplazmada mevcuttur. ALT enzimi karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. ALT enzimi genellikle aspartat aminotransferaz (AST) enzimi ile paralel olarak yükselme eğilimindedir. AST’de yükselme olmaksızın ALT’nin hafif veya orta derecede yüksekliği kronik hepatitlerin ve karaciğer yağlanması özelliğidir. Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permeabilite artışına veya hücre nekrozuna bağlı olarak salınım gösterir ve bu olaylar seruma ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır (101).

Serum ALT düzeyi tedavi adayı hastaların tanımlanması için önemlidir. Yüksek ALT düzeyi antiviral tedaviye yanıt için önemli bir göstergedir (102,103). Serum ALT düzeyi kendiliğinden, antiviral tedavi ile oluşan HbeAg kaybı sırasında veya diğer viral enfeksiyonlar nedeniyle yükselebilir (104). ALT düzeyi normal olan olguların çoğu perinatal yolla enfekte olan çocuk ve genç yetişkinlerdir (105).

2.5.5. Moleküler Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun tanısında moleküler tanı yöntemleri HBVDNA düzeyi, HBV

genotipi, tedavi etkinliğinin izlenmesi, HBV mutasyonlarının saptanması ve serolojik olarak tanı koymakta zorlandığımız bazı durumların aydınlatılmasında bize yardımcı olan yöntemlerdir. Geçmişten günümüze bu konuda çeşitli araştırma yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler başlangıçta kalitatif veriler elde etmemizi sağlamakta iken, teknolojinin gelişmesi ile birlikte kantitatif veriler de elde etmemize olanak vermektedirler. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem sayesinde sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır. Moleküler yöntemlerin en çok kullanım alanları şunlardır:

a) Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV-DNA'sının araştırıldığı durumlar.

b) Tedavi etkinliğinin izlenmesi.

c) Mutant virusun tanısı.

d) Antiviral ilaç direncinin saptanması.

Serolojik tanının yetersiz kaldığı ve moleküler yöntemlerle HBV DNA'sının araştırıldığı durumlar;

- HbsAg(-) HBV enfeksiyonunun tanısı

- HbeAg(-)/antiHbe(+) HBV enfeksiyonunun tanısı: Normalde bu durum HbeAg serokonversiyonunu düşündürmektedir. Ancak HBV'nin prekor bölgesindeki mutasyonlar sonucu oluşan mutant suşlarla meydana gelen enfeksiyon sırasında HbeAg üretimi kesintiye uğramaktadır. AntiHbe varlığına rağmen HBV DNA pozitif tespit edilmektedir.

- AntiHbs(+) HBV enfeksiyonunun tanısı

Serum HBV DNA Ölçümü

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

AHB'nin iyileşmesi genellikle hibridizasyon veya DNA incelemeleriyle tespit edilen serum HBV DNA'sının kaybolması ile birlikte. Bununla birlikte çok daha sensitif PCR incelemeleri ile bakıldığında HBV DNA serumda yıllarca tespit edilebilir düzeyde kalabilir. Bu gözlem virusun iyileşmeden sonra tamamen temizlenmediğini, ancak immun sistem tarafından kontrol edildiğini gösterir. KHB'li hastalarda da benzer bulgular dikkat çekmiştir. Spontan ya da tedaviye bağlı HbeAg serokonversiyonuna, hibridizasyon yöntemleri ile serum HBV DNA'sının kaybolması eşlik eder, fakat HbsAg serokonversiyonlu hastalar hariç PCR incelemeleri ile HBV DNA genellikle pozitif kalır. HbeAg(+) KHB'li hastalardan genellikle daha düşük olmasına rağmen HBV DNA

seviyeleri, HbeAg(-) KHB'li hastalarda da tespit edilebilir.

HbeAg(-) KHB'li hastalara, bir inaktif taşıyıcılık durumunda olanlardan (HbeAg(-) devamlı normal ALT) ayırt etmek için bir sınır değeri olarak HBV DNA seviyesinin 10^5 kopya/ml değerinden büyük olması önerilmektedir. İnaktif taşıyıcılık durumundaki hastaların serum HBV DNA seviyeleri 10^5 kopya/ml'nin altında devamlılık gösterirken, HbeAg(-) hastalarda HBV DNA seviyeleri yüksek değişkenlik (10^3 - 10^8 kopya/ml) gösterir. İnaktif HbsAg taşıyıcıları ile HbeAg(-) KHB'li hastaları ayırt edecek güvenilir ve kesin bir sınır değeri yoktur (99).

Klinik Kullanım

KHB enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA incelemelerinin major klinik rolü HBV replikasyonunun ve antiviral tedaviye uygunluğun değerlendirilmesidir. KHB tedavi endikasyonu aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV DNA seviyelerinin varlığına dayanır. Tedaviye başlamak için 10^5 copy/ml veya 20.000 IU/mL'lik bir sınır değeri önerilmektedir. Fakat bazı çalışmalar HbeAg(-) hastalar için daha düşük bir sınır değeri önermektedir. Çeşitli geniş kohort çalışmaları yüksek serum HBV DNA'sının (10^5 copy/ml üstünde, dört dekattan fazla enfekte olan hastalar için) karaciğer kanseri ve siroz gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmektedir. Serum HBV DNA'sının supresyonu, antiviral tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve virolojik kırılmanın tespit edilmesi için bir hedef olarak kullanılır. Potent antiviral ajanlara ulaşılmasıyla, HBV DNA'nın PCR ile tespit edilemeyen seviyelere supresyonu amaçlanmaktadır. Nadiren serumda yapılan HBV DNA testleri HbsAg(-) hastalarda karaciğer hastalığının etiyolojisi olarak HBV'nin tanımlanmasına yardımcı olur. Bu özellikle zamanla HbsAg'yi temizleyen fulminan hepatit B'li hastalarda önemlidir (99).

2.5.6. Histopatolojik Tanı

Günümüzde kronik karaciğer parankim hastalıklarının tanı ve tedavisinde görüntüleme yöntemleri ve moleküler biyolojik teknikler gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu hastalıkların gruplandırılması, temel olarak morfolojik özelliklere dayanılarak yapıldığından, söz konusu ileri inceleme tekniklerine rağmen, karaciğer biyopsisi halen önemini korumaktadır. Kronik hepatitler başta olmak üzere karaciğerin histopatolojik incelemesi genellikle iğne biyopsileri ile yapılmaktadır

(106).

Karaciğer biyopsisi, kronik hepatitlerde önceki dönemlerde yalnız tanı amacıyla uygulanırken, günümüzde tedavi cevabının değerlendirilmesi ve takip amacıyla da yaygın kullanılmaktadır. Bunlar dışında eşlik eden lezyonların tanımlanması, histolojik hasarın saptanması (grade), karaciğer parankim çatısının değerlendirilmesi ve viral antijenlerin gösterilmesi için de karaciğer biyopsisinden faydalanılmaktadır. Hastanın klinik bulguları ve karaciğer fonksiyon testleri ile histopatolojik bulgular genellikle korelasyon göstermektedir. Ancak bazen minimal klinik patolojinin olduğu hastalarda, belirgin karaciğer parankim harabiyetinin varlığı saptanabilmektedir. Ayrıca klinik ve labaratuvar iyileşmesinden çok sonra morfolojik iyileşmenin oluşması da bu diskordansın nedenlerinden biridir (106).

Kronik viral hepatit, hepatotrofik virüslerin neden olduğu, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, regenerasyonu ve fibrozis gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bulgular karaciğerde nekroenflamasyonun (Grading-HAİ) ve fibrozisin (staging) derecelendirilmesi ile değerlendirilir (107). İltihabi infiltrasyon ön planda lenfositlerden oluşur. Bunlara plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler de eşlik edebilirler. Bu hücreler portal bölgelerde, periportal bölgelerde ve lobüllerin içinde yer alırlar (108).

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

Evre, fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde genellikle portal alanda başlar, bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis “evre 1 fibrozis”

şeklinde değerlendirilir. Portal alandan başlayan fibrozis periportal alana, köprüleşme fibrozisine ve siroza ilerler. Oluşan fibrozis karaciğer parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venler ile portal alanları veya santral venler ile santral venleri birbirine bağlar tarzda köprüler oluşturuyorsa Evre III, siroz oluşmuş ise Evre IV olarak değerlendirilir. Diğer sınıflamalardan farklı olarak Ishak ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir. Knodel Skorlaması (Tablo 10) Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (Tablo 8), Metavir Skorlama Sistemi (Tablo 9) sistemleri bugün sık kullanılanlardandır (14,109).

Tablo 8: İshak Modifiye Skorlama Sistemi

Evre (Stage)	Histolojik Aktivite
0	Fibrozis yok
1	Bazı portal alanlarda fibrozise ilerleme, kısa fibröz septalı veya septasız
2	Çoğu portal alanlarda fibrozise ilerleme, kısa fibröz septalı veya septasız
3	Çoğu portal alanların genellikle P-P köprüleşme ile fibrozise ilerleme,
4	Çoğu portal alanların belirgin P-P köprüleşme ile fibrozise ilerleme (P-P veya P-C)
5	Genellikle nodüllerle birlikte belirgin köprüleşme (P-P veya P-C) (tamamlanmamış siroz)
6	Siroz
P-P: portal-portal, P-C; portal-central	

Tablo 9: Metavir skorlama sistemi

HİSTOLOJİK AKTİVİTE		FİBROZİS	
Skor	Aktivitenin derecesi	Skor	Fibrozis tipi
A0	Yok	F0	Fibrozis yok
A1	Hafif	F1	Septasız portal fibrozis
A2	Orta	F2	Seyrek septalı portal fibrozis
A3	Ciddi	F3	Çok sayıda septalı, siroz yok
		F4	Siroz

Bedossa P. Hepatology 1996;24:289-293'den adapte edilmiştir.

Tablo 10: Knodell Skorlaması (HAİ)

I. periportal ± köprüleşme nekrozu	Skor	II. İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	Skor	III. Portal inflamasyon	Skor	IV. Fibrozis	Skor
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif piecemeal nekroz	1	Hafif (asidofilik cisimcikler, balonsu dejenerasyon ve/veya lobüllerin <1/3'inde hepatosellüler nekroz odakları)	1	Hafif (portal sahaların <1/3'inde inflamatuvar hücreler)	1	Fibröz portal genişleme	1
Orta piecemeal nekroz (portal alanların %50'sinden daha azında)	3	Orta (lobüllerin 1/3-2/3'inde hepatosellüler nekroz odakları)	3	Orta (portal sahaların 1/3-2/3'inde inflamatuvar hücreler)	3	Köprüleşme fibrozis (portal-portal veya portal-sentral)	3
Belirgin piecemeal nekroz (portal alanların %50'sinden çoğunda)	4	Belirgin (lobüllerin 2/3<)	4	Belirgin (portal sahaların 2/3'den çoğunda inflamatuvar hücre yığınları)	4	Siroz	4
Orta derecede piecemeal nekroz+köprüleşme nekrozu	5						
Belirgin piecemeal nekroz+köprüleşme nekrozu	6						
Multilobüler nekroz	10						

*HAİ skoru nekroz, inflamasyon ve fibrozisin kombine skorlamasıdır.

Knodell RG. Et al. Hepatology 1981;1:431'den adapte edilmiştir (up to date version 16.2'den alınmıştır)

2.6. HBV Enfeksiyonunda Tedavi Yönetimi

KHB tedavisinin hedefi, HBV replikasyonunu yok etmek veya önemli ölçüde baskılamak ve karaciğer hastalığının, karaciğer yetmezliği ve HSK ile en son noktaya ulaşarak nihayetinde ölüme veya nakle yol açacak şekilde siroza progresyonunu önlemektir. Bunun için tedavinin birincil amacı, serum HBV DNA seviyesini mümkün olan en düşük düzeylere indirmek ve sürekli olarak bu düzeylerde tutmaktır. Bu durum, histolojik iyileşme ve ALT normalizasyonunu kapsayan tedavinin diğer amaçlarına katkıda bulunur. Tedavi öncesi HbeAg(+) olan hastalarda tedavinin ek bir amacı, HbeAg kaybı ve antiHbe serokonversiyonu sağlamaktır. HbeAg serokonversiyonu sağlanması, hastanın tedavisi kesildiğinde faydanın devam edeceği ve bu sayede klinisyenin serokonversiyondan sonra tedaviyi bir noktadan sonra kesebileceğine dair yüksek bir olasılığı gösterir. HbsAg kaybı ise, yüksek düzeyde tercih edilmesine rağmen, kısa süreli antiviral tedaviyle nadiren elde edilebilmekte olup bu nedenle antiviral tedaviler için gerçekçi bir hedef değildir (110). Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ise serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HbeAg'nin kaybolması ve antiHbe gelişmesi ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır (19).

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde günümüzde antiviraller ve interferonlar olmak üzere iki grup ilaç kullanılmaktadır.

Antiviral ajanlar, viral polimerazı (revers transkriptaz) inhibe ederek viral replikasyonu baskılamak suretiyle etki ederler. Böylece hepatik inflamasyon azalır ve hastalığın ilerlemesi yavaşlar. Antiviral tedavi hepatosit nükleusundan cccDNA'yı genellikle eradike edemez. Bu nedenle hızı azalmakla birlikte viral replikasyon devam eder. cccDNA'nın eradikasyonu için hepatosit ölümü gereklidir. HBV replikasyonu spontan mutasyonların yüksek hızı ile karakterize edilmiştir. Virolojik alevlenme ilaca dirençli virusun meydana geldiğinin işaretidir. İlaç direnci, var olan tüm oral antiviral ajanlarla meydana gelebilir, fakat hızları farklıdır. IFN veya peg-IFN'larla ise direnç bildirilmemiştir (14).

Kronik HBV enfeksiyonu hastalığın gidişinde fluktuasyon gösterebilir. Hastalığın evresini tam olarak belirlemek için genellikle seri testlere gerek vardır. Hastaların tedavisi hastalığın ciddiyetine, hafif veya orta-ciddi olup olmadığına ayrıca siroz varlığına ve sirozun kompanse-dekompanse olup olmadığına göre belirlenir.

Tedavi, a) İlk değerlendirme,

b) Hastaları bilgilendirme,

c) İzleme ve

d) Tedavi seçeneklerinin tartışılmasını kapsar (14).

2.6.1. KHB’li Hastaların Başlangıç Değerlendirmesi, Hasta Bilgilendirme ve İzlem

KHB enfeksiyonu olan hastaların başlangıç değerlendirilmesi, ailede HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesine, koenfeksiyon için risk faktörlerine ve alkol kullanımına özel önem verilerek yapılacak olan kapsamlı bir hikaye ve fiziksel muayeneyi kapsamalıdır. Laboratuvar testleri, karaciğer hastalığı, HbeAg ve antiHbe, HBV replikasyon markerleri, risk altındaki bireyler için diğer virüslerle koenfeksiyon testleri ve belirli koşullarda, özellikle peginterferon tedavisinin düşünüldüğü durumlarda HBV genotipi ile ilgili değerlendirmeleri içermelidir. ALT düzeylerinde aralıklı veya sürekli artışlar gözlenen hastalar için bir karaciğer biyopsi muayenesi de önerilmektedir, fakat bu zorunlu değildir. Karaciğer biyopsisi, özellikle yüksek serum HBV DNA, fakat normal ALT düzeyleri olan ve >35-40 yaşlarındaki hastalarda yararlı olabilir. Yüksek riskli bireylerde özellikle ailede HSK öyküsü olan ve yaşı ilerlemiş kişilerde HSK taraması düşünülmelidir. Hastalar, ayrıca HBV enfeksiyonunun bulaşmasını önlemeye yönelik tedbirler konusunda bilgilendirilmeli, cinsel ve ev içi temasta bulunduğu kişiler aşılanmalıdır. Tüm hastalar fazla alkol kullanımına karşı caydırılmalıdır (hiçbir kanıtlanmış güvenilir alkol kullanım düzeyi yoktur). Sirozlu hastaların alkolü bırakması önerilmektedir. KHB enfeksiyonu olan ve hepatit A’ya karşı bağışıklığı olmayan tüm bireyler aşılanmalıdır. Hastaların tedavi öncesi değerlendirme, ilk takip ve tedavi başlanması planlanmayan hastaların takip algoritması tablo 11’de özetlenmiştir (110).

Tablo 11: Tedavi Öncesi Değerlendirme ve İlk Takip

Tedavi öncesi değerlendirme
Hikaye ve fiziksel muayene • Viral hepatit için risk faktörleri • Enfeksiyonun süresi • Bulaşma yolu • HIV koenfeksiyonu için risk faktörleri • Alkol kullanım hikayesi • Komorbid hastalıkların varlığı • Ailede karaciğer kanseri hikayesi • Aile üyelerinin HBV testleri • Bulaşmayla ilgili genel bilgilendirme • Risk altındaki aile içi ve cinsel temasta bulunulan kişilerin aşılınması • Aile planlaması
Tedavi öncesi testler
• 6 aylık dönem boyunca ALT ve HBV DNA düzeylerinin seri testleri • Karaciğer fonksiyon testleri - o Trombositlerle birlikte tam kan sayımı - o Hepatik fonksiyon paneli - o Protrombin süresi • HbeAg ve antiHbe • HBV genotipi • Karaciğer hastalığının diğer nedenlerini devre dışı bırakmak için yapılan testler - o Anti-HCV - o Endemik bir bölgeden ise, anti-HDV • Hepatit A bağışıklığı: anti-HAV • HIV: anti-HIV • Yüksek riskli hastalarda HSK taraması: AFP ve ultrason • Karaciğer hastalığını derecelendirmek ve evrelemek için karaciğer biyopsi muayenesi ^a • İdrar tahlili; anormal ise, kreatinin ve protein için 24 saatlik idrar tahlili yapılır
Tedavi için değerlendirilmeyen hastalar için önerilen takip
• HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL ve normal ALT ile birlikte HbeAg-pozitif KHB - o Her 3-6 ayda bir ALT - o ALT düzeyleri arttığında karaciğer biyopsi muayenesi ve/veya tedavisi değerlendirilir • HBV DNA ≥ 2000 IU/mL ve normal ALT ile birlikte HbeAg-negatif KHB - o Her 3-6 ayda bir ALT - o ALT düzeyleri arttığında karaciğer biyopsi muayenesi ve/veya tedavisi değerlendirilir • İnaktif taşıyıcı durumu - o Her 6-12 ayda bir ALT - o ALT düzeyleri yükseldiğinde, serum HBV DNA kontrol edilir ve hastalığın diğer nedenleri bertaraf edilir

^aKaraciğer biyopsisi, tedavi kriterlerini karşılayan hastalar için isteğe bağlıdır; fakat özellikle normal ALT düzeyleri olan ve yaşı > 35-40 olan hastalar için faydalı olabilir.

2.6.2. Karaciğer Hastalığının Tedavi Öncesi Değerlendirilmesi

Birinci adım olarak, HBV enfeksiyonu ile karaciğer hastalığı arasındaki nedensel ilişki belirlenmelidir ve karaciğer hastalığının şiddetine ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Tüm KHB hastalarında aminotransferazlar sürekli yüksek değildir. İmmün tolerans fazındaki hastaların ALT düzeyleri sürekli normaldir ve HbeAg(-) KHB hastalarının bir kısmında ise ALT düzeyleri aralıklı olarak normal olabilir. Bu nedenle uygun longitudinal uzun süreli takip çok önemlidir (111).

1. Karaciğer hastalığının şiddetine ilişkin değerlendirme şunları kapsamalıdır: AST ve ALT, gamaglutamil transpeptidaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), protrombin süresi (PT) ve serum albumin dahil biyokimyasal markırlar; kan sayımları ve hepatik ultrason. Genellikle, ALT düzeyleri AST düzeylerinden daha yüksektir. Bununla birlikte, hastalık siroza doğru progresyon gösterdikçe, oran tersine çevrilebilir. Serum albümin konsantrasyonlarında progresif düşüş ve protrombin süresinin uzaması, sıklıkla buna eşlik eden trombosit sayımında düşüş, karakteristik olarak siroz geliştikten sonra gözlenir (111).

2. HBV DNA saptaması ve düzeyi ölçümü tanı, tedaviye karar verme ve sonradan hastaların izlenmesi açısından gereklidir. Hassasiyet, spesifisite, doğruluk ve geniş dinamik aralık nedeniyle gerçek zamanlı PCR miktar tayinleri önemle tavsiye edilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HBV DNA konsantrasyonları anlatımının normalize edilmesi için uluslararası bir standart belirlemiştir. Serum HBV DNA düzeyleri, benzerliğin sağlanması açısından IU/ml cinsinden ifade edilmelidir; antiviral etkinliğin değerlendirilmesi için aynı hastada aynı miktar tayini kullanılmalıdır (111).

3. Kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri, HDV, HCV ve/veya HIV ile koenfeksiyon dahil sistematik olarak araştırılmalıdır. Steatoz veya steatohepatit bulunan alkolik, otoimmün, metabolik karaciğer hastalığı dahil komorbiditeler değerlendirilmelidir (111).

4. Hepatik morfoloji, tedaviye başlama kararına yardımcı olabileceğinden, ALT'de artış ya da HBV DNA düzeyleri >2000 IU/ml (veya her ikisi de) olan hastalarda nekroenflamasyon ve fibroz derecesini belirlemede karaciğer biyopsisi önerilir (111). Biyopsi aynı zamanda steatoz veya steatohepatit gibi diğer olası karaciğer hastalığı nedenlerini değerlendirmek için de yararlı olacaktır. İnvazif bir prosedür olmasına rağmen,

karaciğer biyopsisinde şiddetli komplikasyon riski çok düşüktür (1/4.000-10.000) Biyopsi iğnesinin karaciğer hasarının ve fibrozisin derecesini kesin olarak analiz edebilecek kadar geniş olması önemlidir (112). Klinik siroz delili olan hastalarda veya fibrozisin evresi veya aktivitesinin derecesinden bağımsız olarak tedavinin endike olduğu hastalarda karaciğer biyopsisi genellikle gerekmez. Karaciğer biyopsisinden kaçınmak veya karaciğer biyopsisine destek olmak amacıyla karaciğer fibrozisini değerlendirmekte serum markerleri ve geçici elastografi gibi invazif olmayan yöntemlerin kullanımına duyulan ilgi gitgide artmaktadır (113).

2.6.3. Antiviral Tedavi İçin Hasta Seçimi

Tedaviye alınacak hastaların HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^{4-5}$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksek ($> 2 \times$ normalin üst sınırı) ve/veya karaciğer biyopsisinde aktif karaciğer hastalığı ile kanıtlanan inflamatuvar karaciğer hastalığı bulguları olmalıdır. Bazı hastalarda ALT düzeyi normal ve viral replikasyon düşük olmasına rağmen, karaciğer hasarının histolojik bulgularına rastlanılabilir, bu vakalar da tedavi edilmelidir ancak bu vakaların elde mevcut olan tedavilere yanıtı iyi değildir.

KHB enfeksiyonunda tedavi kriterleri, HbeAg(+) hastalarda ve HbeAg(-) hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

HbeAg(+) hastalarda, ALT düzeyi 2 katını aşan hastalar spontan HbeAg serokonversiyonu açısından 6 ay süre ile izlenmelidir. Altı ay sonunda HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksek ise ya da HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^5$ kopya/ml, ALT normal, ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 veya fibrozis ≥ 2 ise tedaviye başlanmalıdır. HbeAg-pozitif hastalarda HBV-DNA $< 10^5$ kopya/ml, ALT normal olduğunda ise hastalar izlenmelidir.

HbeAg(-) hastalarda ise HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksekse ya da ise HBV-DNA düzeyleri $\geq 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi normal, ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite saptandıysa hastaların tedavi edilmeleri gereklidir. Bu hastalarda HBV-DNA $< 10^4$ kopya/ml, ALT düzeyi normal olduğunda ise hastanın tedavi verilmeksizin izlemi, ancak karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite bulguları olan hastaların tedavi edilmeleri gerekir. ALT düzeyleri yükselme gösteren veya normal değerinin beş katından daha yüksek saptanan hastaların, özellikle

ileri derecede fibroziside varsa, hepatik dekompanzasyon veya ciddi hepatit açısından yakın izlemlerinin yapılması gereklidir. Bundan dolayı bu hasta grubunun haftalık veya haftada iki kere yapılacak bilirubin ve protrombin zamanı ölçümleri ile izlemi gereklidir. Tedavi, hepatik dekompanzasyon kötüleşmesi veya gelişiminin önlenmesi amacıyla verilebilir, ancak bu alevlenme döneminin spontan HBeAg serokonversiyonunun ve hastalık remisyonunun öncüsü olabileceği hatırd tutulmalıdır. Bu nedenle, üç aylık bir izlem sonrasındaki bulgularla, hastalara tedavi kararının verilmesi daha uygun olacaktır.

Hastalara verilecek tedavinin yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. Hastanın yaşı, karaciğer hastalığının evresi değerlendirilmeli, özellikle interferon tedavisi açısından kontraendikasyonları oluşturan dekompanse siroz, otoimmün hepatit, altta yatan ciddi hastalık (kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, epilepsi, ciddi psikiyatrik bozukluk, ülseratif kolit, Crohn hastalığı), gebelik ve laktasyon gibi klinik durumların olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın tedavi aldığı veya alacağı dönem içerisinde etkin doğum kontrol yöntemi uygulaması da üzerinde durulması gereken noktalar arasındadır (114).

2.6.4. Tedavi Seçenekleri

KHB tedavisinde şu anda yedi ilaç kullanılmaktadır: bunlar; geleneksel interferon alfa, Peg-IFN α ve nükleozid/nükleotit(NUC) analoglarıdır. HBV tedavisine yönelik NUC'ler, üç sınıfa aittir: L-nükleozidler (lamivudin, telbivudin ve emtrisitabin), deoksiguanozin analogları (entekavir) ve asiklik nükleozid fosfonatlar (adefovir ve tenofovir). Lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir Avrupa'da ve ülkemizde HBV tedavisinde onaylanmış ve tenofovir-emtrisitabinin bir tablette birleştirilmesi, HIV enfeksiyonu tedavisi için ruhsatlandırılmıştır.

Bu ilaçların etkinliği, bir yıllık randomize kontrollü çalışmalarda (telbivudin ile iki yıl) değerlendirilmiştir. Hasta alt gruplarında, lamivudin, entekavir, telbivudin ve tenofovir için uzun süreli sonuçlar (5 yıla kadar) mevcuttur.

HBeAg(+) hastalarda, bir yıldaki virolojik cevap oranları (farklı çalışmalarda çeşitli biçimlerde ve mevcut kılavuzlardan farklı olarak tanımlanmıştır), sırasıyla PEG-IFN α - 2a/2b, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir ile %24, %36-39, %21, %67, %60 ve %74 bulunmuştur. HBe serokonversiyonu oranları, geleneksel ve pegile interferon

alfa ile sırasıyla %30 ve NUC'ler için yaklaşık %20 bulunmuştur. HbeAg serokonversiyonu oranları, NUC tedavisinin devam etmesiyle artar, ancak direnç oluşursa bundan etkilenir. Bir yılın sonunda HbsAg kaybı oranları, pegile interferon alfa ile %3-4, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin ile %0 ve tenofovir ile %3 olmuştur.

HbeAg(-) hastalarda, bir yıldaki virolojik cevap oranları (farklı çalışmalarda çeşitli biçimlerde ve mevcut kılavuzlardan farklı olarak tanımlanmıştır), sırasıyla Peg-IFN α -2a, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir ile %63, %72, %51, %90, %88 ve %91 bulunmuştur. Bir yılın sonunda HbsAg kaybı oranları, Peg-IFN α ile %3 ve lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin veya tenofovir ile %0 olmuştur (111). KHB enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları tablo 14'de özetlenmiştir (115)

Tablo 12: Kronik Hepatit B Tedavisinde kullanılan ilaçların Dozu ve Süresi

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

*HbeAg pozitif olgularda, AntiHbe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide AntiHbs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

İnterferonlar

KHB tedavisinde şimdiye kadar çok sayıda anti-viral ve immün modülatör ilaç kullanılmış fakat ya etkisiz yada çok toksik bulunduklarından terk edilmiştir. 1970'lerden beri denenen ve üzerinde birçok çalışma yapılan ajanlardan interferon alfa-2b (IFN α -2b), 1992 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından KHB 'de kullanım için onay alan ilk ilaç olmuştur. IFN'lar, geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Çeşitli indükleyicilerin varlığında salgılanan, son derece potent sitokinlerdir. IFN alfa 2a ve 2b olmak üzere iki preparatı mevcut olup ülkemizde 1992 yılında kullanıma girmiştir (116).

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını

sağlamıştır. Pegile interferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. Kronik hepatit C tedavisinde standart interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması, kronik hepatit B tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Pegile interferonlarla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, tedavi sonunda pegile interferonların; HbeAg serokonversiyonu, transaminaz normalizasyonu, kalıcı viral yanıt ve HBV-DNA negatifleşmesi açısından standart interferonlara göre daha avantajlı oldukları görülmüştür. Ülkemizde 2003 yılında ruhsatlandırılmıştır (117, 118, 119).

IFN'lar, çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immunomodülatör etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak, virusla enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. IFN'ların başlıca antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif (anti-tümoral) etkileri vardır (116). IFN'lar 2-5 oligoadenil sentetaz, protein kinaz ve ribonukleaz gibi antiviral proteinlerin sekresyonunu artırarak antiviral etki, ayrıca NK hücre ve sitotoksik T lenfositlerinin aktivitelerini artırarak immunomodulator etki gösterirler (120,121).

Nükleoz(t)id analogları

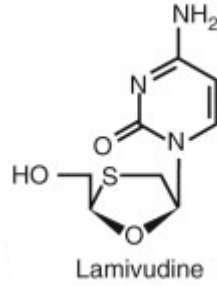
Nükleozid analogları selüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, bu yolla yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlanma sonucunda DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu önleyen bileşiklerdir. Nükleozid analoglarının çoğu sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından viral polimerazlar ile etkileşir. Kronik hepatit B tedavisinde ilk denenen DNA polimeraz inhibitörleri adenin arabinosid ve aköz monofosfat türevidir. Her ikisi de sınırlı etkileri ve nöromusküler toksisiteleri nedeniyle tedavide fazla kullanılmamışlardır (122). FDA tarafından kronik hepatit B tedavisinde onay verilen nükleozid analogları 1998'de lamivudin, 2002'de adefovir dipivoksil, Mart 2005'te entekavir, 2006'da telbivudin ve 2008'de tenofovir olmak üzere olmak üzere 5 tanedir. Emtristabin, klevudin, valtorsitabin ve pradefovir ise halen onay aşamasında beklemekte olan oral antiviral ajanlardır (123).

Bu ajanlar güvenilirlik ve oral kullanılabilirlik avantajına sahiptirler. Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların az bir kısmında kalıcı cevap oluşur. Bu nedenle hastaların

büyük bir bölümünde uzun süre kullanılmaktadırlar. Uzun süreli kullanım ise ilaca dirençli HBV mutantlarının sıklığında artışa ve ilacın etkinliğinin sınırlanmasına sebep olmaktadır (122).

1.Lamivudin

1998 yılında KHB tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleozit analogudur. Bir siklik nükleozid analogu olan lamivudin, intrasellüller hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyon durmaktadır (123). (Şekil 6)



Şekil 6: Lamivudinin kimyasal yapısı (Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. edisyondan alınmıştır).

Böbrek fonksiyonları normal ve eşlik eden HIV enfeksiyonu olmayan erişkinlerde tavsiye edilen oral lamivudin dozu günde 100 mg'dır. Çocuklar için önerilen doz 3mg/kg/gün ve en fazla 100mg/gün şeklindedir. Aç veya tok alınabilir. Değişmeden idrarla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalar için dozun düşürülmesi gerekmektedir. Eğer kreatinin klirensi 30-49 ml/dk arasında ise ilk doz 100 mg/gün olmak üzere 50 mg/gün, 15-29 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 25 mg/gün, 5-14 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 15 mg/gün, 5 ml/dk'nın altında ise yine ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 10 mg/gün olarak verilebilir (19).

Genelde lamivudin iyi tolere edilebilir bir ilaçtır. Lamivudin ile tedavi edilen hastalarda hafif ALT, kreatin kinaz, lipaz ve amilaz yüksekliği saptanabilir. Gebelik kategorisi C olup anne sütüne geçer.

HbeAg(+) KHB hastalarının 1 yıllık tedaviden sonra (100 mg/gün, oral) üçte birinde Hbe Ag kaybı sağlanmıştır. HbeAg negatif hastalarda 2 yıllık tedaviden sonra hastaların üçte birinde HBV DNA kaybı sağlamıştır. Ancak tedavi kesildikten sonra relapslar meydana gelmiştir. Lamivudin IFN’lardan farklı olarak kompanse ve dekompanse karaciğer hastalarında da kullanılmıştır. Ayrıca kronik böbrek hastaları ve gebelerde kullanılabilen bir ilaçtır (14).

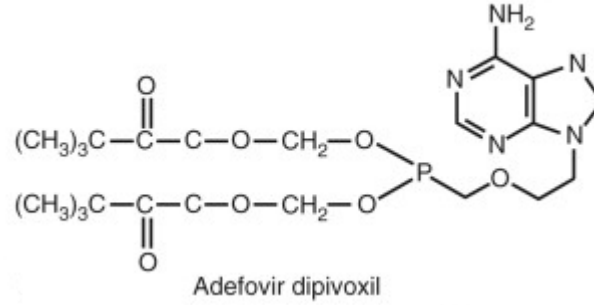
Lamivudine dirençli mutasyonların seçimi tedavi ile ilgili en büyük endişedir (19). HBV polimerazının primer katalitik bölgesi olan revers transkriptazın C domainindeki YMDD motifinde meydana gelen bir mutasyon sonucunda revers transkriptaz lamivudini DNA zincirine eklemeyecek özellik kazanır. Bu sayede de HBV replikasyonu ilaca rağmen devam eder. İlaça direnç gelişiminin en korkulan sonucu hastalığın aktivasyonu ile biyokimyasal, viral ve histolojik olarak bir kötüye gidiş meydana gelmesidir. Bu kötüye gidiş, hastalığı tedavi öncesi döneme geri döndürebileceği gibi daha kötü bir seviyeye de götürebilir (124). Lamivudin tedavisi başlangıcından itibaren 6 ay sonra mutant tipler görülmeye başlar ve tedavi süresi arttıkça mutasyon oranları artarak devam eder. Bundan önceki çalışmalarda 1. yıl % 12-15 kadar olan lamivudin direnç oranının, 2. yılda % 35-45, 3. yılda % 45-50, 4. yılda % 50-60 ve 5. yılda % 60-70 civarlarına yükselecek şekilde tedavi süresi ile ilişkili olarak arttığı rapor edilmiştir. Lamivudin direnci oranındaki artış ile ilişkili olan faktörler arasında tedavinin uzun sürmesi, tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyi ve tedaviye başlandıktan sonraki yüksek rezidüel virüs düzeyi yer almaktadır (19).

Ülkemizde ruhsatlı olan tüm antiviral ilaçların etkinlikleri tablo 13’de gösterilmiştir (192)

2. Adefovir

Adefovir dipivoksil (PMEA yani 9-2-phosphonylmethox-yethyl adenine) asiklik nükleosid fosfonatın oral biyoyaralanımı yüksek bir üyesidir. Eylül 2002 tarihinden itibaren KHB tedavisinde günde 10 mg dozu ile kullanılmaktadır. PMEА’nın aktif formu olan PMEApp dönüşmesi için hücre içine girdiğinde AMP kinaz tarafından iki kere fosforillenmesi gereklidir. Aktif formu hem revers transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. İn vitro ve klinik çalışmalarda hem vahşi tip virüsü hem de lamivudin dirençli kökenleri inhibe ettiği gösterilmiştir (123). Plazma yarılanma ömrü 7,5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar.

Atılımı idrar yolu ile olur. Esasında HIV tedavisi için kullanıldığı dozlarda nefrotoksiktir, ancak kronik hepatit B tedavisinde düşük dozda kullanıldığından dolayı bu yan etkisi az görülür.



Şekil 7: Adefovirin kimyasal yapısı (Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. edisyondan alınmıştır).

Dört-beş yıllık adefovir tedavisi sonrası kompanse karaciğer hastalığı olanların %3'ünde, transplant hastalarının %12'sinde, dekompanse sirozlu hastaların ise ilk bir yıl içinde %28'inde nefrotoksisite saptanmıştır (125). Adefovir kullanan hastalarda 3-4 haftada bir serum kreatinin düzeylerinin kontrolünden ayrı, bir yılın üzerinde ilaç kullanılacak her hastanın renal yetmezlik açısından predispoze faktörlerin varlığı yönünden araştırılması önerilmektedir (123). Renal disfonksiyonu olanlarda veya tedavi sırasında renal disfonksiyon gelişen hastalarda kreatin klerensine göre doz ayarlanması yapılmalıdır. Nükleosid analogları ile tedavi sırasında ciddi steatoz ve hepatomegali bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, obesite ve uzamış tedavi hepatosteatoz riskini artırabilir. Laktik asidoz ve/veya hepatotoksisite gelişen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi kesildiğinde %25'e varan oranlarda, genellikle ilk 12 hafta içerisinde akut hepatik atak görülebilir (126).

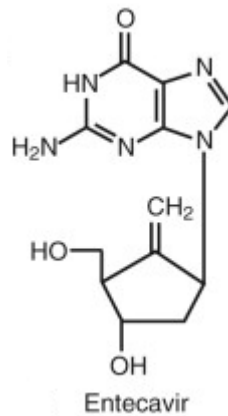
Alınış şekli aç-tok fark etmez. Pediatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Gebelik kategorisi C ve anne sütüne geçer.

HbeAg(+) hastalarda 48 haftalık uygulama ile HBV DNA, hastaların %6'sında negatifleşirken süre 144 haftaya çıktığında bu oran %46'ya ulaşmıştır. HBe Ag negatif hastalarda ise 48 haftada hastaların %64'ünde, 144 haftalık tedavi ile ise %79'unda HBV negatifliği sağlanmıştır. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi adefovir ile tedavinin erken dönemindeki yanıt oranları düşüktür (14).

Adefovir, lamivudin ve entekavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliği lamivudine göre daha azdır, ancak direnç gelişme oranı lamivudine göre oldukça az bildirilmektedir. 1, 2, 3, 4 ve 5 yıllık tedavi sonrası direnç oranları sırasıyla; % 0, % 3, % 11, % 18 ve % 29 olarak bildirilmiştir. HBV polimerazının D domaininin 236. kodonunda meydana gelen N236T ve B domaininin 181. kodonunda meydana gelen A181V mutasyonları adefovir dipivoksil direnci ile ilişkilendirilmektedir (122). (Tablo 13)

3.Entekavir

ABD’de 2005, ülkemizde ise 2007 yılında ruhsat alarak KHB tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Siklopentil 2-deoksiguanozin nükleosid anlaou olup HBV DNA polimerazın potent inhibitörüdür. Konak hücre selüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekvir trifosfat formuna dönüşür. Yarılanma ömrü lamivudine benzer 15 saattir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür. HIV ve diğer DNA virüslerine etkisi yoktur. Entekavir trifosfat, HBV replikasyonunu diğer nükleosid ve nükleotid analoglarından farklı olarak 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. Bunlar; HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA’dan HBV DNA’nın negatif zincirinin revers transkripsiyonu ve HBV DNA pozitif zincirinin sentezinin inhibisyonudur. HBV’nin üç basamaklı inhibisyonu HBV DNA’yı yüksek baskılama oranlarını sağlamış, invitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir (123). (Şekil 8)



Şekil 8: Entekavirin kimyasal yapısı (Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. edisyondan alınmıştır).

Oral olarak kullanıldığında iyi tolere edilir. Önceden antiviral tedavi almamış olan HBe Ag pozitif veya negatif olan hastalarda 0.5 mg oral yoldan günde bir kez olarak kullanılır. Eğer hasta daha önceden antiviral tedavi almışsa ve lamivudin direnci ihtimali varsa doz 1 mg/gündür. Gıdalar emilimini geciktirir. Dolayısıyla yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir. Anne sütü ile atılımı bilinmemektedir. Kreatin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir (19).

Entekavir, serum HBV DNA düzeylerini düşürmek ve histolojik iyileşme sağlamak açılarından; Asyalılarda ve beyaz ırkta, A'dan D'ye HBV genotiplerinde ve geniş bir tedavi öncesi HBV DNA ve ALT düzeyi yelpazesinde eşit biçimde etkilidir. Bununla beraber, normal ALT'li hastalarda HbeAg serokonversiyon oranları daha düşüktür; tedavi öncesi ALT'si normalin <2, 2-5 ve >5 katı olanlarda sırasıyla HbeAg serokonversiyon oranları %12, %23 ve %39 olarak bulunmuştur (19).

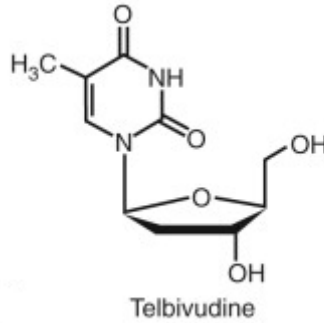
Daha önce nükleosid kullanmamış hastalarda virolojik direnç nadirdir ve iki faz III çalışmada, entekvir tedavisinin 96. haftasında hastaların yalnızca %3'ünde direnç saptandı. Ancak, lamivudine cevapsız hastalarda gerçekleştirilen bir faz III çalışmada hastaların 48.haftadan sonra %7'sine, 96.haftadan sonra ise %16'sında virolojik direnç saptandı.

Entekavir direnci, başlangıçta M204V/I mutasyonunun seçilmesini izleyen, rtI169, rtI184, rtS202 veya rtM250'deki aminoasit substitisyonlarından oluşan, iki noktalı bir mekanizma aracılığı ile gelişmektedir. İn vitro çalışmalar 169, 184, 202 ve 250 pozisyonlarındaki mutasyonların entekavire duyarlılık üzerinde minimal düzeyde etkili olduğunu, ancak lamivudine direnç mutasyonları ile birlikte bu mutasyonlardan biri bulunduğu zaman entekavire duyarlılığın 10-250 kat azaldığını, lamivudine direnç mutasyonları ile birlikte entekavire dirençli iki ya da daha çok mutasyon bulunduğu ise entekavire duyarlılığın >500 kat azaldığını göstermektedir (19). (Tablo 13)

4.Telbivudin

Telbivudin ya da L-deoksitimidin (LdT), timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. 2006 yılında A.B.D.'de kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma

girmiştir. Klinik çalışmalarda, telbivudinin lamivudine oranla hepatit B replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorundur ve lamivudine göre daha düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir. Lamivudin dirençli kökenlerin, telbivudine de çapraz direnç gösterdikleri bilinmektedir. Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzerdir. Telbivudin için önemli bir özellik prelinik toksikolojik testlerde embriyo üzerine mutajenik ya da karsinojenik etkinliği olduğu saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir (19, 127). (Şekil 9).



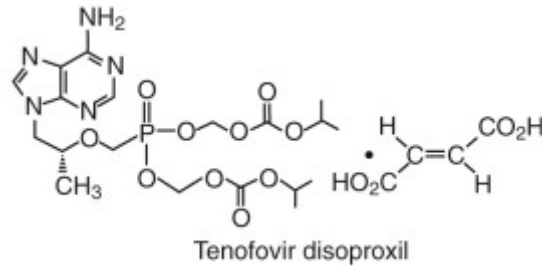
Şekil 9: Telbivudinin kimyasal yapısı (Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. edisyondan alınmıştır).

Telbivudin YMDD motifindeki mutasyonları seçer. Lamivudine kıyasla telbivudin daha düşük ilaç direnci oranlarıyla ilişkili bulunsa da direnç oranı yinede yüksektir. Özellikle bir yıllık tedaviden sonrasında direnç oranlarında daha hızlı artış görülür. Yapılan bi faz III klinik çalışmada, 1 ve 2 yıllık telbivudin tedavisinden sonrasında HbeAg (+) hastaların %4.4 ve %21.6'sında, HbeAg(-) hastaların %2.7 ve %8.6'sında direnç saptanmıştır (19). (Tablo 13)

5.Tenofovir

Öncelikle HIV/AIDS ve HIV/HBV koenfekte hastalarda kullanıma giren tenofovir, yapılan çalışmalarda hem vahşi hem de lamivudin dirençli kökenlere karşı etkili olduğunun saptanması üzerine 2008 yılında A.B.D. ve ülkemizde kronik hepatit B'nin tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Tenofovir ile ilgili ilk klinik deneyimler, HIV/HBV koenfekte hastalar ile lamivudin dirençli HBV hastalarındadır. Tenofovir, adefovir gibi bir

asiklik nükleotit analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Kırk sekiz haftalık tenofovir veya adefovir tedavisi sonunda HBV-DNA düzeyinin $<10^5$ kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, tenofoviri adefovirden daha üstün olduğu saptanmıştır (%100'e karşı % 44). Nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir (19, 123, 128).



Şekil 10: Tenofoviri kimyasal yapısı (Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. edisyondan alınmıştır).

HBV/HIV koenfekte iki hastada tenofovire DNA polimerazın B domaininde rtA194T direnci saptanmıştır. Ancak bu mutasyonun, tenofoviri etkinliğini azaltıcı yönde bir etkisinin olup olmadığı net belirlenmemiştir. Lamivudin dirençli mutantların tenofovire duyarlı oldukları yani çapraz direnç olmadığı bilinmektedir. adefovir direncinden sorumlu mutasyonlardan ise rtA181V/T direncinden tenofovir etkilenmezken, rtN236T direnci varlığında tenofovire duyarlılık azalması bildirilmektedir. Ancak günümüzde klinik olarak tenofovir direncinden bahsedilmemektedir (123).

Böbrek yetersizliğinde doz ayarlanması gerekmektedir. Akut böbrek yetmezliği veya fanconi sendromuna yol açabilir. Özellikle aktif tubuler sekresyon için yarışanlar başta olmak üzere, diğer nefrotoksik ilaçlar ile kullanılırken, zayıflarda, kan tenofovir düzeyini artıran ilaçlarla bir arada kullanımında, karaciğer yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Osteomalasiye yol açabilir. Serum PTH, 1,25 D vitamini düzeylerini artırabilir. Kemik yoğunluğunda %5-7 oranında azalma saptanabilir. Osteopeni riski taşıyan hastalarda periyodik olarak kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır. Hastalara devam eden bulantı, kusma, karın ağrısı, ayaklarda uyuşukluk, keçelenme, ağrı, deri

döküntüsü, kaslarda güçsüzlük ve tremor varlığında hekime başvurmaları öğretilmelidir (126).

Tablo 13: Kronik HBV Enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği

HbeAg Pozitif Naif KHB Hastalarında Tedaviye Cevap							
	Plasebo / Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	Peg-IFN 180mcg/hf 48 hf	3TC 100 mg/gün 48 hf	ADF 10 mg/gün 48 hf	TEL 600 mg/gün 52 hf	ETV 0,5 mg/gün 48 hf	TDF 300 mg/gün 48 hafta
HBV NA Kaybı	%0-17	%25	%40-44	%21	%60	%67	%76
HbeAg Kaybı	%6-12	%30	%17-32	%24	%26	%22	-
HbeAg Serokonversonu	%4-6	%27	%16-21	%12	%22	%21	%21
HbsAg kaybı	%0-1	%3	%1	%0	%0	%2	%3,2
ALT Normalleşmesi	%7-24	%39	%41-75	%48	%77	%68	%68
Histolojik Düzelleme	-	%38	%49-56	%53	%65	%72	%74
HbeAg Negatif Naif KHB Hastalarında Tedaviye Cevap							
	Plasebo / Kontrol Grupları (çeşitli çalışmalardan)	Peg-IFN 180mcg/hf 48 hf	3TC 100 mg/gün 48 hf	ADF 10 mg/gün 48 hf	TEL 600 mg/gün 52 hf	ETV 0,5 mg/gün 48 hf	TDF 300 mg/gün 48 hafta
HBV NA Kaybı	%0-20	%63	%60-73	%51	%88	%90	%93
ALT Normalleşmesi	%10-29	%38	%60-79	%72	%74	%78	%76
Histolojik Düzelleme	%33	%48	%60-66	%64	%62	%70	%72

3TC: Lamivudin ADF: Adefovir TEL: Telbivudin ETV: Entekavir TDF: Tenofovir

2.6.5. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Stratejileri ve Öneriler

İnterferon alfanın (geleneksel veya pegile) başlıca teorik avantajları, direnç yokluğu ve tedavisiz sürekli virolojik cevap elde etme fırsatı ve saptanamaz HBV DNA düzeyleri elde eden ve koruyan hastalarda, HbsAg kaybı şansı ile birlikte HBV enfeksiyonunu immün aracılı önleme potansiyelidir. Sık yan etkiler ve subkutan enjeksiyon, interferon alfa tedavisinin başlıca dezavantajlarıdır. İnterferon alfa, dekompanse HBV ile ilgili siroz veya otoimmün hastalık bulunan hastalarda ve kontrol edilemeyen şiddetli depresyon veya psikoz bulunan hastalarda kontrendikedir (111).

Entekavir ve tenofovir, potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bir bariyere sahiptir. Bu nedenle, birinci seçenek monoterapiler olarak güvenle kullanılabilirler. Entekavir veya tenofovir ile monoterapinin rolü, daha uzun tedavi süresi ile daha yüksek direnç oranları belirgin olduğu takdirde değiştirilebilir (111).

Adefovir, tenofovirden daha pahalı olup, daha az etkilidir ve daha yüksek direnç oranlarına neden olur. Telbivudin, HBV'nin potent inhibitörüdür ancak, dirence karşı düşük genetik bariyer nedeniyle, replikasyon başlangıç düzeyleri yüksek hastalarda ve 24 haftalık tedavi sonunda saptanabilir HBV DNA düzeyleri olanlarda yüksek direnç insidansı gözlenmiştir. Lamivudin, pahalı olmayan bir ajandır, ancak monoterapi ile çok yüksek direnç oranlarına yol açar. İnterferonların ve NUC'lerin tedavide kullanımlarının avantaj ve dezavantajları tablo 14'de verilmiştir (111).

Tablo 14: KHB tedavisinde, PEG-IFN α ve NUC'lerin başlıca avantajları ve dezavantajları

	PEG-IFN α	NUC'ler
Avantajlar	Belirli süre Direnç yokluğu Daha yüksek HbeAg ve HbsAg serokonversiyonu oranları	Potent antiviral etki İyi tolerans Oral uygulama
Dezavantajlar	Orta düzeyde antiviral etki Kötü tolerans Subkutan enjeksiyonlar	Belirsiz süre Direnç riski Daha düşük HbeAg ve HbsAg serokonversiyonu oranları

Kimlerin tedavisi edilemesi gerektiği ve hangi tedavi seçeneğinin uygulanması gerektiği tablo 15’de özetlenmiştir (19).

2.6.6. Tedavi Cevabının Yorumlanması

Tedavi cevabı ile ilgili tanımlamalar tablo 16 ve 17’de belirtilmektedir (14).

Tablo 15: KHB tedavisi için öneriler

HbeAg	HBV-DNA (PCR)	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000 IU/mL	≤ 2 x NÜS	Güncel tedavi etkisi düşüktür. İzle, ALT düzeyi yükseldiğinde tedavi için değerlendir. Karaciğer hastalığının aile öyküsü var veya kişi 40 yaşın üstünde ve kalıcı 1-2 kat yüksek ALT düzeyleri var ise karaciğer biyopsisi için değerlendir. Biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
+	>20.000 IU/mL	> 2 x NÜS	3-6 ay izle, spontan HbeAg kaybı yok ise tedavi başla. Kompanse ise tedaviden önce karaciğer biyopsisi için değerlendir. Klinik dekompanse veya sarılık var ise acil tedavi başla. Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HbeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFNα için 16 hafta, peg IFNα için 48 hafta, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HbeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFNα’ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir.
-	>2.000 IU/mL	> 2 x NÜS	Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir. İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin sonlanım noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFNα/peg IFNα için 1 yıl, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFNα’ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFNα değiştirilebilir.

-	>2.000 IU/mL	1->2 x NÜS	Karaciğer biyopsisi için değerlendir, biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
-	≤2.000 IU/mL	≤ NÜS	İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et.
+/-	Saptanabilir	Siroz	Kompanse: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompanse: Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.
+/-	Saptanamaz	Siroz	Kompanse ise izle. Dekompanse ise karaciğer transplantasyonu için sevk et.

Tablo 16: Tedaviye Cevapla İlgili Tanımlamalar

Tedaviye Cevapla İlgili Tanımlamalar	
Biyokimyasal Cevap	Serum ALT düzeyinin normal sınırlarda olması
Virolojik Cevap	HBV DNA düzeyinin saptanamayacak düzeylerde olması, HBe Ag kaybı ± anti HBe (Hbe Ag pozitif hastalarda) gelişmesi.
Histolojik Cevap	ALT'nin normal değerlere dönmesi Tedavi öncesi değere göre HAI'de 2 puan gerileme
Tam cevap	Ek olarak HbsAg'nin kaybolması ve/veya anti-HBs serokonversiyonu gelişmesi

Tablo 17: Tedavi Cevabının Zamanlaması ile İlgili Tanımlamalar

Tedavi Cevabının Zamanlaması ile İlgili Tanımlamalar	
Tedavi sırasında cevap	Tedavi devam ederken oluşan virolojik cevap
• Erken virolojik cevap	• 12. haftada HBV DNA negatif veya <60 IU/ml (<300 kopya/ml) olması
• Tam virolojik cevap	• 24. haftada HBV DNA negatif veya <60 IU/ml (<300 kopya/ml) olması
• Kısmi virolojik cevap	• 24.haftada HBV DNA’da en az 2 log10 azalma veya <20.000 IU/ml (<100.000 kopya/ml) olması
• Primer cevapsızlık	• Tam veya kısmi viral cevap sağlanamaması. Erken virolojik cevap olmaması primer cevapsızlığın habercisidir
Tedavi sonu cevap	Tedavi sonundaki virolojik cevap durumu
Takip sırasında cevap	Tedavi kesildikten sonraki zaman diliminde virolojik cevap durumu
Kalıcı cevap	Tedaviden sonra elde edilen cevabın 6-12 ay sonra devam etmesi
Virolojik “breakthrough” (“kırılma noktası”)	Tedavi sürerken cevap sağlanmış olmasına rağmen virolojik nüksün (HBV DNA düzeyinde 1 log10 IU/ml artış olması (örneğin 1000 IU/ml’den >10.000 IU/ml’ye yükselmesi) ve/veya HbeAg/AntiHbereversiyonu) ve/veya ALT artışının olması

2.6.7. Tedaviye Cevabın Göstergeleri

Sonraki cevabın bazı genel başlangıç ve tedavi dönemindeki göstergeleri tanımlanmıştır. Çeşitli zaman noktalarında mevcut antiviral tedavilere yönelik cevap göstergeleri farklı ajanlarda değişiklik gösterir.

(1) İnterferon alfa esaslı tedavi için:

- HbeAg serokonversiyonunun göstergesi olan tedavi öncesi faktörler, düşük viral yük (10^7 IU/ml veya $7 \log_{10}$ IU/ml'nin altında HBV DNA), yüksek serum ALT düzeyleri (ULN'nin 3 katının üstünde) ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorlarıdır.
- Tedavi sırasında, 12 haftada 20.000 IU/ml'nin altına düşen HBV DNA, HbeAg(+) hastalarda %50 HbeAg serokonversiyonu şansı ve HbeAg(-) hastalarda %50 sürekli cevap şansı ile ilişkilidir.
- Tedavi sırasında, 24. haftada HbeAg düşüşü, HbeAg serokonversiyonunun göstergesi olabilir.
- Sürekli virolojik cevap ve HbsAg kaybının tahmin edilmesiinde HbsAg ölçümünün rolünün belirlenmesi için ek çalışma yapılması gerekir.
- HBV A ve B genotipinin, C ve D genotipine kıyasla interferon alfaya daha iyi cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, HBV genotipinin tek başına zayıf bir gösterge değeri vardır ve şu anda, genotip tek başına, tedavi seçeneğini geçersiz kılmamalıdır.

(2) NUC'lerle tedavi için:

- HBe serokonversiyonunun göstergesi olan tedavi öncesi faktörler, düşük viral yük (10^7 IU/ml veya $7 \log_{10}$ IU/ml'nin altında HBV DNA), yüksek serum ALT düzeyleri (ULN'nin 3 katının üstünde), karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorlarıdır.
- Lamivudin, adefovir veya telbivudin ile tedavi sırasında, 24 veya 48 haftadaki virolojik cevap (gerçek zamanlı PCR miktar tayininde saptanamaz HBV DNA, daha düşük direnç insidansı, yani, virolojik cevabın korunma şansında artış ve HbeAg(+) hastalarda HBe serokonversiyonu ile ilişkilendirilmiştir.
- HBV genotipi herhangi bir NUC'ye cevabı etkilememektedir (111).

2.6.8. Tedavi Süreleri ve Tedavi Sonrası Takipler

Tedavi süreleri, IFN/Peg-IFN alan hastalarda, HbeAg(+) hastalarda 6 ay, HbeAg(-) hastalarda 12 ay olarak önerilmekle birlikte genotip D'de 12 aylık tedavi önerilmektedir. Antiviral tedavi alan HbeAg(+) hastalarda tedaviye antiHbe geliştikten en az altı ay sonrasına kadar devam edilmelidir. HbeAg(-) hastalarda ise süre belli olmayıp HbsAg negatifleşene kadar tedavinin devamı önerilmektedir.

IFN bazlı tedavi verilen hastaların tedavi süresince; 4 haftada 1 kez tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bakılmalı, 12 haftada 1 kez TSH (tiroid stimulan hormon) ve HBV DNA düzeyleri ölçülmeli ve eğer tedavi başlangıcında HbeAg(+) hastalarda 24 haftada 1 kez HbeAg/AntiHbe bakılmalıdır. Tedavi sonrası ilk 24 hafta boyunca her 12 haftada 1 kez; kan sayımı, KCFT, TSH ve HBV DNA düzeyleri ve eğer başlangıçta HbeAg(+) iseler HbeAg/AntiHbe bakılmalıdır.

Orala antivirala tedavi alan hastaların tedavi boyunca, her 12 haftada 1 kez tam kan sayımı, KCFT ve her 12-24 haftada 1 kez HBV DNA düzeyleri, eğer tedavi başlangıcında HbeAg(+) hastalarda 24 haftada 1 kez HbeAg/AntiHbe izlenmelidir. Ayrıca adefovir ya da tenofovir alan hastaların 12 haftada 1 kez serum kreatinin değerleri de ölçülmelidir. Serum HBV DNA seviyeleri sürekli saptanamayacak düzeyde olan HbeAg(-) hastalara her 6 ayda bir HbsAg ölçümü yapılmalıdır (19).

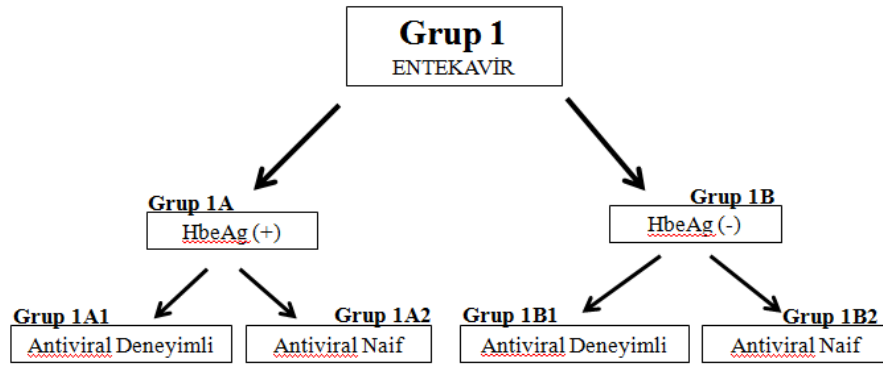
3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1 Nisan 2007 – 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde KHB tanısı ile takip edilen ve potent oral antiviral tedavi verilen hastalarda yapıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek; poliklinik takip formlarında kayıtları bulunan hastalar çalışmaya alındı.

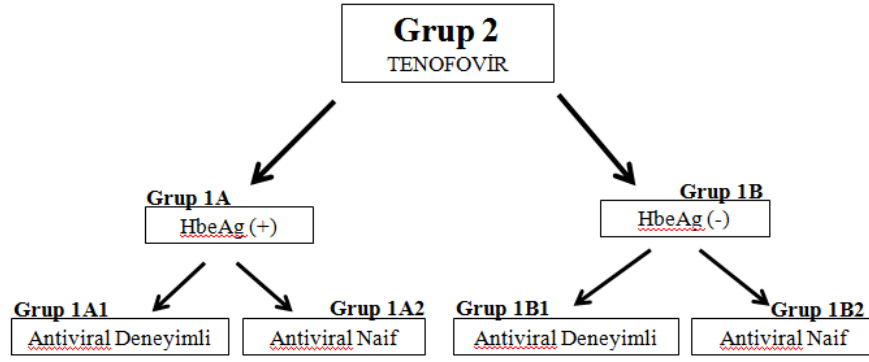
3.1. Hastaların Seçilmesi ve Grupların Belirlenmesi

1 Nisan 2007 – 31 Aralık 2010 tarihleri arasında KHB tanısı ile takip edilen ve antiviral tedavi olarak entekavir (ENT) ve tenofovir (TDF) tedavisi verilen hastalardan; antiviral tedavi başladıktan sonra en az 1 yıl süre ile ilaçlarını düzenli bir şekilde kullanan ve takiplerini düzenli olarak yaptıran hastalar çalışmaya alındı.

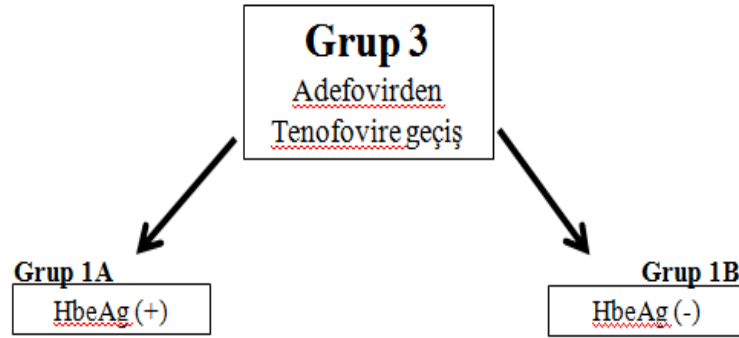
Hastalar başlanan antiviral tedavilere göre ENT alanlar grup 1, TDF alanlar grup 2 ve adefovir tedavisinden TDF'e geçiş yapılanlar grup 3 olarak gruplandırıldı. Her grup içindeki hastalar HBeAg durumu ve önceden almış oldukları tedavi durumlarına göre alt gruplara ayrıldı. (Şekil 11, 12 ve 13)



Şekil 11: Entekavir tedavisi alan hastaların alt gruplara dağılımı



Şekil 12: Tenofovir tedavisi alan hastaların alt gruplara dağılımı



Şekil 13: Adefovir tedavisinden Tenofovire geçiş yapılan hastaların alt gruplara dağılımı

3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

17 ile 65 yaş arasında, en az 6 ay boyunca HbsAg pozitifliği olan, bütün tedavi kollarında başlangıç değerlendirmede; serum ALT düzeyi normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olan (6 aylık süre içerisinde en az bir kez), HBV DNA'sı HBeAg(+) hastalar için 20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml), HbeAg(-) hastalar için 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml) olan, HCV, HDV, HIV negatif olan, dekompanse karaciğer hastalığı, HSK belirti ve bulguları olmayan KHB tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakma kriterleri tablo 18 ve 19'da özetlenmiştir.

3.3. Çalışmada Değerlendirilecek Parametreler ve Kullanılacak Yanıt Tanımlamaları

Çalışmaya dahil edilen hastaların her tedavi grubu için ayrı ayrı olmak üzere ilk 1 yıl için 3, 6 ve 12. ayda ALT, AST, HBV DNA düzeyleri; 1. yıldan sonra ise her 6 ayda

bir ALT, AST, HBV DNA düzeyleri, HbeAg (+) hasta grubunda ilaveten ilk 1 yıl için 3 ayda bir daha sonra 6 ayda bir olmak üzere HbeAg ve antiHbe düzeyleri excell dosyasına kaydedildi

Hastaların tedaviye cevapları biyokimyasal, virolojik ve serolojik yanıtlar olarak tanımlandı.(Tablo 20) Bu tanımlamaların uzun dönem yanıtın erken göstergesi olup olmayacağının değerlendirilebilmesi için tedavi aylarındaki virolojik yanıtların kalıcı virolojik yanıtla ilişkisine bakıldı. Tedavinin 12. ve 24 haftalardaki virolojik yanıtların, 1. yıl sonu ve tedavi süresine göre 2. yıl ve 3. yıl sonu virolojik yanıtla aralarındaki ilişki değerlendirildi.

Tablo 18: Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

1.	17 – 65 yaş arasında olmak
2.	En az 6 ay boyunca HBsAg pozitifliği
3.	Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğinde düzenli olarak antiviral tedavi başlanmasından sonra en az 1 yıl ve üzerinde takibi bulunmuş olmak
4.	Serum ALT düzeyi normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olması (6 aylık süre içerisinde en az bir kez)
5.	Teavi öncesi HBV DNA düzeylerinin PCR ile HbeAg(+) hastalar için 20.000 IU/ml (10^5 kopya/ml), HbeAg(-) hastalar için 2.000 IU/ml (10^4 kopya/ml) üzerinde olması
6.	HCV, HDV, HIV antikor veya antijeni negatifliği
7.	Kompanse KC hastalığına sahip olmak
8.	Dekompanse KC hastalığı ve HSK olmamak

Tablo 19: Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1.	Kronik hepatit B dışında bir nedene bağlı karaciğer hastalığına sahip olmak - Birlikte bulunan HCV/HDV veya HIV koenfeksiyonu - Hemakromatoz - Alfa-1 antitripsin eksikliği - Wilson hastalığı - KC ve böbrek transplantasyonu yapılmış olmak - Alkolik karaciğer hastalığı - İlaça bağlı karaciğer hastalığı
2.	Gebelik planlayanlar ve korunma yöntemi uygulamayanlar
3.	Tedavi başladıktan sonrasında çalışma dizaynında belirtilen sürelerde takipleri bulunmayan hastalar
4.	Dekompanse karaciğer hastalığı bulgusu olanlar: - Dekompanse siroz (asit ve varise bağlı kanama) - Hepatik sentez disfonksiyonu (albumin < 3gr/dL, uzamış protrombin zamanı, sarılık) - Hipersplenizm (lökopeni < 3000mm³, granülositopeni < 1500mm³, trombositopeni < 70.000mm³)

Tablo 20: Kronik Hepatit B Nükleoz(t)id Analogları İle Tedavide Yanıt Tanımları

Biyokimyasal Cevap (BY)	Serum ALT'nin normal sınır aralığına düşmesi
Virolojik Cevap (VY)	48 haftalık tedavide gerçek zamanlı PCR tayiniyle (<10-15 IU/mL) saptanamaz HBV DNA
Hızlı Virolojik Cevap (HVY)	Tedavinin 1. ayında HBV DNA 'nın negatifleşmesi
Erken Virolojik Cevap (EVY)	Tedavinin 3. ayında HBV DNA negatifleşmesi ya da bazal seviyeye göre en az 2 log ₁₀ azalması
Primer Cevapsızlık	3 aylık tedavide, HBV DNA düzeyinde başlangıca göre 1 log ₁₀ IU/mL'nin altında düşüş
Suboptimal Cevap	3. ayda HBV DNA'da başlangıç düzeyine göre >1, ama <2-3 log azalma
Kısmi (parsiyel) Virolojik Cevap	HBV DNA'da 1 log ₁₀ IU/mL'nin altında düşüş, ama 24 veya 48 haftalık tedavide gerçek zamanlı PCR ile saptanabilir HBV DNA (ilaç potensi ve dirence karşı genetik bariyere göre)
Yetersiz Virolojik Cevap	24. haftada ≥ 2000 IU/ml HBV DNA
Virolojik Kırılma (breakthrough)	HBV DNA düzeyinde, en alt düzeye kıyasla, 1 log ₁₀ IU/mL'nin üstünde doğrulanmış artış

Antiviral tedavi başlanmış olan hastalarda tedavinin sonlandırılma kriteri; klavuz önerileri doğrultusunda HbeAg(+) olan grupta HbeAg serokonversiyonu geliştikten sonra 1 yıl daha devam edilerek kesilmesi, HbeAg(-) olan grupta ise HbsAg kaybı sağlanıncaya kadar tedavinin devam edilmesi olarak belirlendi.

3.4. Kullanılan Test Yöntemleri ve Cihazlar

HBsAg, HbeAg, antiHbe, anti-HCV ve HIV kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik yöntemi (CMIA) kullanılarak Architect System cihazında, uygun kitler kullanılarak çalışıldı. Anti- HDV saptanmasında ELISA yöntemi kullanıldı.

HBV DNA viral yük real time PCR yöntemi ile Abbott M2000rt kiti kullanılarak belirlendi. Örneklerden DNA izolasyonu için Abbott M2000sp robot kullanıldı (200 mikrolitre örnek kullanılarak).Testin ölçüm aralığı 15 IU/mL-10⁸ IU/mL idi.

3.5. İstatiksel Analiz

Microsoft Excell çalışma programına kaydedilen veriler SPSS istatistik programına aktararak analiz edildi. Sonuçlar sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları parametrik koşullar sağlandığında T-

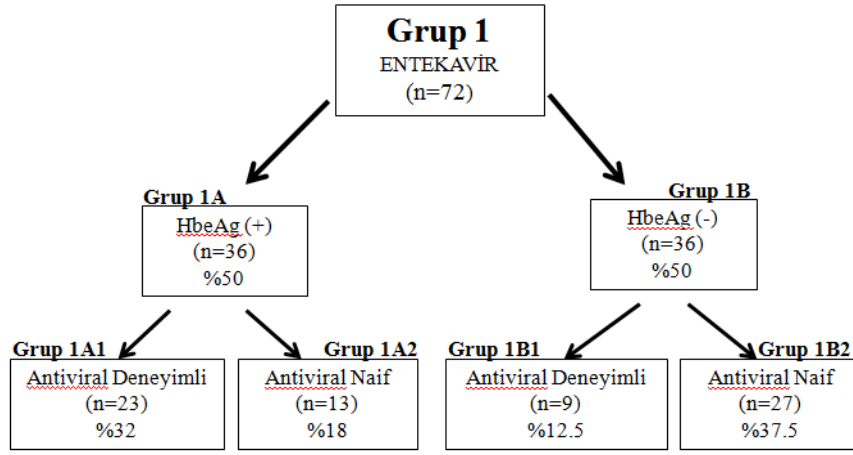
testi veya tek yönlü varyans analizi, non-parametrik koşullarlarda ise Mann-Whitney U veya Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile (gerektiğinde Fisher's Exact test ile) analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. HbeAg titreleri ile HBV DNA log düşüleri arasında ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İki çalışma ilacının HBV DNA negatifleşme süreleri arasında fark olup olmadığı Kaplan Meire ve Log-Rank testi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

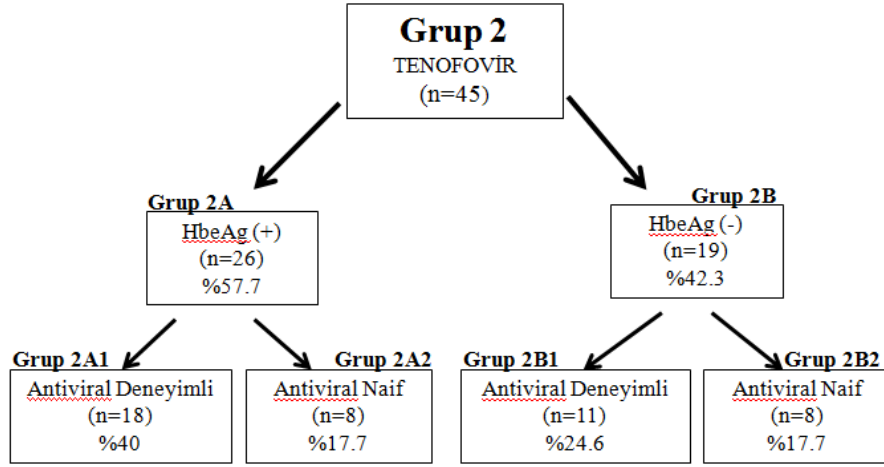
Çalışma periyodu içerisindeki 45 aylık sürede toplam 490 KHB hastası incelendi ve bu incelenen hastaların 163'üne yeni antiviral ajanlardan ENT ve TDF tedavilerinin başlandığı belirlendi. Bu hastaların da 129'u çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamakta olup 72 hasta ENT, 45 hasta TDF ve 12 hasta ADF tedavisinden TDF'e geçiş yapılan grupta yer aldı. Değerlendirmeye alınan hastaların gruplara göre dağılımı, demografik özellikleri ve tedavi başlangıcında laboratuvar sonuçları tablo 21 ve şekil 14, 15 ve 16'da özetlenmiştir.

Tablo 21: Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları

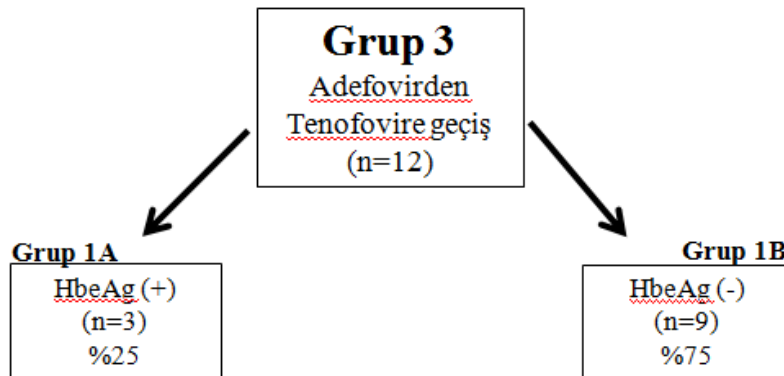
	Grup 1 n=72 (ENT)		Grup 2 n=45 (TDF)		Grup 3 n=12 (ADF'den TDF'e swich)	
HbeAg durumu	+	-	+	-	+	-
Hasta sayısı	36	36	26	19	3	9
Antiviral deneyimli hasta sayısı	23	9	18	11	3	9
Antiviral deneyimsiz hasta sayısı	13	27	8	8	-	-
Yaş	33,4 ±14,3	39,3±11,7	29±11	38±8,4	28,6±7,5	34,6±5,7
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	27/9	29/7	20/6	15/4	2/1	6/3
ALT (U/L)	133±91	179±167	101±43	129±118	50±36	28±16
HBV DNA log ₁₀ (IU/ml)	7,2±1,3	5,6±1,5	6±2	5,3±1,5	2,6±0,5	2,3±0,7



Şekil 14: ENT tedavisi alan hastaların dağılımı



Şekil 15: TDF tedavisi alan hastaların dağılımı



Şekil 16: ADF'den TDF'e geçiş yapılan hastaların dağılımı

Grup 1’de en uzun tedavi süresinde olan hasta tedavinin 43.ayında, grup 2’de ise 28. ayında idi. Tedavi aylarına göre gruptaki hasta sayılarının dağılımı tablo 22’de belirtildi.

Tablo 22: Tedavi aylarına göre gruptaki hasta dağılımları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
12.ay	72	45	12
24.ay	51	28	9
36.ay	29	-	-

Başlangıçta çalışmaya dahil edilen ancak daha sonraki takip sürecinde farklı nedenlerle polikliniğimize gelmeyen 34 hastanın verileri çalışma dışı bırakıldı. Hastaların değerlendirme dışı bırakmadaki diğer nedenleri tablo 23 özetlenmiş olup il dışından başvuru ilk sırada yer alıyordu.

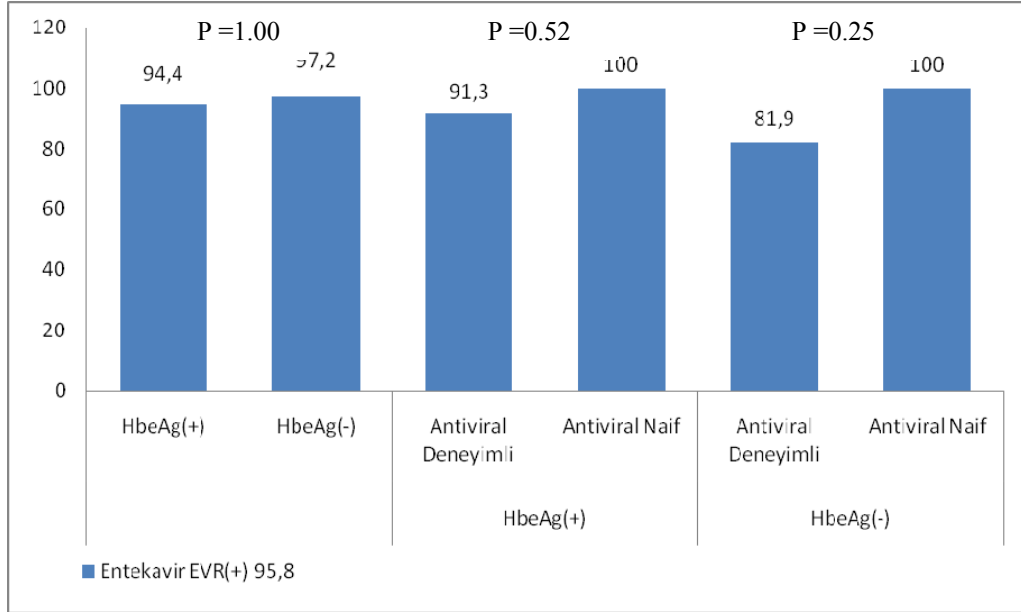
Tablo 23: Hastaların değerlendirme dışı bırakma nedenleri

Nedenler	Hasta Sayıları
1. İl dışından başvuru	20
2. Düzensiz takip	5
3. Tedaviyi kendi isteği ile kesme	3
4. Yaş	2
5. Tayin durumu	2
6. Koinfeksiyon	1
7. Sosyal güvence sorunu	1
Toplam	34

Cevap Tanımlamalarına Göre Hastaların Sonuçlarının Değerlendirilmesi

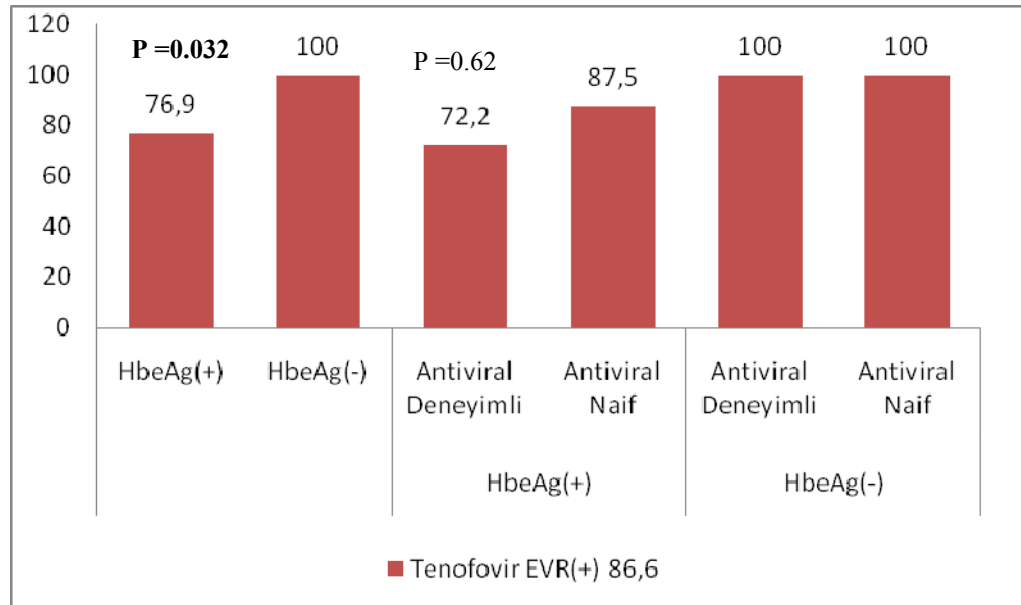
1. EVR değerlendirmesi

Grup 1A’da 36 hastanın 34’ünde (%94.4) , grup 1B’de 36 hastanın 35’inde (%97.2) EVR sağlandığı tespit edildi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1.00). (Grafik 1)



Grafik 1: ENT tedavisi alan hastaların gruplara göre EVR sağlanma sonuçları

Grup 2A'da 26 hastanın 20'sinde (% 76.9), grup 2B'de 19 hastanın tamamında (%100) EVR(+) tespit edildi. Grup 2'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.032$). (Grafik 2)



Grafik 2: TDF tedavisi alan hastaların gruplara göre EVR sağlanma sonuçları

Grup 1A'da 36 hastanın 34'ünde (%94.4) EVR sağlanığı tespit edilirken, grup 2A'da 26 hastanın 20'sinde (%76.9) EVR sağlandığı tespit edildi. İki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.059$). (Grafik 3)

Grup 1B'de 36 hastanın 35'ünde (%97.2) EVR sağlandığı tespit edilirken, grup 2B'de 19 hastanın tamamında (%100) EVR sağlandığı tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.00$). (Grafik 3)

Grup 1A1'deki 23 hastanın 21 (%91.3)'inde, grup 1A2'deki 13 hastanın hepsinde (%100) EVR sağlandığı tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.52$). (Grafik 1)

Grup 2A1'deki 18 hastanın 13'ünde (%72.2) EVR sağlandığı tespit edilirken grup 2A2'deki 8 hastanın 7'sinde (%87.5) EVR sağlandığı tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.62$). (Grafik 2)

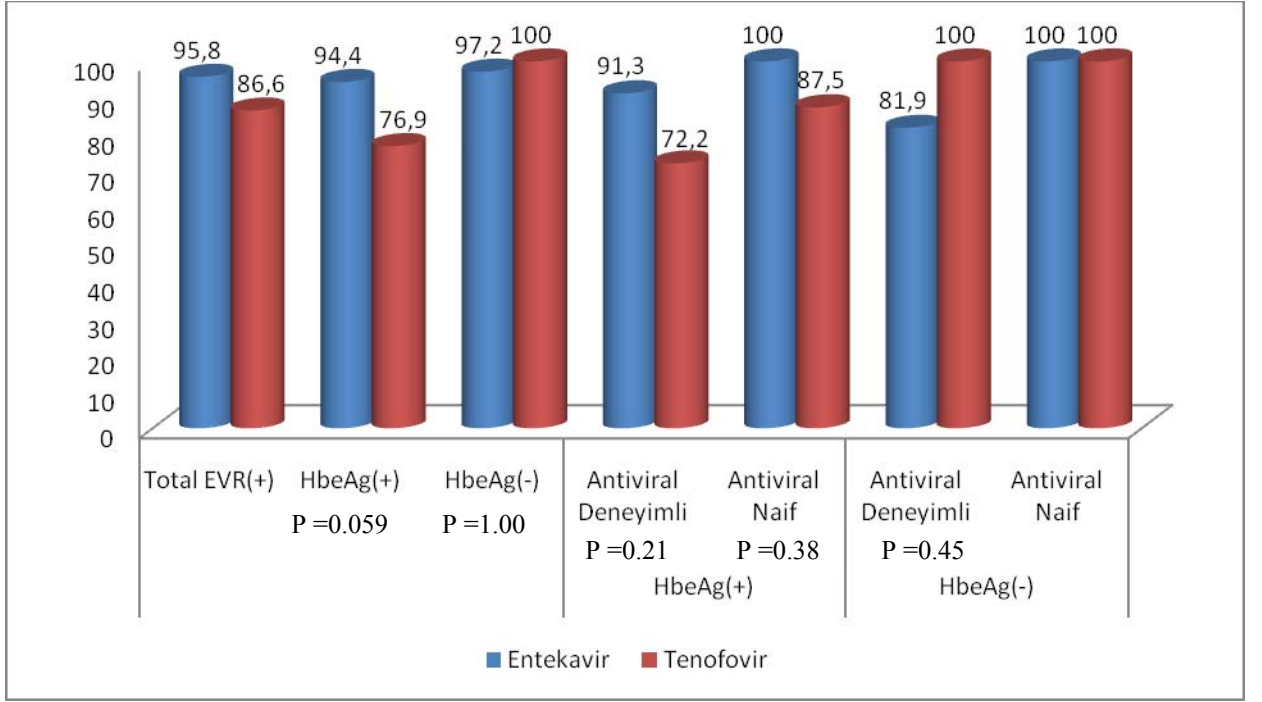
Grup 1A1'de 23 hastanın 21'inde (%91.3) EVR sağlandığı tespit edilirken, grup 2A1'de 18 hastanın 13'ünde (%72.2) EVR sağlandığı tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.21$). (Grafik 3)

Grup 1A2'de 13 hastanın tümünde (%100) EVR sağlandığı tespit edilirken, grup 2A2'de 8 hastanın 7'sinde (%87.5) EVR sağlandığı tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.38$). (Grafik 3)

Grup 1B1'de 9 hastanın 8'inde (%88.9), grup 1B2'deki 27 hastanın hepsinde (%100) EVR sağlandığı tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.25$). (Grafik 1).

Grup 2B1'deki 11 hastanın tümünde (%100), Grup 2B2'deki 8 hastanın da tümünde (%100) EVR sağlandığı tespit edildi. (Grafik 2)

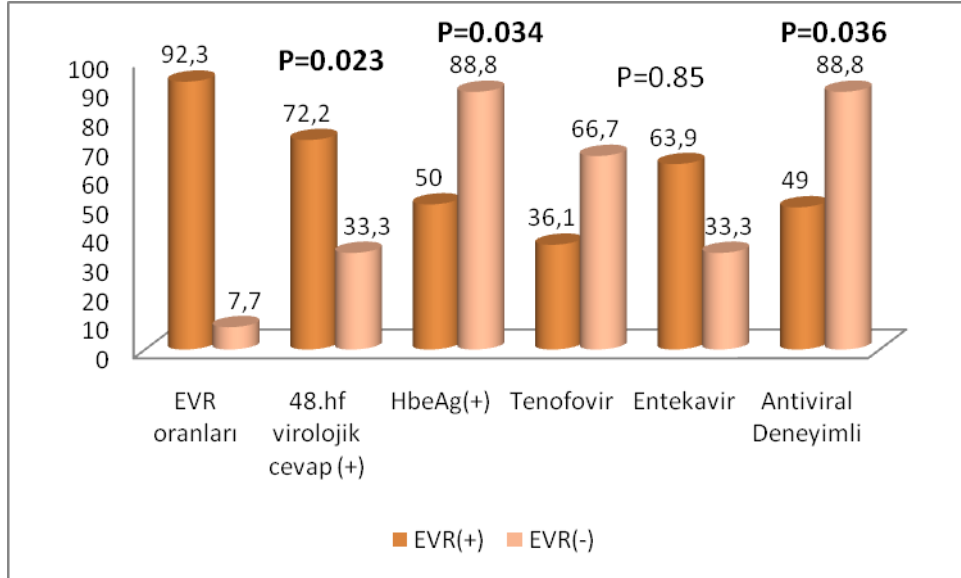
Grup 1B1'de 9 hastanın 8'inde (%88.9), grup 2B1 11 hastanın tamamında (%100) EVR sağlandığı tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.45$).



Grafik 3: ENT ve TDF tedavisi alan grupta EVR sağlanan hastaların alt gruplar arası karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2’de EVR sağlanan tüm hastalarla, yine her iki ana gruptaki EVR sağlanmayan tüm hastalar 1. yıl sonu yanıtlarına göre karşılaştırıldığında; EVR sağlanan hastaların 108 hastanın 78’inde (%72.2) 1. yıl sonunda virolojik cevabın devam ettiği tespit edildi ve EVR(+) ve EVR(-) hastalar 1. yıl sonu cevabın devamlılığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.023$). EVR ile ilgili yapılan değerlendirmeler grafik 4 de özetlenmiştir.

Her iki ana grupta EVR(-) saptanan 9 hastanın alt grupları incelendiğinde %88.8’nin HbeAg(+) ve %88.8’sinin antiviral deneyimli olduğu tespit edildi. Kullanılan antivirale bakılmaksızın EVR(+) ve EVR(-) olan hastalar HbeAg durumlarına ve antiviral deneyimlerine göre karşılaştırıldığında HbeAg (+) hastalarda HbeAg (-) hastalara göre ve antiviral deneyimli olanlarda antiviral deneyimsiz olanlara göre daha fazla EVR(-) olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. ($p=0.034$ $p=0.036$) (Grafik 4)



Grafik 4: EVR (+) ve EVR (-) hastaların karşılaştırılması

2. Primer Cevapsızlık ve Suboptimal Cevap Değerlendirmeleri

Grup 1 ve grup 2’de sırayla primer cevapsız hasta oranı %2.8 ve %8.9 olarak saptandı. Primer cevapsız hastalar HbeAg durumuna göre değerlendirildiğinde TDF alan grupta tüm hastalar HbeAg(+), ENT alan grupta ise %50 HbeAg(+) %50 HbeAg(-) tespit edildi.

Grup 1’deki primer cevapsız 2 hasta irdelendiğinde bu hastaların 1’i antiviral deneyimli 1’i antiviral deneyimsiz hastaydı ve bu hastaların ileri takipleri incelendiğinde antiviral deneyimli olan 1 hastanın tedavisi cevapsız olarak kesilirken antiviral deneyimsiz olan hastanın 18.ayda HBV DNA negatifliği sağlanmış olup tedavisine devam edildi

Grup 2’deki primer cevapsız 4 hasta irdelendiğinde bu hastaların 3’ü antiviral deneyimli 1’i antiviral deneyimsiz hastaydı ve bu hastaların ileri takipleri incelendiğinde antiviral deneyimli olan 3 hastanın tedavileri cevapsız olarak kesilirken antiviral deneyimsiz olan hastanın 18. ayda HBV DNA negatifliği sağlanmış olup tedavisine devam edildi. Her iki ilaç grubunda da bakıldığında primer yanıtsız 6 hastanın hepsinde EVR ve 48.hafta yanıt alınamadığı izlendi.(Tablo 24)

Tablo 24: Primer Cevapsız Hastaların İrdelenmesi

Primer Cevapsızlık	Tedavi	HbeAg	Antiviral Deneyimi	EVR	Yetersiz Virolojik Cevap	48.hf Virolojik Cevap	Son Tedavi Durumu
1.Hasta	TDF	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi
2.Hasta	TDF	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi
3.Hasta	TDF	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi
4.Hasta	TDF	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	Devam
5.Hasta	ENT	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi
6.Hasta	ENT	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	Devam

Grup 1 ve grup 2’de sırayla suboptimal yanıtı olan hasta oranı %1.4 ve %4.4 olarak saptandı. Suboptimal yanıtı olan hastalar HbeAg durumuna göre değerlendirildiğinde tüm hastalar HbeAg (+) ve antiviral deneyimli olarak izlendi. Tüm hastaların EVR (-) tespit edilirken sadece 1 hastanın 48.haftada virolojik cevabı pozitif izlendi ve sadece bu hastanın tedavisine devam edildi. Diğer 2 hastanın tedavisi yanıtı olarak kesildi (Tablo 25).

Tablo 25: Suboptimal Yanıtlı Hastaların İrdelenmesi

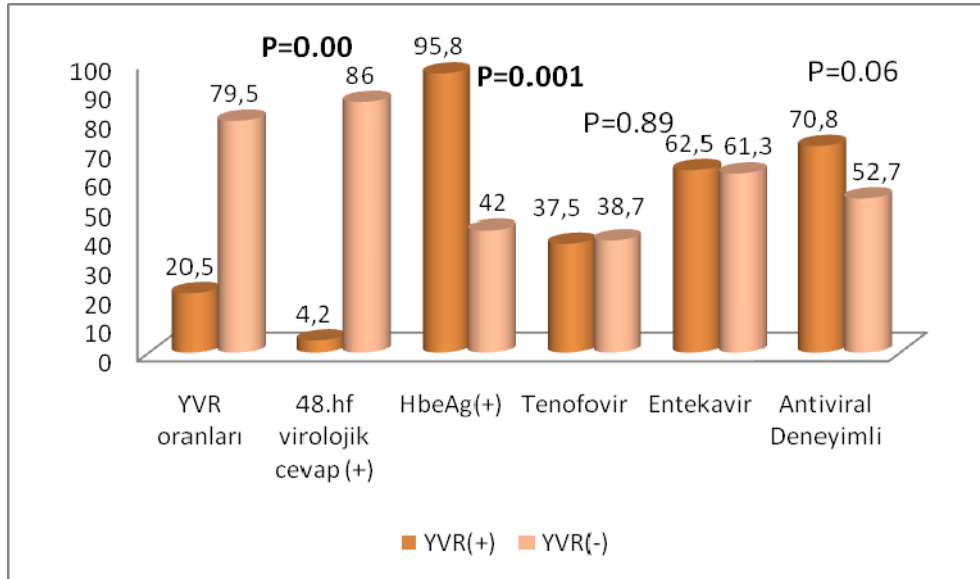
Suboptimal Cevap	Tedavi	HbeAg	Antiviral Deneyimi	EVR	Yetersiz Virolojik Cevap	48.hf Virolojik Cevap	Son Tedavi Durumu
1.Hasta	TDF	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	Devam
2.Hasta	TDF	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi
3.Hasta	ENT	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	Kesildi

3. Yetersiz Virolojik Cevap (YVC) Değerlendirmesi

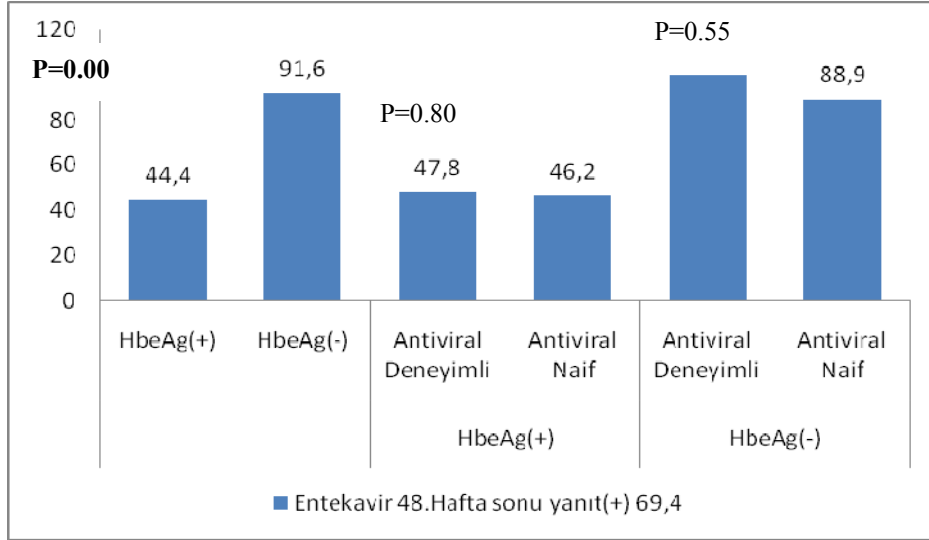
Grup 1 ve grup 2’de sırayla yetersiz virolojik cevabı olan hasta oranı %20.8 ve %20 olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.89$). Hastaların kullandığı antiviral tedaviye bakılmaksızın sadece HbeAg durumuna göre değerlendirildiğinde HbeAg(+) hastaların %35.3’ünde HbeAg(-) hastaların ise %1.5’inde yetersiz virolojik cevap gözlenmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0.00$). (Grafik 5) Yetersiz virolojik cevap ile 48. hafta virolojik cevap arasındaki ilişki açısından YVC olan ve YVC olmayan hastalar karşılaştırıldığında YVC olan hastaların %14’ünde 48. hafta virolojik cevap sağlanmamışken YVC olmayan hastaların %95.8’inde 48. hafta virolojik cevap sağlanmamış olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.001$). (tablo 26 ve grafik 5)

Tablo 26: Yetersiz Virolojik Cevaplı Hastaların İrdelenmesi

Yetersiz Virolojik Cevap	Antiviral deneyimli	EVR	Primer Cevasızlık	Suboptimal Cevap	48.hf Virolojik Cevap	Tedavisi Kesilen
ENT (n=15)						
HbeAg(+) (n=14)	9	12	1	1	1	5
HbeAg(-) (n=1)	0	(+)	(+)	(-)	(-)	0
TDF (n=9)						
HbeAg(+) (n=9)	8	5	3	1	0	4

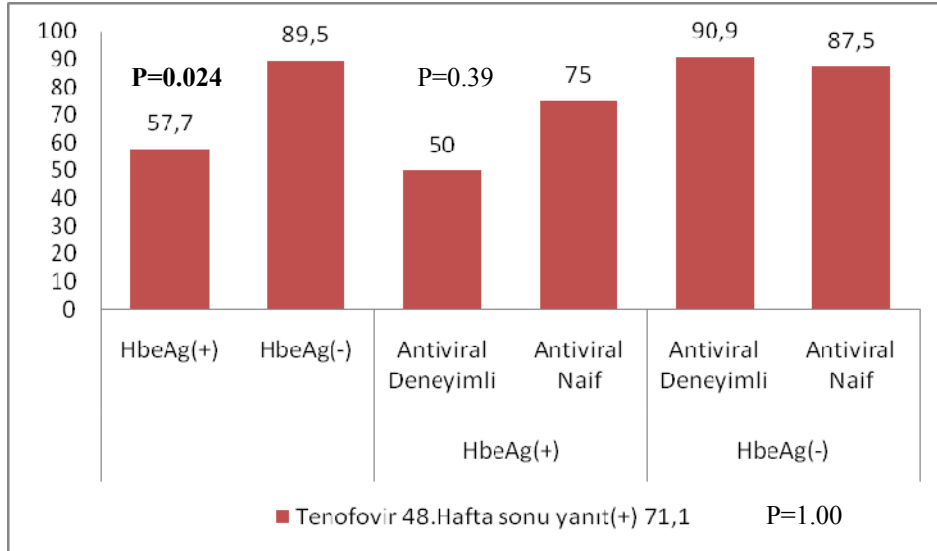
**Grafik 5: YVC saptanan ve YVC saptanmayan hastaların karşılaştırılması****4. 48.Hafta sonu virolojik Değerlendirmeler**

Grup 1A ve grup 1B karşılaştırıldığında; 48.haftada sırasıyla %47.2 ve %91.7 oranında virolojik yanıt alınmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.00). (Grafik 6)



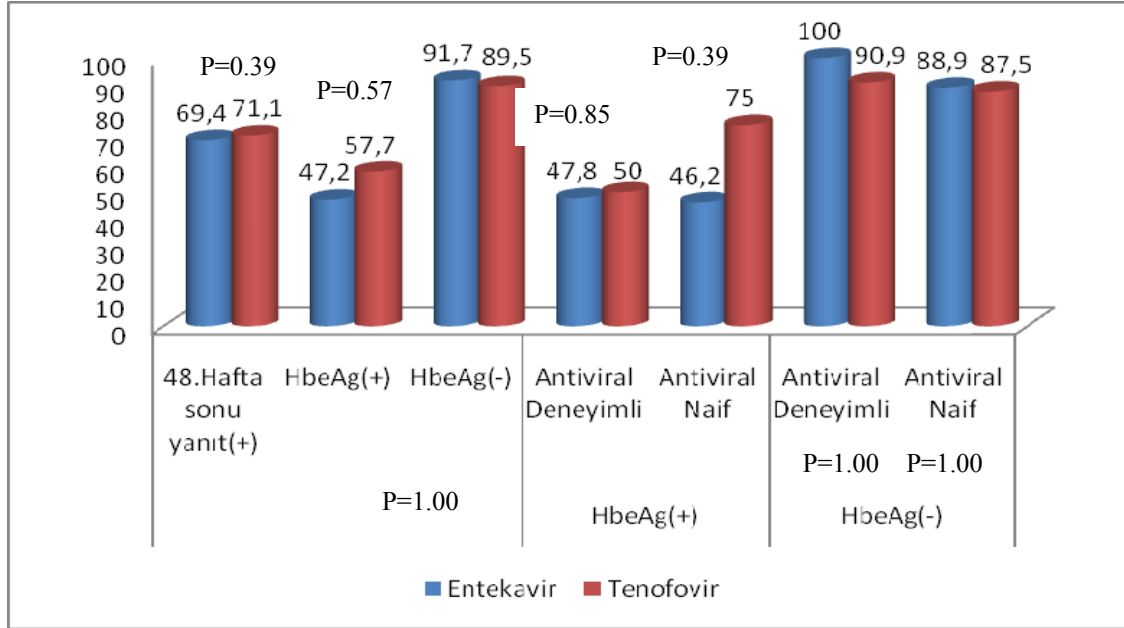
Grafik 6: ENT tedavisi alan grupta 48.hafta yanıtı sağlanan hastaların subgruplar arası karşılaştırılması

Grup 2A ve grup 2B karşılaştırıldığında; 48. haftada sırasıyla %57.7 ve %89.5 oranında virolojik yanıt sağlanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.024$). (Grafik 7)



Grafik 7: TDF tedavisi alan grupta 48.hafta yanıtı sağlanan hastaların subgruplar arası karşılaştırılması

Grup 1’de 48. hafta sonu yanıt oranı %69.4 grup 2’de %71.1 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.98$). (Grafik 8)



Grafik 8: 48.hafta sonu yanıt oranlarına göre antiviral ilaçların birbiriyle karşılaştırılması

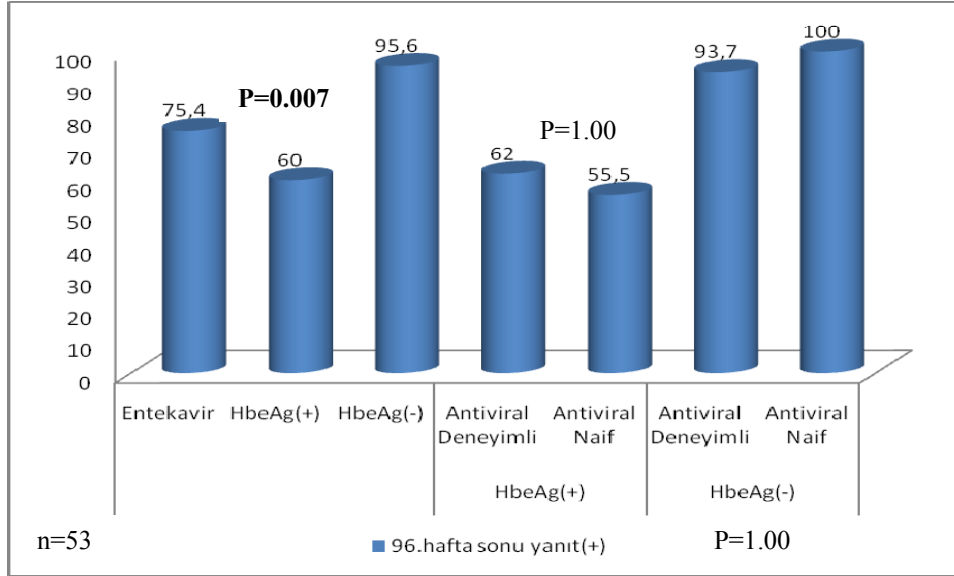
5. 96.hafta sonu yanıtların değerlendirilmesi

Çalışma dizaynı gereği hastaların 2. yıl sonu yanıt oranlarının değerlendirilirken hasta sayısı grup 1’de 53, grup 2’de 28 olarak saptandı.

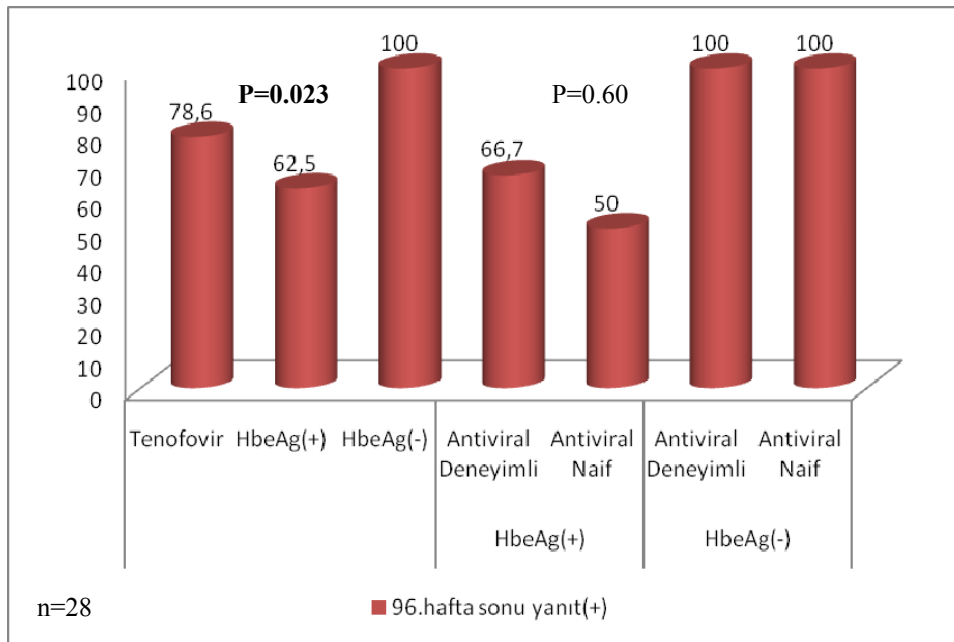
Grup 1A ve grup 1B’de karşılaştırıldığında; sırayla %60 ve %95.6 oranında 96.haftada virolojik yanıt sağlanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.024$). (Grafik 9)

Grup 2A ve grup 2B’de karşılaştırıldığında; sırayla %62.5 ve %100 oranında 96.haftada virolojik yanıt sağlanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.024$). (Grafik 10)

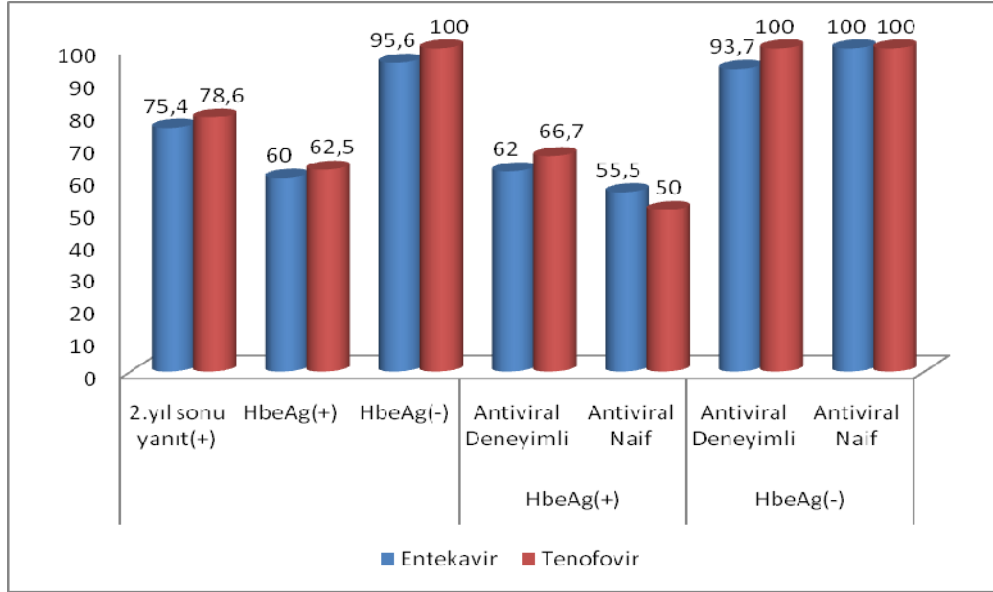
Grup 1’de 96. hafta sonu yanıt oranı %75.4 grup 2’de %78.6 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.98$) (Grafik 11)



Grafik 9: ENT tedavisi verilen grupta 96. hafta yanıt değerlendirilmesi



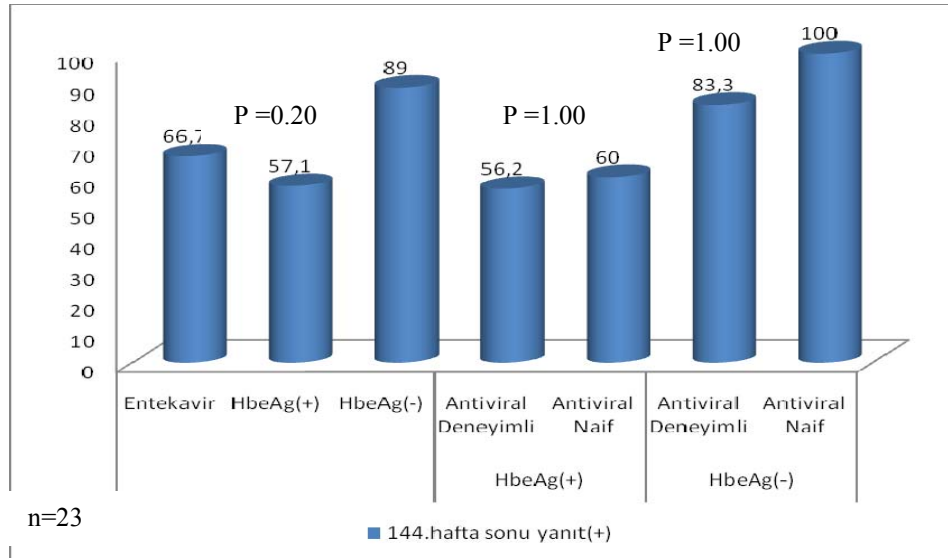
Grafik 10: TDF tedavisi verilen grupta 96.hafta yanıt değerlendirilmesi



Grafik 11: 96.hafta sonu sonuçları açısından ENT ve TDF tedavisi verilen hastaların sub gruplar arası karşılaştırılması

6. 144.hafta sonu yanıt değerlendirilmesi

Çalışma dizaynı gereği bu değerlendirme sadece grup 1 için yapıldı. Değerlendirmeye alınan hasta sayısı 23'dü. Grup 1A ve grup 1B'de karşılaştırıldığında; sırayla %57.1 ve %89 oranında 96.haftada virolojik yanıt sağlanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.20$). (Grafik 12)



Grafik 12: ENT tedavisi alan grupta 144. hafta sonu yanıt sağlanan hastaların subgruplar arası karşılaştırılması

Her iki ana grup ve gruplar içindeki alt gruplarda yapılan yanıt değerlendirmeleri toplu olarak tablo 27, 28, 29, 30 ve grafik 13’de gösterildi.

Tablo 27: Tedavi gruplarına göre yanıt tanımlamalarının oranlarının değerlendirilmesi

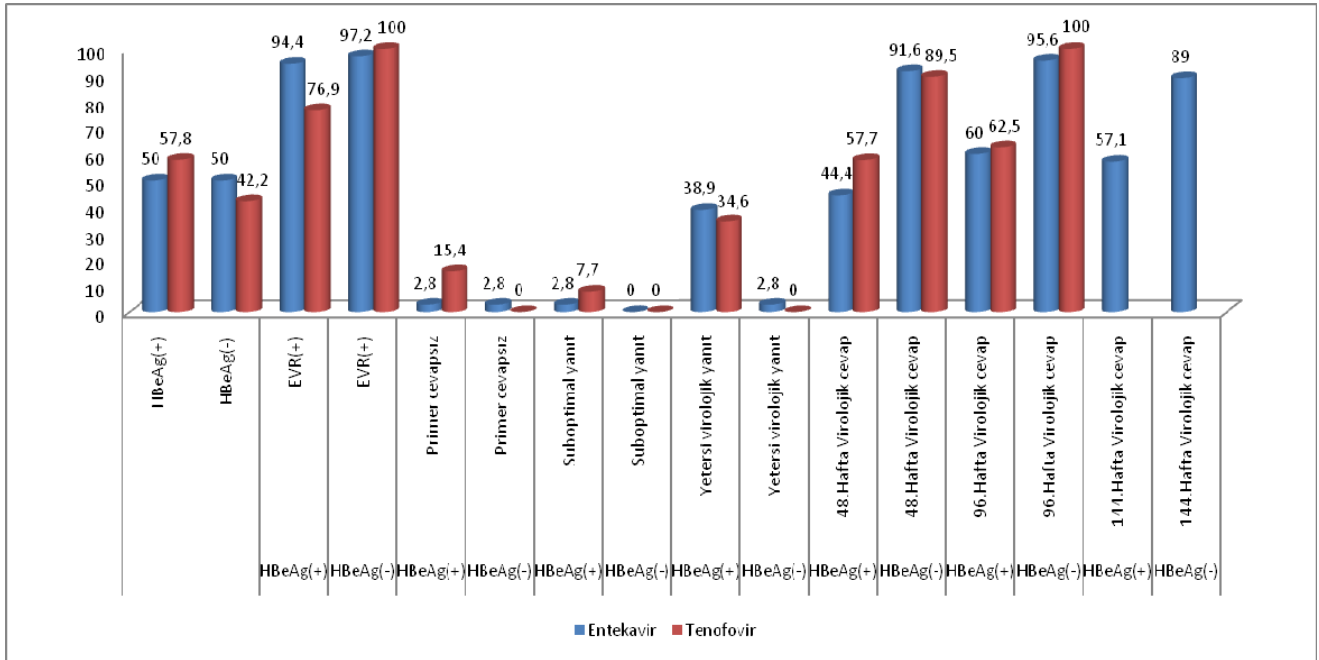
	Grup 1 (n=72)	Grup 2 (n=45)	P
EVR	69 (%95,8)	39 (%86,6)	0.085
Primer Cevapsız	2 (%2,8)	4 (%8,9)	0,20
Suboptimal Cevap (+)	1(%1,4)	2(%4,4)	0,55
Yetersiz Virolojik Cevap	15 (%20,8)	9(%20)	0,89
48.Hafta Virolojik Cevap	49(%68)	32(%71.1)	0.88
96.Hafta Virolojik Cevap	40(%75.4)	22(%78.6)	0.98
144.Hafta Virolojik Cevap	20(%66.7)	-	-

Tablo 28: HbeAg durumuna göre yanıt tanımlarının oranlarının değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=72)			Grup 2 (n=45)		
	HbeAg(+) (n=36) %50	HbeAg(-) (n=36) %50	p	HbeAg(+) (n=26) %57.7	HbeAg(-) (n=19) %42.3	P
EVR	34 (%94.4)	35 (%97.2)	1.00	20 (%76.9)	19 (%100)	0.032
Primer Cevapsız	1 (%2.8)	1 (%2.8)	1.00	4 (%15.4)	0	0.126
Suboptimal Cevap	1 (%2.8)	0	1.00	2 (%7.7)	0	0,50
Yetersiz Virolojik Cevap	14 (%38.9)	1 (%2.8)	0,00	9(%34.6)	0	0,005
48.Hafta Virolojik Cevap	16 (%44.4)	33 (%91.6)	0.00	15 (%57.7)	17(%89.5)	0.024
96.Hafta Virolojik Cevap	18(%60)	22(%95.6)	0.007	10(%62.5)	12(%100)	0.023
144.Hafta Virolojik Cevap	12(%57.1)	8(%89)	0.20	-	-	-

Tablo 29: HbeAg ve antiviral deneyimlerine göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=72)				Grup 2 (n=45)			
	1A1 (n=23) %32	1A2 (n=13) %18	1B1 (n=9) %12.5	1B2 (n=27) %37.5	1A1 (n=18) %40	1A2 (n=8) %17.7	1B1 (n=11) %24.6	1B2 (n=8) %17.7
EVR	21 %91.3	13 %100	8 %81.9	27 %100	13 %72.2	7 %87.5	11 %100	8 %100
Primer Cevapsız	1 %4.3	0	1 %11.1		3 %16.7	1 %12.5	0	0
Suboptimal Cevap	1 %4.3	0	0	0	2 %11.1	0	0	0
Yetersiz Virolojik Cevap	9 %39.1	5 %38.5	0	1 %3.7	8 %44.4	1 %12.5	0	0
48.hf Virolojik Cevap	11 %47.8	6 %46.2	9 %100	24 %88.9	9 %50	6 %75	10 %90.9	7 %87.5



Grafik 13: KHB'li hastalarda antiviral ilaçlara yanıt oranlarının karşılaştırılması

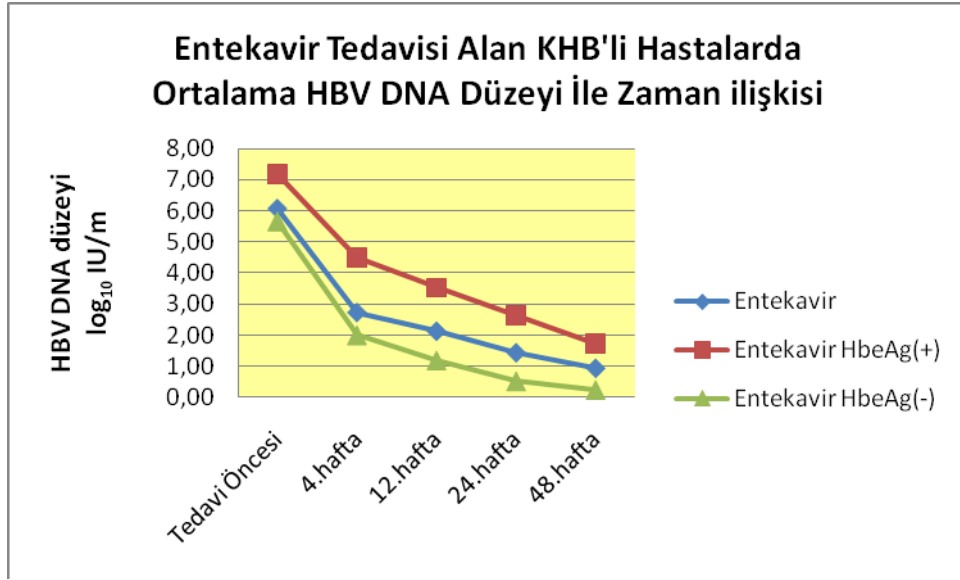
Viral Kinetiklerin Değerlendirilmesi

Grup 1'deki KHB'li 72 hastanın ortalama HBV DNA düzeyi tedavi öncesinde 6.06 log₁₀ iken, tedavinin 4. haftasında 2.72 log₁₀'a (ortalama -3.34 log₁₀ azalma) tedavinin 12. haftasında 2.12 log₁₀'a (ortalama -3.94 log azalma), tedavinin 24. haftasında 1.43 log₁₀'a

(ortalama $-4.63 \log_{10}$ azalma) tedavinin ve tedavinin 48. haftasında $0.93 \log_{10}$ 'a kadar (ortalama $-5.13 \log_{10}$ azalma) gerilemişti (Grafik 15).

Grup 1A'daki hastaların ise tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $7.19 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., 48.haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $4.50 \log_{10}$, $3.53 \log_{10}$, $2.64 \log_{10}$, ve $1.72 \log_{10}$ olarak izlendi (Grafik 14).

Grup 1B'deki hastaların tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $5.64 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., ve 48. haftalarında sırasıyla $2.00 \log_{10}$, $1.19 \log_{10}$, $0.53 \log_{10}$, ve $0.25 \log_{10}$ olarak izlendi (Grafik 14).

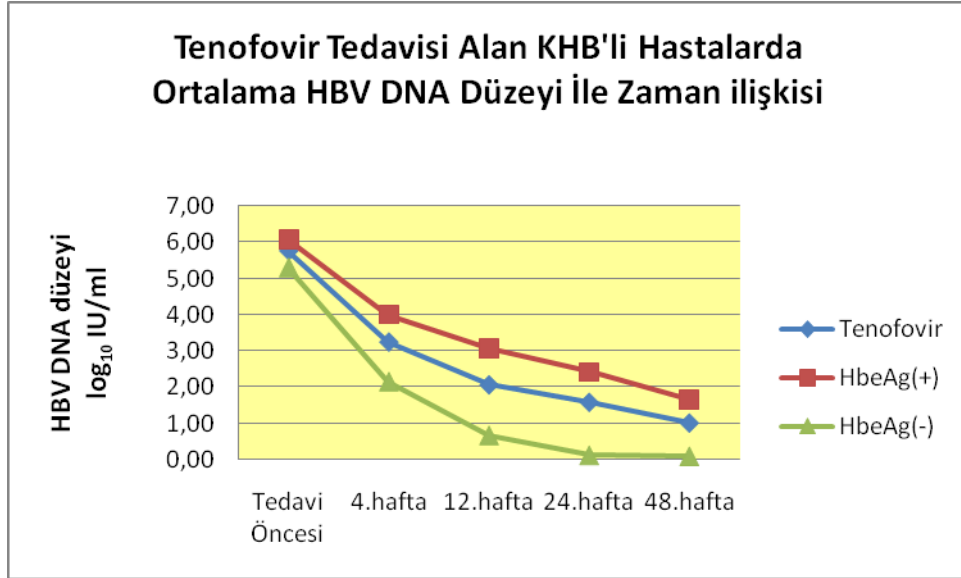


Grafik 14: Entekavir Tedavisi Alan KHB'li Hastalarda Ortalama HBV DNA Düzeyi İle Zaman ilişkisi

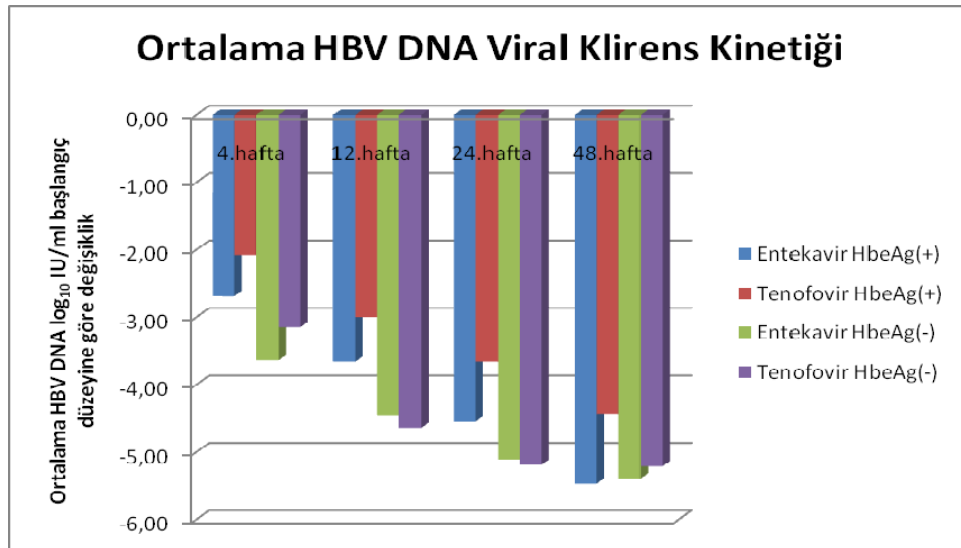
KHB'li TDF tedavisi verilen 45 hastanın ortalama HBV DNA düzeyi tedavi öncesinde $5.76 \log_{10}$ iken, tedavinin 4. haftasında $3.25 \log_{10}$ 'a (ortalama $-2.51 \log_{10}$ azalma) tedavinin 12. haftasında $2.07 \log_{10}$ 'a (ortalama $-3.69 \log$ azalma), tedavinin 24. haftasında $1.59 \log_{10}$ 'a (ortalama $-4.17 \log_{10}$ azalma) tedavinin ve tedavinin 48. haftasında $1.02 \log_{10}$ 'a kadar (ortalama $-4.74 \log_{10}$ azalma) gerilemişti (Grafik 16).

Grup 2A'daki hastaların ise tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $6.08 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., 48.haftasında ve 24 haftalık tedavisiz izlem sonunda sırasıyla $4.00 \log_{10}$, $3.08 \log_{10}$, $2.42 \log_{10}$, ve $1.65 \log_{10}$ olarak izlendi (Grafik 15).

Grup 2B'deki hastaların tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi $5.32 \log_{10}$ 'iken tedavinin 4., 12., 24., ve 48. haftalarında sırasıyla $2.17 \log_{10}$, $0.68 \log_{10}$, $0.13 \log_{10}$, ve $0.11 \log_{10}$ olarak izlendi (Grafik 16).

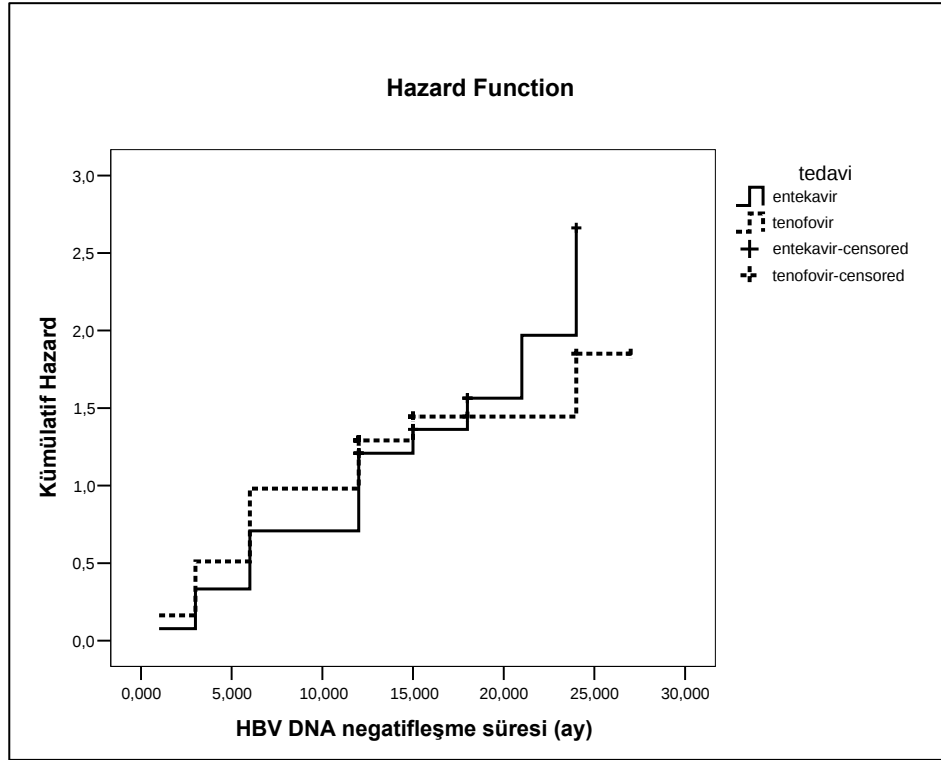


Grafik 15: Tenofovir Tedavisi Alan KHB'li Hastalarda Ortalama HBV DNA Düzeyi İle Zaman ilişkisi



Grafik 16: Ortalama HBV DNA Viral Klirens Kinetiği

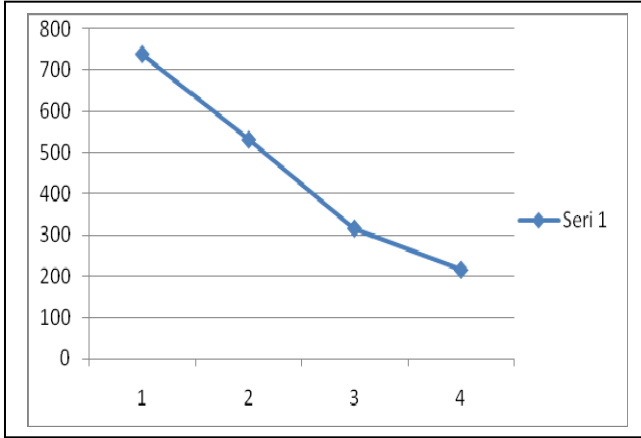
HBV DNA negatifliği sağlama süreleri açısından antivirallere bakıldığında, ENT için bu süre ortalama 19.6 ay (± 6.3 ay) iken TDFde 15 ay (± 10.8 ay) olarak izlendi ve iki antiviral arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.526$). (Grafik 17)



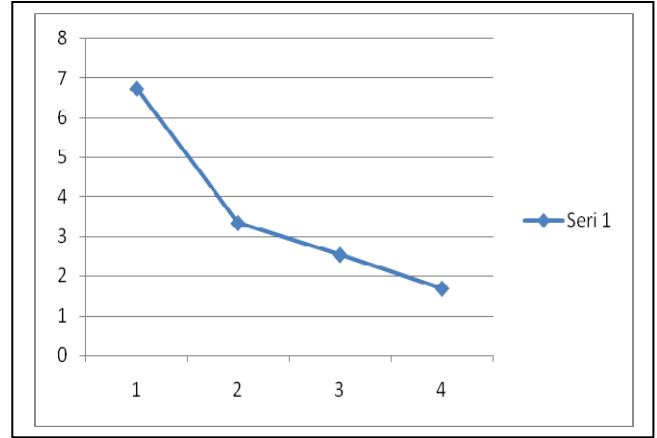
Grafik 17: HBV DNA negatifliği sağlama süreleri açısından antivirallerin karşılaştırması

HBV DNA ve HbeAg düzeylerinin Zamana Göre Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Antiviral tedavi alan 62 HbeAg(+) hastada tedavi öncesi, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda ölçülen HBV DNA düzeylerindeki değişim ile HbeAg düzeyleri arasındaki ilişki 2 zaman dilimine ayrılarak karşılaştırıldı. Aralarındaki ilişki korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi. (Tablo 33) HbeAg(+) hastalarda belirlenen zaman dilimlerinde eş zamanlı bakılan HBV DNA ve HbeAg seviyelerindeki düşüş arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Tedavi öncesi ve tedavinin ilk 6 aylık süresi içerisinde HBV DNA seviyelerindeki azalma ile aynı dönemde HbeAg seviyelerindeki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=0.32$ $p=0.017$). Aynı ilişki tedavinin 6. ayı ve 12. ayı arasında da mevcuttu ($r=0.34$ $p=0.01$). (tablo 33 ve grafik 18,19)



Grafik 18: HbeAg düşüş grafiği ilk 1 yıl için



Grafik 18: HBV DNA düşüş grafiği ilk 1 yıl için

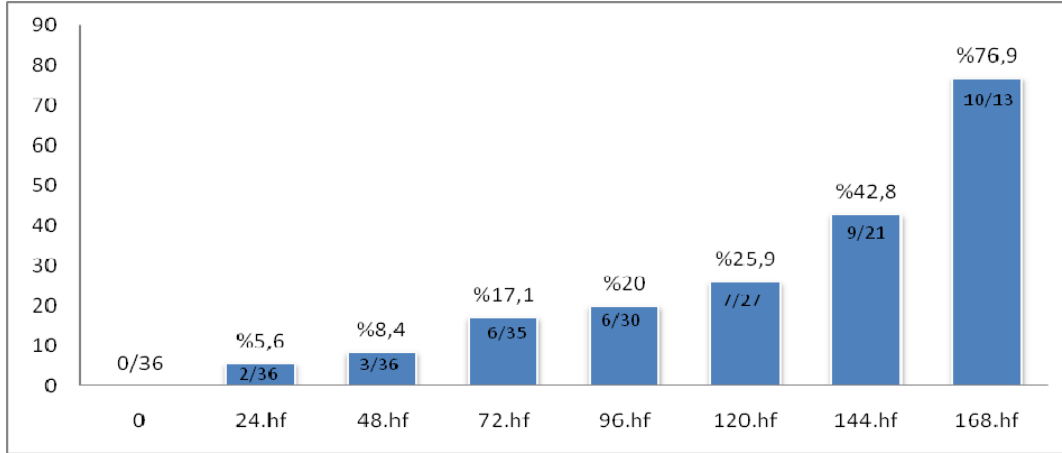
HBV DNA – HbeAg Titrasyon	r	p
Tedavi öncesi – 6 ay	0.32	0.017
6 ay – 12 ay	0.34	0.01

HbeAg (+) Antiviral tedavi alan hastalarda HbeAg Kaybı ve Serokonversiyon Oranları

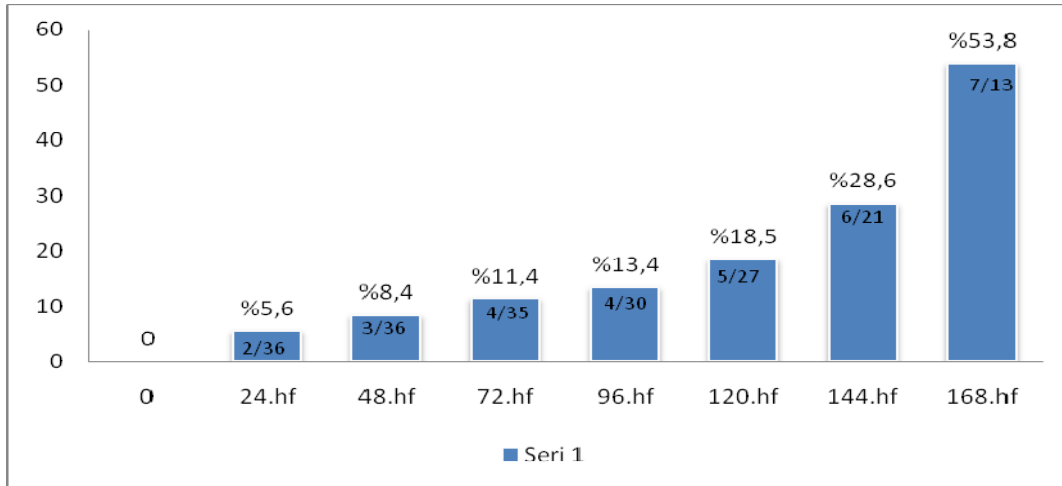
Grup 1A'daki 36 hastanın toplam takip süresi içerisinde 10 hastada HbeAg kaybı, 7 hastada HbeAg serokonversiyonu gelişmişken grup 2A'daki 26 hastanın 2'sinde HbeAg kaybı ve serokonversiyonu gelişti. İlk 1 içindeki HbeAg kaybı ve HbeAg serokonversiyon oranları grup 1A ve grup 2A için sırasıyla %8.4, %7.7 tespit edildi ve her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.11$ $p=0.46$). Grup 2A'da HbeAg kaybı ve serokonversiyonu eş zamanlı olarak 12. ayda gelişti ve ilerleyen yıllarda diğer hastalarda HbeAg kaybı ve serokonversiyonu gelişen hasta tespit edilmedi. Grup 1A'da ilerleyen yıllarda ise hasta sayısında artış izlenirken toplam 7 hastada hem HbeAg kaybı ve serokonversiyonu birlikte izlenirken 3 hastada HbeAg kaybı gelişmesine rağmen takip aralığı süresinde serokonversiyon gözlenmedi. (tablo 30 ve grafik 20, 21, 22, 23)

Tablo 30: HbeAg(+) KHB hastalarında HbeAg kaybı ve serokonversiyon gelişen hastaların yıllara ve kullanılan antivirale göre dağılımı

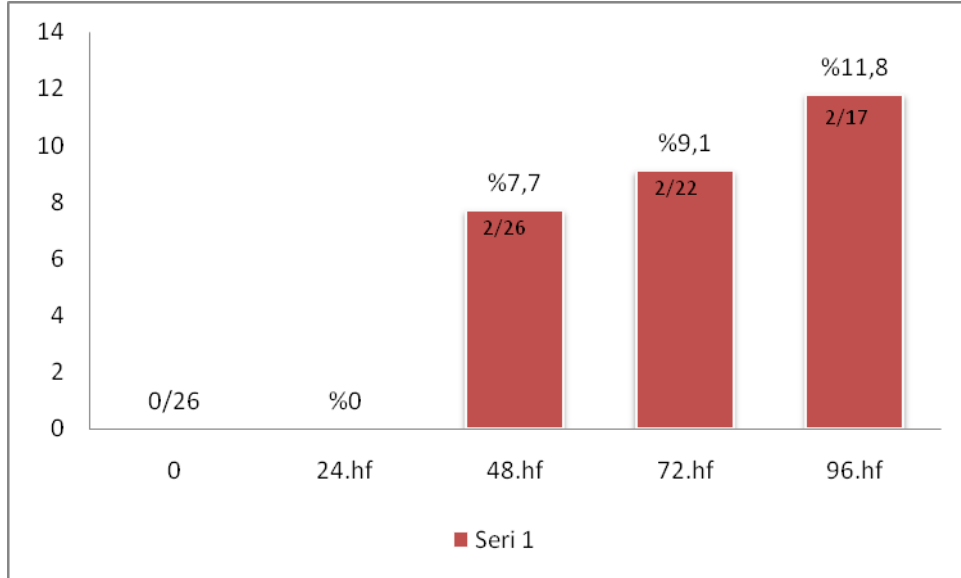
	0-1 yıl		1-2 yıl		2-3 yıl		3-4 yıl	
	ENT (n=36)	TDF (n=26)	ENT (n=36)	TDF (n=26)	ENT (n=36)	TDF (n=26)	ENT (n=36)	TDF (n=26)
HbeAg Kaybı	3	2	6	2	9	2	10	-
HbeAg Serokonversiyonu	3	2	4	2	6	2	7	



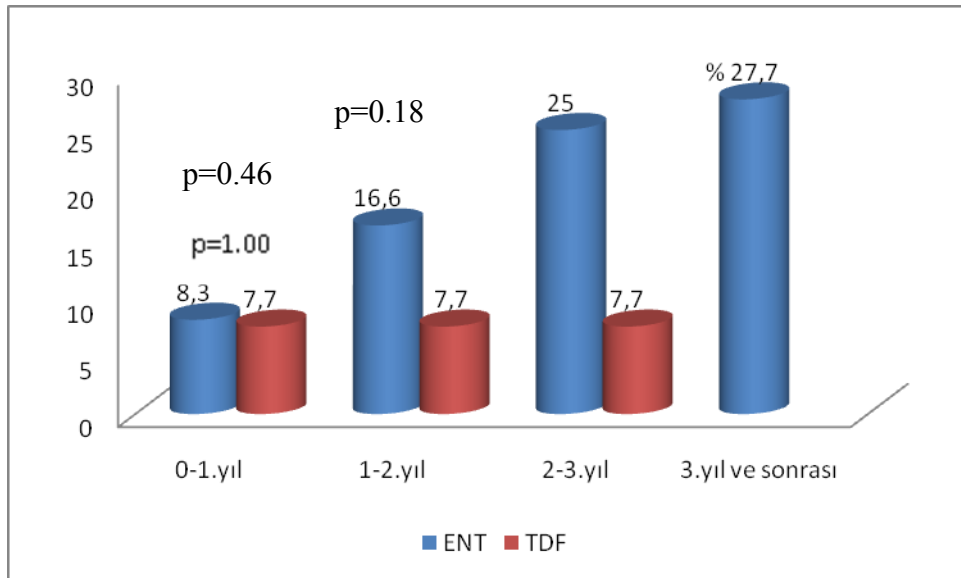
Grafik 20: Grup 1A'da HbeAg kaybının yıllara göre dağılımı



Grafik 21: Grup 1A'da HbeAg Serokonversiyon oranlarının yıllara göre dağılımı



Grafik 22: Grup 2A'da HBeAg kaybının ve serokonversiyon oranlarının yıllara göre dağılımı



Grafik 23: Yıllara göre gelişen HBeAg kaybı oranlarının antivirale göre karşılaştırması

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu tüm dünyada halen en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. HBV ile yenidoğan döneminde enfekte olanların %90'ında, genç ve erişkin yaşta enfekte olanların ise %5-10'unda enfeksiyon kronik seyir izlemektedir. Dünyanın birçok bölgesinde kronik hepatit B halen karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma'nın en önemli sebepleri arasındadır. Dünyada hepatit B ile mücadelede bir yandan bağışıklama çalışmaları sürerken, bir yandan da tedavi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (129).

Son zamanlarda HBV ile ilişkili karaciğer hastalıkları ve tedavisi ile ilgili temel birçok yeni bilgi elde edilmiş ve bu alanda önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen halen son noktaya gelinebilmiştir. Kronik hepatit B'de virüs miktarı ve hastalık süresi ile hastalığın istenmeyen sonuçları olan siroz, hepatosellüler kanser ve ölüm arasında önemli ilişkiler vardır. Yapılan seri çalışmalar viral persistans ile karaciğer hastalığının ağırlığı arasında net bir ilişkinin mevcut olduğunu ortaya koymaktadır (130,131). Bu nedenle tedavide kısa dönemde virüs miktarını düşürmek ve HBV DNA'yı negatifleştirmek amaçlanırken, uzun dönemde ana hedef karaciğer histolojisinde iyileşme sağlayarak hastalığın siroz ve kansere ilerlemesini önlemektir (132).

Sürekli viral baskılanma sonucunda, kronik hepatitin histolojik aktivitesinde düzelme, siroz ve HSK riskinde azalma meydana gelir. Ancak, cccDNA'nın (covalently closed circular DNA) enfekte hepatositlerin çekirdeğinde kalıcılığı devam ettiği sürece virüsü tam olarak ortadan kaldırmak pek de mümkün görünmemektedir. Dahası HBV genomu konakçı genomuna entegre olup onkogenezi güçlendirerek HSK gelişimine yol açar (132). HSK gelişme oranı, REVEAL (Risk Evaluation Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virüs) çalışması ve daha pek çok çalışmada gösterildiği gibi HBV DNA sayısı ile doğrudan ilişkilidir. (70,72,133-135). Ayrıca nükleoz(t)id analogları ile tedavi edilen KHB hastalarında HBV DNA sayısının tam olarak baskılanması, tedavi sırasında gelişecek mutasyonlar yönünden de önemlidir. Tam olmayan baskılanmalarda daha kısa sürede direnç problemiyle karşılaşmaktadır (136). Bu sebeplerden dolayı pek çok uluslararası ve yerel KHB yönetimi ve tedavisi kılavuzlarında HBV DNA'nın uzun süreli ve tam olarak baskılanmasının sağlanması tedavinin en önemli ve güvenilir parametresi olarak kabul etmektedir (19, 111, 115,132, 137, 139).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sadece HBV DNA baskılanmasının yeterli olmadığını, HbsAg negatifliği ve antiHbs serokonversiyonunun hastalığın seyrindeki önemini göstermiştir. KHB tedavisinden beklenenler, HBV replikasyonunun kalıcı olarak supresyonu, HbsAg ve HbeAg kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinin normale gelmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmedir. KHB tedavisinde istenen nihayi sonuç ise HbsAg'nin kaybolması ve anti-HBs oluşmasıyla virusun eradike edilebilmesidir. Ancak bu sonuca ulaşmak aylar hatta yıllar alabilmektedir. Yapılan çalışmalar HbsAg serokonversiyon oranlarını interferonla %3-5, oral antivirallerle %1 civarında olduğunu göstermektedir (138,139). Oral antiviral ajanlarla ilgili yapılan bir derleme sonucunda ilk bir yıl içerisinde hiçbir çalışmada HbsAg serokonversiyon izlenmediği tespit edilmiş ve sonuç olarak da IFN'lar da dahil olmak üzere tüm antiviral ajanlarla istenen HbsAg serokonversiyonuna ulaşabilmek için uzun yıllar geçmesi gerektiği vurgulanmıştır (140).

Kronik hepatit B'nin tedavisinde günümüzde kullanılan ilaçlar iki kategoride toplanmaktadır. Standart interferon alfa (sIFN- α) ve interferon'un polietilenglikollenmiş şekli (PEG-IFN- α) gibi immunomodülatörler ve nükleosid ve nükleotid analogu familyasına ait olan Lamivudine, Adefovir, Telbivudin, Entekavir, Emtrisitabine, Tenofovir gibi viral polimeraz inhibitörleridir. Tedavide kullanılan bu iki grup ilaçtan sIFNve pegIFN'ların etkisi immünomodülatör ve antiviral etki şeklinde iken, oral antiviral ilaçlarda immunomodülatör etki yoktur. HbeAg(-) ve (+) KHB hastalarında kalıcı virolojik supresyonun devam ederek karaciğer hastalığının ilerlememesi için uzun süreli tedavi gerekmektedir. Uzun dönem tedavinin istenmeyen bir sonucu olarak da; özellikle de lamivudin, telbivudin ve adefovir gibi ajanların kullanımıyla beraber ilaca dirençli mutant suşlar oluşmasını beraberinde getirmektedir. Direnç problemi de tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle günümüzdeki kılavuzlar optimal direnç profili olan entekavir ve tenofovir gibi güçlü oral antiviralleri ilk ajan olarak tavsiye etmektedir (131,132,141).

Tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında cevabın belirleyicileri özellikle IFN bazlı tedaviler için tanımlanmıştır. Bu cevap göstergeleri tedaviye başlamada ve tedavinin devamında yol gösterici olması açısından önemlidir. Serum HBV DNA seviyelerinin antiviral tedavinin farklı zamanlarında azalması, tedavinin gidişatının belirlenmesindeki rolünün önemi giderek artmaktadır. Özellikle de erken HBV DNA düşüşünün saptanması ve bunun uzun dönemdeki kalıcı yanıt üzerine etkisi ve kalıcı virolojik yanıtın göstergesi

olması önemli bir parametredir. Çünkü HBV DNA viremiyi gösterir ve bu sebeple HBV DNA azalması da antiviral etkinliğin en önemli göstergelerindendir. Son çalışmalar kronik hepatit C’de olduğu gibi kronik hepatit B tedavisinde de antiviral tedavi süresince erken viral kinetiklerin değerlendirilmesinin kalıcı virolojik yanıtın göstergesi olması fikrinden bahsetmektedir (127,132, 142)

Çalışmamızda ENT ve TDF tedavileri verilen 117 KHB’li hastada, tedavinin 12. haftasında HBV DNA seviyesinde $\geq 2 \log_{10}$ ve üzerinde düşüş olan hastaların 48.hafta sonundaki yanıtları değerlendirildiğinde, hastaların %90.8’inde EVR sağlanmış olup bu hastaların ileri dönem takiplerinde %72.2’sinde 48.hafta sonu yanıtın devam ettiği izlendi. Bu tespit üzerine yapılan değerlendirmede 12.haftadaki HBV DNA’daki log düşüşü ile 48. hafta yanıt arasında anlamlı ilişki saptandı. Sonuç olarak HBV DNA seviyelerinde erken dönemde saptanan log düşüşü, tedavinin ilerleyen dönemlerinde alınacak virolojik yanıtın bir göstergesi olarak tedavi takibinde kullanılabilecek yeni bir parametredir. Literatüre bakıldığında ise bu değerlendirmenin peg IFN’lar ile tedavide 12. haftadaki HBV DNA düşüşüne göre yapıldığı ancak oral antiviral tedavilerde ise genelde 24. hafta için yapıldığı izlenmiştir.

Çalışmamızda aynı değerlendirme 24. hafta içinde yapıldığında ise; 24.haftada en az bir $\log_{10}$ düşüşü olmasına rağmen HBV DNA seviyesi 2000 IU/mL üzerinde saptanan hastalarda 48.hafta sonu virolojik yanıtın kötü olduğu tespit edildi. 24.hafta yanıtı ile 48.hafta sonu yanıtı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı sonuç tespit edildi. Bunun sonucunda oral antiviral ajanlarla tedavi sırasında uzun dönem cevabın öngördürücüsü ve belirleyicisi olarak 12. hafta sonu ve 24. hafta sonundaki HBV DNA düzeylerindeki düşüş saptandı. Her iki parametrenin de IFN bazlı tedavilerde olduğu gibi oral antiviral tedavi verilen KHB’li hastalarda kalıcı virolojik cevabın bir öngördürücü olarak kullanılabilir olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuca ulaşmada etkinlik açısından her iki antiviral karşılaştırıldığında aralarında bir fark saptanmadı. Bu durum da hem ENT hem de TDF’in potent ve güçlü antiviraller olduğu görüşünü desteklemektedir. (19, 132, 115)

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Globe çalışmasında, LAM ve LDT tedavileri alan hastalardan 24.haftada HBV DNA saptanamaz düzeyde olan hastalarda 1 yılda HbeAg serokonversiyon oranı %41 iken, $4 \log_{10}$ ve üzerinde HBV DNA düzeyi olan hastalarda ise bu oran %4 olarak saptanmıştır. Bu multivaryant analiz sonunda 24.haftadaki HBV DNA

düzeylerinin klinik ve virolojik etkinliğin değerlendirilmesinde en iyi gösterge olduğu belirtilmiştir (127). Yine bir başka çalışmada Farci ve arkadaşları, HBeAg(-) KHB hastalarında PEG-IFN tedavisinin 12. haftasındaki HBV-DNA seviyelerindeki negatifleşmenin, KVV ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (143).

KHB tedavisinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde bir diğer önemli parametre HbeAg(+) hastalarda HbeAg'nin kaybolarak antiHbe serokonversiyonu gelişmesidir (139). Çünkü bu hastalarda HbeAg serokonversiyonunu takiben kalıcı viral baskılanma, ALT normalizasyonu ve bunların sonucunda histolojik olarak nekroinflamasyonda düzelme gelişir (144-147). Pek çok kılavuz HbeAg(+) KHB hastalarında HbeAg serokonversiyonu gelişip beraberinde kalıcı HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu olduğunda serokonversiyondan sonra 6-12 süreyle daha tedavinin devam edilerek sonrasında kesilmesini önermektedir (19, 110, 111,115 139). Ancak bazı yayınlarda ise özellikle yaşamın erken döneminde virüsü edinmiş hastalarda hastalığın progresyon riski de göz önüne alınarak oral antiviral ajanlarla tedavinin kesilmeksizin uzun süre devam edilmesi gerektiğini belirten yayınlarda mevcuttur (148). Tedavi kesilmesi sonrası hastalarda HbeAg reversiyonu gelişebilmekte ve bu da HSK gelişimine yol açabilmektedir (67,70,149). HbeAg serokonversiyon oranlarını etkileyen yaş, tedavi öncesindeki ALT ve HBV DNA seviyeleri ve genotip gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Örneğin genotip B'de C'ye göre ve D'de A'ya göre daha erken ve yüksek oranlarda HbeAg serokonversiyon oranları görülmektedir (150).

Bizim çalışmamızda ENT ve TDF tedavileri alan hastalarda HbeAg serokonversiyon oranları ilk 1 yıl için sırayla %8.4 ve %7.7, 2. yıl için ise %13.4 ve %9.1 olarak tespit edildi. Serokonversiyon oranlarının ilerleyen yıllar içerisinde tedavi süresi uzadıkça arttığı saptandı. Her iki antiviral ajan serokonversiyon oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı Yapılan çalışmalarda da 1 yıllık tedavi sonrasında HbeAg serokonversiyon oranlarına bakıldığında en yüksek oranların çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte en yüksek Peg IFN'larla sağlandığı gözlenmiştir (%32-%48). Farklı çalışmaların sonuçları irdelendiğinde LAM, ADF, LDT, ENT ve TDF için 1 yıl tedavi sonunda serokonversiyon oranları sırayla %21, %12, %23, %21 ve %21 olarak saptanırken 2. yıl sonunda saptanan oranlar ise sırasıyla %26, % 18, %30, %31 ve 26 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi HbeAg serokonversiyon oranlarının oral antiviral ajanlarda IFN'lara göre bu oranın daha düşük olduğu, 1 yıllık

tedavi sonunda kalıcı olmadığı ve tedavinin ilerleyen yıllarında ise serokonversiyon oranlarının arttığı belirtilmiştir. Bu sonuçlarla HbeAg(+) KHB hastalarında kılavuz önerisi olarak ENT, LDT ve TDF ilk seçenek ilaçlar olarak tavsiye edilmektedir (153).

Benzer şekilde ülkemizden yapılan yayınlarda ise Köse ve arkadaşların ENT tedavisi alan HbeAg(+) hastalarda yaptığı çalışmanın sonucunda 1 yıl sonunda HbeAg serokonversiyon oranını %4.5 olarak tespit etmişlerdir (151). Aktuğ ve arkadaşları TDF kullanan HbeAg(+) 88 hastadan sadece 1 hastada serokonversiyon izlenirken ENT kullanan 91 hastadan ise hiçbirinde serokonversiyon izlenmemiştir (154). Çağlayan ve arkadaşları TDF alan hastaların %23'ünde, Bulut ve arkadaşları ise %10'unda HbeAg serokonversiyonu tespit etmişlerdir (155).

Bizim çalışmamızda HbeAg serokonversiyon oranları açısından her iki ilaç arasında fark saptanmazken, ülkemizden Mete ve arkadaşlarının Realist Gözlem Çalışma'sının bir sonucu olarak sundukları çalışmalarında ise HbeAg serokonversiyon oranlarını 1. yılda ENT lehine yüksek saptamışlar ancak 2. yıl sonunda bu farkın ortadan kalktığını tespit etmişlerdir (157).

Ülkemizde HbeAg(-) hastaların neredeyse dörtte üçünü oluşturduğu göz önüne alınırsa bunu bir tedavi kriteri olarak kullanmak pek mümkün görünmemektedir (135). Ancak çalışmamıza dahil edilen hastalar irdelendiğinde; potent antiviral tedavi verilen KHB'li hastaların %50.4'ü HbeAg(+) olarak saptandı. Bu sebeple HbeAg serokonversiyon oranlarının takibi çalışmamız için önemli bir parametre olarak değerlendirildi. Ülkemizden yapılan çalışmalar da tedavi verilen KHB hastaları HbeAg durumu açısından irdelendiğinde; Akhan ve arkadaşları hastaların %16'sı HbeAg(+), %84'ü HbeAg(-), Köse ve arkadaşları hastaların %44.23'ü HbeAg(+), %55.77'si HbeAg(-) olduğunu ve Tabak ve arkadaşları ise Realist Gözlem Çalışması'nın bir sonucu olarak sundukları çalışmada, takip edilen KHB hastalarının %34'ünü HbeAg(+) olarak bildirmişlerdir (151,152). Çalışmamızda ülkemizden yapılan yayınlara göre HbeAg(+) hasta oranlarının yüksek saptanmasında, çalışmaya sadece potent antiviral alan hastaların dahil edilmiş olması ve ülkemizde uygulanan Sağlık Uygulama Tebliğinde HBV DNA seviyesi 10^7 IU/mL üzerinde olan hastalara tedavi başlangıcında LAM, LDT veya Peg IFN ile başlanmasını önermesi olabileceği saptanmıştır.

HbeAg(+) KHB hastalarında yanıt değerlendirilmesi yapılması ve yanıtın öngördürücülerinin belirlenmesi için yeni fikirler öne sürülmektedir. Bunlardan biri de HbeAg seviyelerinin takip edilmesi fikridir. Bu konuda literatürde IFN temelli tedavilerle yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte oral antiviral özellikle de potent antiviral ajanlarla ilgili kısıtlı çalışmaya rastlanmaktadır.

Biz de çalışmamızda, oral antiviral tedavi verilen HbeAg(+) hastalarda özellikle de ülkemizdeki her hastanede HBV DNA bakılmasının mümkün olmadığı da göz önüne alındığında; yeni bir takip parametresi olarak HbeAg titre takibinin kullanılabilirliğini araştırdık. Literatüre bakıldığında bu konuda yapılmış çalışmalar mevcut olup yapılan tüm çalışmalarda HbeAg titresinin ELİSA yöntemiyle kantitatif ölçümünde bir standardizasyonu olmadığından çalışmacılar kendi standartlarını oluşturmuşlardır. Bizim çalışmamız da labaratuvar sonuçlarındaki titreler s/co cinsinden değerlendirilmiştir. Toplam 62 HbeAg(+) hastanın tedavi öncesi, tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarında HbeAg titreleri ile aynı dönemlerdeki HBV DNA düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde HbeAg titrelerindeki düşüşle HBV DNA seviyelerindeki düşüş arasında pozitif korelasyon saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. (grafik 18 ve 19)

Bu sonuca bakıldığında, HbeAg(+) hastalarda tedavi cevabının takibinde, HBV DNA'nın bakılamadığı yerlerde, ülkemiz gibi kısıtlı sağlık harcamalarının olduğu ülkelerde yeni bir parametre olarak HbeAg titre takibinin kullanılabileceğini ve HbeAg titrelerindeki düşüşün virolojik cevabın bir öngördürücüsü olabileceğini düşündürmektedir.

Heijtkink ve arkadaşları, standart IFN tedavisi alan HbeAg(+) hastalarda yaptığı çalışmada HbeAg titreleri ile HBV DNA seviyelerini karşılaştırmış ve HbeAg takibinin yanıt öngördürücüsü olarak HBV DNA takibinden daha üstün olduğu sonucuna varmıştır (158).

Kwon ve arkadaşları çalışmalarında; entekavir tedavisi verilen 97 hastanın 1 yıllık tedavi sonunda HbeAg seviyeleri ve HBV DNA seviyelerindeki düşüşü karşılaştırarak virolojik cevabın göstergesi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmişlerdir. HbeAg seviyeleri ile HBV DNA seviyelerindeki düşüş arasında korelasyon tespit etmişler ve bu düşüşün özellikle 12. haftada hem HBV DNA hem de HbeAg titrelerinde daha hızlı olduğunu daha sonraki aylarda ise hızın düştüğünü tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda

HbeAg seviyelerinin değerlendirilmesinin virolojik cevabın bir göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır (159). Zoutendijk ve arkadaşları ise çeşitli oral antiviral ajan verilen hastalarda yaptığı çalışmasında HbeAg seviyeleri ile HBV DNA seviyeleri arasında korelasyon saptamışlardır (160)

Çalışmamızda ENT tedavisi verilen HbeAg(+) hastalarda, EVR, PC, YVC, 48.hafta VC ve 96.hafta VC oranları sırasıyla %94.4, %2.8, %38.9, %44.4 ve %60 iken HbeAg(-) hastalarda bu oranlar sırasıyla %97.2, %2.8, %2.8, %91.6 ve %95.6 olarak tespit edildi. TDF tedavisi verilen HbeAg(+) hastalarda sırasıyla %76.9, %15.4, %34.6, %57.7 ve %62.5 iken HbeAg(-) hastalarda %100, 0, 0, %89.5 ve %100 olarak tespit edildi.

ENT ve TDF tedavileri verilen HbeAg(+) KHB'li hastalarda, literatüre benzer şekilde HbeAg(-) hastalara göre daha düşük oranlarda yanıt saptanmıştır. HbeAg(+) hastalardaki yanıt oranlarımıza bakıldığında literatüre göre daha düşük oranlarda iken HbeAg(+) hastalarda literatüre benzer oranlarda saptanmıştır. Bu durum ülkemizde hepatit B için genotip D'nin hakim olması ile açıklanabilir.

ENT ve TDF tedavileri verilen hastalarda HBV DNA negatiflik sağlama sürelerine bakıldığında, ENT için bu süre 19.6 ay (± 6.3 ay) iken TDF için 15 ay (± 10.8 ay) olarak saptanmış olup her iki antiviral HBV DNA negatiflik sağlama süreleri açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Literatüre bakıldığında birebir ENT ve TDF tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışma mevcut olmayıp çalışmamızda literatürde tanımlanan yanıt tanımlamaları eşliğinde 2 potent oral antiviral karşılaştırılmıştır. ENT ve TDF tedavileri verilen HbeAg (+) ve HbeAg(-) hastaların 12.,24.,48. ve 96. hafta sonu yanıt oranları açısından karşılaştırıldıklarında (ENT için 12.hafta hariç) tüm zaman dilimlerinde HbeAg(-) olan hastalarda anlamlı düzeyde yanıt oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuç eşliğinde; tedavi başlangıcında HbeAg(+) olmak tedaviye cevap açısından olumsuz bir faktör olarak değerlendirildi. Ülkemizde Arı ve arkadaşlarının ENT tedavisi verilen 77 KHB hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında antiviral naif hastaların %91'inde 1 yıl sonunda VC elde edilmiş olup yanıtsızlık nedenlerini irdelediklerinde HbeAg(+) ve LAM direnci olmasını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda ENT tedavisi verilen HbeAg(+) KHB hastalarında 48. hafta ve 96.haftada saptanamaz HBV DNA sırasıyla %44.4, %60, HBV DNA düzeyinde azalma $-5.47 \log_{10}$ ve HbeAg serokonversiyon oranları %8.4 olarak saptandı. HbeAg(-) KHB'li hastalarda ise 48.ve 96. haftada saptanamaz HBV DNA sırasıyla %91.7, %95.6, HBV DNA düzeyinde ortalama azalma $-5.39 \log_{10}$ saptanmıştır. HbsAg kaybı ve serokonversiyonu ise hiçbir hastamızda sağlanamamıştır.

TDF tedavisi verilen grupta ise, HbeAg(+) KHB'li hastalarda 48.hafta sonunda saptanamayan HBV DNA oranı %57.7, HbeAg serokonversiyonu %7.7 ve HbsAg kaybı %0 olarak tespit edilmiştir. HbeAg(-) hastalarda ise saptanamayan HBV DNA oranı %89.5 %77 olarak bulunmuştur. 48.hafta sonunda HBV DNA düzeylerindeki ortalama azalma Hbeag(+) hastalarda $-5.21 \log_{10}$, HbeAg(-) hastalarda ise $-4.43 \log_{10}$ saptanmıştır. 96. hafta sonu yanıtla bakıldığında ise HbeAg(+) ve (-) hastalarda sırayla %62.5 ve %100 olarak saptandı.

Kompanse karaciğer hastalığı olan 715 hastayı kapsayan bir faz III randomize çalışmada 0.5 mg ENT tedavisi verilen HbeAg(+) KHB'li hastalarda 48. hafta sonunda histolojik iyileşme %72, HBV DNA düzeyinde azalma $-6.9 \log_{10}$, saptanamaz HBV DNA %67, ALT normalizasyonu %68, HbeAg serokonversiyonu %21 olarak tespit edilmiştir (161). ENT ve ADF tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı EARLY çalışmasının sonuçlarında HbeAg(+) hastalarda, 12 haftalık tedavi sonunda başlangıca göre HBV DNA düşüşü -6.23 , 48.haftada saptanamaz HBV DNA düzeyi %58 ve HbeAg serokonversiyon oranı %24 bulunmuştur (162). Koruk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada saptanamaz HBV DNA düzeyi %50 ve HbeAg serokonversiyon oranı %8.6 olarak tespit edilmiştir (163)

Kompanse karaciğer hastalığı olan 648 hastayı kapsayan bir faz III randomize çalışmada 0.5 mg ENT tedavisi verilen HbeAg(-) KHB'li hastalarda 48. hafta sonunda histolojik iyileşme %70, HBV DNA düzeyinde azalma $-5.0 \log_{10}$, saptanamaz HBV DNA %90, ALT normalizasyonu %78 olarak tespit edilmiştir (164). Köse ve arkadaşları ise çalışmalarında 1. yıl sonunda saptanamaz HBV DNA %79.3, ALT normalizasyonu %97 olarak bulmuşlardır (151). Colono ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonunda ise HBeAg(-) KHB hastalarında 48.ve 96. haftada saptanamaz HBV DNA düzeyi sırasıyla %93, %96 olarak saptanmıştır (165)

ADF ve TDF tedavilerinin karşılaştırıldığı çift kör randomize kontrolü çalışmada, HbeAg(+) KHB'li hastalarda TDF tedavisinin 48.hafta sonunda saptanamayan HBV DNA oranı %76, histolojik düzelme %74, ALT normalizasyonu %68, HbeAg serokonversiyonu %21 ve HbsAg kaybı %3 olarak tespit edilmiştir. HbeAg(-) hastalarda ise saptanamayan HBV DNA oranı %93, histolojik düzelme %72 ve ALT normalizasyon oranı %77 olarak bulunmuştur (166).

Bizim çalışmamızda saptanan yanıt oranlarına bakıldığında da görüldüğü gibi oral antiviral ajanlarla tedavi süresi uzadıkça etkinlikte artmaktadır. Yine Lampertico ve arkadaşlarının TDF tedavisi verilen 302 KHB hastasının 30 aylık sonuçlarının irdelendiği çalışmasında 6, 12, 18, 24 ve 30. aylarda saptanamaz HBV DNA oranları sırayla %65,%84, %91, %90 ve %91 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada PC hasta oranı %2.5 olup 30. aya gelindiğinde HbeAg (+) hastaların %81'inde HbeAg(-) hastalarinsa %98'inde saptanamayan HBV DNA düzeylerine ulaşıldığı görülmüştür (168).

Çalışmamızda primer cevapsızlık oranları açısından KHB'li hastalar irdelendiğinde ENT ve TDF verilen gruplarda sırasıyla %2.8 ve %8.9 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel fark tespit edilmemiş olmasına rağmen TDF alan grupta PC oranları daha yüksek tespit edilmiştir. Primer cevapsız hastalar irdelendiğinde TDF tedavisi verilen grupta antiviral deneyimli hasta sayısının daha fazla olduğu ve bu yüksekliğin bu durumdan kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. PC hastalar HbeAg durumuna göre irdelendiğinde ise ENT verilen grupta hastaların %50'si HbeAg(+) iken TDF verilen grupta ise hastaların tamamının HbeAg(+) olduğu saptandı. Bu sonuç HbeAg(+) hastalardaki yanıt oranlarının daha kötü olmasını desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız değerlendirildiğinde, ENT ve TDF tedavilerinin ikisi de potent, güçlü ve genetik bariyeri yüksek ilaçlar olup HBV DNA baskılanması açısından etkili tedavi seçenekleridir. Yapılan değerlendirmeler de aralarında fark saptanmamış olup HBV DNA supresyonunu hızlı ve kalıcı olarak sağlamış olmasına rağmen henüz hiçbir hastamızda istenilen HbsAg serokonversiyonuna ulaşılamamıştır.

Yeni yanıt göstergelerinin tespit edilmesi hem hasta hem de hekim açısından uzun süreli bu tedavinin sabırla sürdürülebilmesi açısından önemlidir. Tedavinin erken dönemlerinde hekimin hastasına kalıcı yanıt hakkında bilgi verebilmesi ve hastanın da tedaviden fayda gördüğünü ve uzun dönemde de devam edeceğini duyması tedavinin belki

de en önemli parçasını oluşturan uyumun sağlanması açısından çok önemli bir sonuç olacağı düşünülmektedir (168,169).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

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

2. Çalışmamızda, kliniğimizce takip edilen ve ENT ve TDF tedavileri verilen KHB'li hastalarda, tedavinin 12. hafta ile 48.hafta sonundaki HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki ($p=0.023$) saptanmış olup EVR sağlanmasının oral antiviral ilaçlara yanıtın yeni bir göstergesi olabileceği sonucuna varıldı.

3. Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde en az 1 $\log_{10}$ düşüş izlenmesine rağmen 2000 IU/mL üzerinde olan hastaların tedavi yanıtının iyi olmadığı tespit edildi.

4. 24. haftada yetersiz virolojik cevap ile 48. haftadaki yanıt arasında anlamlı ilişki ($p=0.00$) saptanmış olup 24.haftadaki YVR'nin oral antiviral ilaçlara yanıtın yeni göstergesi olabileceği tespit edildi.

5. ENT ve TDF tedavileri alan HbeAg(-) hastalarda yanıt oranları, HbeAg(+) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek izlendi.

6. Antiviral ilaçların yanıt oranlarına bakıldığında daha önceden antiviral deneyimli olanlarda cevap oranlarının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu belirlendi.

7. HbeAg(+) ve daha öncesinde antiviral deneyimli olmak tedavi yanıtını olumsuz etkileyen faktörler olarak izlendi.

8. Her iki antiviral ilaç HBV DNA supresyonu, HbeAg serokonversiyonu başta olmak üzere diğer yanıt kriterleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

9. Her iki ilaç HBV DNA negatiflik sağlanma süreleri açısından karşılaştırıldığında TDF'in daha erken HBV DNA negatifliği sağladığı aralarında istatistiksel fark tespit

edilmedi.

10. HbeAg(+) KHB hastalarında, HbeAg titrelerindeki düşüşle HBV DNA seviyelerindeki düşüş arasında pozitif korelasyon izlendi. Bu sonuç HbeAg titre takibinin yeni bir takip parametresi olabileceğini düşündürmektedir.

11. KHB'li hastalarda oral antiviral ajanlarla tedavinin süresi belli olmadığından yanıtın öngördürücüsü olarak yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların tedaviye uyumun artırmak ve tedavinin gidişatı hakkında bilgilendirebilmek için bu yanıt göstergelerinin önemi daha da artmaktadır. Çalışmamız sonunda tedavinin 12. ve 24. haftalarındaki log düşüşünün kalıcı virolojik yanıtın bir göstergesi olabileceği sonucuna varıldı.

7. ÖZET

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE YENİ YANIT GÖSTERGELERİNİN EŞLİĞİNDE ANTİVİRAL İLAÇLARA YANIT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu global bir sağlık problemi olup HBV viral replikasyonu artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ülkemizde ve dünyada yeni antiviral ilaçlar kullanıma girmiş olmasına rağmen mevcut antiviral ajanlarla hedeflenen HbsAg kaybına henüz ulaşılması zor görünmektedir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunda tedaviye yanıtı etkileyen konak ve virüse ait çok sayıda faktör bulunmakta olup bunlar tedavi kararını verirken önem taşımaktadır. KHB tedavisinde tedaviye yanıtın göstergeleri henüz net olarak ortaya konmamış olup her geçen gün bu konuyla ilgili yeni fikirler ortaya atılmaktadır. Tedaviye yanıt göstergelerinin kalıcı virolojik yanıt üzerine olan etkileri de net olarak tanımlanmamıştır. Tedaviye yanıt göstergeleri içinde son tanımlananlardan biri de HbsAg ve HbeAg'nin kantite edilerek değerlendirilmesi fikridir. Bu tez çalışmasında KHB enfeksiyonu nedeniyle tedavi verilen hastalarda kullanılan antiviral ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi, tedavi aylarına ait yanıtların birbirleriyle olan ilişkileri ve kalıcı yanıtın göstergelerinin belirlenmesi gibi yeni yanıt göstergelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma 1 Nisan 2007-31 Aralık 2010 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada kronik viral hepatit B tanısıyla enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen ve tedavi endikasyonu alan hastalardan, potent oral antiviral tedavi başlanmış olan hastaların yanıtlarının değerlendirilmesi planlandı. Hastaların takiplerinde 12.hafta, 24.hafta, 48.hafta, 96.hafta ve 144.haftaya ait virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtlar ile bu yanıtların birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirildi. Yeni yanıt göstergeleri erken virolojik yanıt (EVR) pozitifliğinin 48.hafta sonu yanıtın öngördürücüsü olabilirliği,

HbeAg pozitif hastalarda HbeAg seviyelerindeki düşüş ile HBV DNA düşüşü arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi olarak belirlendi. Elde edilen veriler SSPS programına aktarılarak değerlendirildi.

Çalışmaya 72 entekavir (ENT) ve 45 tenofovir (TDF) başlanmış toplam 117 hasta dahil edildi. Hastaların 12.hafta, 24.hafta, 48.hafta, 96.hafta, 144.haftaya ait virolojik yanıt oranları ENT verilen grupta sırayla %95.8, %20.8, %68, %75.4, %66.7 iken TDF verilen grupta sırayla %86.6, %20, %71.1, %78.6 olarak saptandı ve her iki grup arasında yanıt oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %92.3'ünde EVR(+)’liği saptanmış olup bu hastalardan %72.2’sinde 48.hafta sonunda cevap elde edilmiştir. 12. haftadaki HBV-DNA seviyesindeki azalma ile 48.haftadaki yanıt arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.023$). HbeAg(+) 62 hastanın tedavi öncesi-tedavinin 24.haftası ile 24.hafta-48.hafta HBV DNA düzeylerindeki düşüşle HbeAg titrelerindeki düşüş arasında anlamlı ilişki saptandı ($r=0.32$ $p=0.017$, $r=0.34$ $p=0.01$).

Sonuç olarak, KHB tedavisinde potent antiviraller arasında etkinlik açısından bir fark saptanmazken, IFN bazlı tedavilerde yanıt öngördürücüsü olarak kullanılan EVR yani 12.haftadaki HBV DNA’daki log düşüşünün oral antiviral ajanlarda da yanıt göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca HbeAg(+) hastalarda, HbeAg titrelerindeki düşüş ile HBV DNA seviyelerindeki düşüş arasında pozitif korelasyon saptanması ile HbeAg titre takibinin yeni bir takip parametresi olarak kullanılabileceği tespit edildi.

7. ABSTRACT

EVALUATION OF RESPONSE RATES TO ANTIVIRAL DRUGS WITH NOVEL MARKERS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B

Hepatitis B virus (HBV) infection is a global health problem, and HBV viral replication is related to increasing morbidity and mortality. Although new antiviral drugs have entered into use in our country and the world, achieving the loss of HbsAg targeted with existing antiviral agents is still problematic. Many factors involving the host and virus affect response to treatment in chronic hepatitis B (CHB) infection, and these are important when deciding on treatment. Markers of response to treatment in CHB have not yet been fully established, and new ideas are being proposed every day. The effect of treatment response markers on permanent virological response has also not been fully described. One of the latest proposals in treatment response markers is the quantification and analysis of HbsAg and HbeAg. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of antiviral drugs in patients receiving treatment for CHB and to investigate the relations between responses to months of treatment and to determine permanent response markers, as well as investigating new response markers.

This study was performed at the KTU Medical Faculty Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between 1 April, 2007, and 31 December, 2010. We planned to evaluate the response rates of patients started on potent antiviral treatment from subjects diagnosed with chronic HBV and monitored at the infectious diseases polyclinic. Patients' virological, biochemical and serological response rates at weeks 12, 24, 48, 96 and 144 of monitoring and the correlations between these responses were investigated. Novel response markers were defined as a fall in HbeAg levels in HbeAg positive patients and early virological response (EVR). Data obtained were transferred to SPSS.

One hundred seventeen patients, 72 started on entecavir (ETV) and 45 on tenofovir (TDF), were included. Patients' virological response rates at weeks 12, 24, 48, 96 and 144 were 95.8%, 20.8%, 68%, 75.4% and 66.7%, respectively, in the group given ETV and 86.6%, 20%, 71.1% and 78.6%, respectively, in the group given TDF. No difference was determined between the groups in terms of response rates. EVR(+) was determined in 92.3% of patients, and response was achieved in 72.2% of these patients after 48 weeks. A significant correlation was determined between the decrease in HBV-DNA levels at 12 weeks and response at 48 weeks ($p=0.023$). A significant correlation was also determined between a fall in the 62 HbeAg(+) patients' HBV DNA levels pre-treatment and on the 24th and 48th weeks of treatment and the fall in HbeAg titers ($r=0.32$ $p=0.017$, $r=0.34$ $p=0.01$).

In conclusion, no difference was determined in terms of efficacy between potent antivirals in the treatment of CHB. EVR, used as a response predictor in IFN-based treatments, shows that the log decrease in HBV DNA at the 12th week can be used as a response marker in oral antiviral agents. In addition, with the determination of a positive correlation between the fall in HbeAg titers and a fall in HBV DNA levels in HbeAg(+) patients we determined that HbeAg titer monitoring can be used as a novel monitoring parameter.

9. KAYNAKLAR

1. Koziel JM, Thio LC. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. (Ed:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R)'de New York, Churchill Livingstone 2010: 2059-2081.
2. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 73–138.
3. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD and all: Antigenetic diversity of Hepatitis B virus strains of genotyp F in Amerindians and other population groups from Venezuela. J Clin Microbiol 1998; 36: 648-651.
4. Seeger C, Mason WS: Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rew 2000; 64: 51-68.
5. Esteban J, Martell M, Carman WF, Gomez J, Estaban J, Martell M. The impact of rapid evolution of the hepatitis viruses. In: Domingo E, Webster RG, Holland JI, editors. Origin and evolution of viruses. London: Academic Press; 1999: 345–65.
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB:Nelson textbook of pediatrics. 17th ed.(edited by Richard E). WB Saunders 2004;1327-1329.
7. Yenen OŞ: Viral Hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1996:641-700.
8. Ganem D: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). Fields Virology. 3 rd ed. Lippincott, Raven Pres, 1996, 2703-37.
9. Kılıçturgay K, Badur S (eds). Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001.
10. Gıtlın N: Hepatitits B: diagnosis, prevention, and treatment. Clinical Chemistry 1997 43:8(B) 1500-1506.
11. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar). Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul. 2007; 96-107.
12. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (Eds). Fundamental Virology. 2 nd ed. New York, rave Pres Ltd, 1991:989-1021.

13. Bilgiç A.,Özaçar T. Hepatit B ve D Virusları. Ustaçelebi Ş. (editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 1999;871-880.
14. Köksal İ: Kronikleşen Hepatitler: Hepatit B, Hepatit C, ve Hepatit D. 2008. s.2-25.
15. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335- 40
16. Lee WM: Hepatitis B virus infection. N Engl J Med1997; 337: 1733-45.
17. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. Gastroenterology 2000; 118: 83-103
18. David H. Nyugen, Laurie Ludgate, and Jianming Hu: Hepatit B Virus-Cell Interactions and Pathogenesis. J. Cell. Physiol. 2008; 216:289-294.
19. Lok ASF, McMahon BJ: AASLD Practice Guidlines; Chronic hepatitis B. Hepatology. 2009;50 (3):1-36.
20. Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of small gene. JID 1997;176: 851-8.
21. Moraes MT, Gomes SA, Niel C. Sequence analysis of pre S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D and F isolated in Brasil. Arch Virol 1996;141: 1767-63.
22. Leblebicioğlu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 537-541.
23. Hawkins AE, Gilson RJ, Gilbert N, et al. Hepatitis B virus surface mutations associated with infection after liver transplantation. J Hepatol. 1996;24:8-14.
24. Kılıçturgay K. Hepatit B virusunda (HBV) mutasyon ve getirdiği sorunlar. Viral Hepatit Derg. 1995;1:1-7.
25. Moriyama K, Okamoto H, Tsuda F, et al. Reduced precor transcription and enhanced core-pregenome transcription of hepatitis B virus DNA after replacament of the precore-core promoter with e antigen seronegative persistent infection. Virology. 1996;226:269-80.
26. Moriyama K. Reduced antigen production by hepatitis B virus harbour in nucleotid deletions in the overlapping x gene and precore-core promotor. J Gen Virol. 1997;78:1479-86.
27. Kurosaki M, Enomoto N, Asahina Y, Sakuma I, Ikeda T, Tozuka S, Izumi N, Marumo F, Sato C.. Mutations in the core promotor region of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B. J Med Virol. 1996;49:115-23.43-45.

28. Tennant BC, Mrosovsky N, Mclean K, et al. Hepatocellular carcinoma in Richardson's ground squirrels (*Spermophilus richardsonii*), evidence for association with hepatitis B –like virus infection. *Hepatology*. 1991;13:1215-21.
29. Neurath AR, Kent SB, Parker K, Prince AM, Strick N, Brotman B, Sproul P. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine*. 1986;4:35.46,47.
30. Tosun S. Ulusal hepatit asilamasının değerlendirilmesi. VII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 24 – 25 Kasım 2004, Ankara. Kongre Özet Kitabı, 11-12.
31. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1329.
32. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat* 2004;11:97-107.
33. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Htin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45 849:529-538.
34. Birengel S, Tekeli E: Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fiziopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı, 2009. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi s.11-24.
35. Zimmerman RK, Middleton DB, Burns IT, et al. Routine vaccines across the life span, 2005. *The Journal of Family Practice*. January 2005; 54: 9–26.
36. Milich DR. Immune response to the hepatitis B virus: infection, animal models, vaccination. *Viral Hepat Rev* 1997; 3: 63–103.
37. Harrison TJ, Dusheiko GM, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JE (EDS): *Principles and Practice of Clinical Virology*, fourth ed, John Wiley and Sons Ltd. ,west Sussex, England, 2000: 187- 233.
38. Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis. In Goldman L, Bennett JC (eds). *Cecil Textbooks of medicine*, 21 st Ed, 2000:783-790.
39. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15 th ed. Vol 2, MacGraw Hill, Newyork, 2001;1721-1737.
40. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292(15):771.

41. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. MMWR Surveill Summ 2008;57(2):1.
42. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.aspx> 30 Kasım, 2009.
43. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH Consensus Development Statement on Management of Hepatitis B: Draft. NIH Consens State Sci Statements 2008;25(2).
44. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008;14(27):4300.
45. Özdemir D, Kurt H. HBV infeksiyonlarının epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral hepatit 2007. İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği, 2007: 108-117.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hepatit B Aşısı Uygulanması Hakkında Genelge:<http://www.saglik.gov.tr/modules.php>.
47. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. Viral Hepatit 94, Ed: K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savasım Dernegi yayını, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1994: 15.
48. Balık I. Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, ed. Viral Hepatit 94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 91–101.
49. Doganci L, Haznedaroglu T. Prevalance of hepatitis A, B and C in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 661-662.
50. Wasmuth, J.C, Hepatitis B Epidemiology, transmission and natural history. Mauss S. Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C. and Wedemeyer, H.(editors). Hepatology - A Clinical Textbook. Second Edition., Flying Publisher 2010., in Germany.,p.7-17.
51. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, et al. Evidence against breastfeeding as mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975;2(7938): 740-1.
52. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. J Infect Dis 1983;147:185--90.
53. Bialek SR, Bower WA, Mottram K, et al. Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. J Urban Health 2005; 82:468.

54. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997;113(5):1668.
55. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
56. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999; 284:825-829.
57. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cellular&Molecular Immunology* 2006; 3:97-106.
58. Surakit P, Kim W, Poterucha J: Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007;82 (8): 967-975.
59. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000; 273:221-227.
60. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G: Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46 (1):160-170.
61. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
62. Sherlock S, Dooley J: *Chronic Hepatitis, Diseases of the Liver and Biliary System*, 10th Edition, London, The Blackwell science; 1997: 303-335.
63. Krawitt EL: *Chronic Hepatitis, Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th edition (Eds): Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), Churchill Livingstone; 1995: 1153-1159.
64. Hsu Y, Chien RN, Yeh CT. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
65. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donata F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.
66. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004 ;116:829-834.

67. Yang HL, Lu SN, Liaw YF. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
68. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
69. Park BK, Park YN, Ahn SH. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383-388.
70. Chen CJ, Yang HI, Su J. REVEAL-HBV study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
71. Huo TI, Wu JC, Hwang SJ. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:678-693.
72. Iloeje UH, Yang HI, Su J. Risk Evaluation of Viral load Elevation and Associated Liver Disease/ Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
73. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-1047.
74. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B. Outcome of anti HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
75. Fattovich G, Brollo L, Giustina G. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298.
76. Moreno Otero R, Garcia Monzon C, Garcia Sanchez A, Garcia Buey L, Pajares JM, Di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow up study of 46 HBeAg positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1991;86:560-564.
77. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:35-50.
78. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Chrysanthos N, Kafiri G, Archimanditis AJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liv Dis* 2007;39:936-942.
79. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural History of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression on prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.

80. Chen G, Lin W, Shen F, Gloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803.
81. Manno M, Camma C, Schepis F. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.
82. Yuen MF, Ng IO, Fan ST. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti HBe positive patient with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2032-7.
83. Yuan HJ, Yuen MF, Ka-Ho Wong D. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatit* 2005;12:373.
84. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
85. Liaw YF, Farrell G, Sung JJY. Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 2005;(Suppl)
86. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1988;75:347-354.
87. Fujita N, Sugimoto R, Ma N. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepatit* 2008 Jul;15(7):498-507.
88. Gordon A, Mclean CA, Pederson JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol* 2005;43:38-44.
89. Thomopoulos KC, Arvanati V, Tsimantzas AC. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *EUR J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:233-237.
90. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006;25:3756-3770.
91. Yu MW, Chang HC, Liaw YF. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-1164.
92. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002;36:1214-1220.

93. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis:a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.
94. Hirose A, Ono M, Saibara T. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;45:1375-1381.
95. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepetol* 2006;21:1488-1491.
96. Kim YJ, Lee HS, Im JP. Association of transforming growth factor_1b1 gene polymorphism with a hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Exp Mol Med* 2003;35:196-202.
97. Migita K, Miyazoe S, Maeda T. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection:association between TGF-b1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:505-510.
98. Çelik İ, Akbulut A: Kronik Hepatit B ve Delta Hepatitinin Doğal Seyri. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2009;25-39.
99. Anna SF Lok: Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. Esteban R (Section Editor), Peter A L Bonis P (Deputy Editor), 2008;1-12.
100. Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle JH. Evaluation of the Patient with hepatitis B, *Hepatology* 2009; 49:S22-S27.47
101. Günşar F. Karaciğer Enzim Profilineki Değişikliklerde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*, 2003; 192-203.
102. 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* 2007; 56:699-70.
103. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36:186-194.
104. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B:is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? *Hepatology* 2001; 34:1021-6.
105. Balık İ, Tuncer Ertem G. Kronik Hepatitler. İçinde, Topçu A. W. Söyletir G, Doğanay M (Yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. baskı, Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008; 1189-1205.
106. Erden E: Kronik Hepatitlerde Histopatolojik Tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007; 253-262.

107. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-5.
108. Çevikbaş U, Güllüoğlu M. G. Kronik B Hepatitinin Morfolojik Özellikleri. İçinde, Çakaloğlu Y, Ökten A (Yazarlar). *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*, İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık, 2003; 91-97.
109. Güllüoğlu G, Özlük Y, Öztürk A. ve ark. Viral Hepatitlerin Histolojik Skorlamasında Gözlemciler Arası Uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005. 21 (1-2): 3-7.
110. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1345-61.
111. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009;50:227-42.
112. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
113. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
114. Çaylan R: Kronik Hepatit B'de Tedavi Kriterleri. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler) *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Kitabı*. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2009;98-103.
115. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 10 Aralık 2011.
116. Balık İ: İnterferonların Tedavide Kullanımları. Kılıçturgay K (editör). *Viral Hepatit'98*. VHSD Yayını . 1998;107-118.
117. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
118. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250.
119. Chan HLY, Hui AY, Wong VWS, et al. Long-term follow-up peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364.
120. Eddleston ALWF and Dixon B: *interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver*, 1. edit, UK, Pennie Pres 1990 .

121. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990, (suppl 1): 5-10.
122. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.
123. Yamazhan T. Kronik Viral Hepatit B Tedavisinde Antiviral İle Uzun vadeli Sonuçlar. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2009 Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını.* 2009: 31-44.
124. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 869-892.
125. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote J. et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HbeAg negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology* 2005;352:2673-81
126. Beşışık F. Kronik B Hepatiti tedavisinde Nükleosid Analogları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2007 Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını.* 2007;196-205.
127. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2007;357(25):2576-88.
128. Van Bömmel E, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication, *Hepatology* 2002;36(2):507-8.
129. Glebe D. Recent advances in hepatitis B virus research: A German point of view. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(1): 8-13.
130. Tillman HL. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007;13(1):125-140.
131. Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Antiviral Research*, 2006;71:206-215.55.
132. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B *Journal of Hepatology* 2012.
133. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:921–931.
134. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: The REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):797-816.
135. Akhan S, Gürel E, Sayan M: Kronik Hepatit B Hastalarının 5 Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: *Klinik Dergisi* 2009;22(3):82-7.

136. Liaw YF, On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antiviral Ther.* 2009;14(1) 13-22.
137. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-B-virus- (HBV-) infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 2007;45(6):525–574.
138. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al; for the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus.
139. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update, *Hepat Int* 2008;2:263-283.
140. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y et al. Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139:1218–1229.
141. S. Poll and P. Lampertico, First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in real-life settings: from clinical trials to clinical practice review. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012, 19, 377–386.
142. Karin L. Andersson and Raymond T. Chung Monitoring During and After Antiviral Therapy for Hepatitis B. *Hepatology*, Vol. 49, No. 5, Suppl. 2009.
143. P. Farci, P. Marcellin, Z-M. Lu, et al. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver: On treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patients with HBeAg(-) Chronic Hepatitis B (CHB) treated With pegile-interferon alpha-2A(40KD). Paris, France, April 13-17, 2005.
144. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335–352.
145. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35:1522–1527.
146. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373:582–592.
147. Ni YH, Chang MH, Chen PJ, et al. Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion. *Gastroenterology.* 2007;132:2340–2345.
148. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med.* 2007;147:58–61.

149. Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAgpositive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;46:45–52.
150. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology.* 2002;122:1756–1762.
151. Köse Ş, Ulusoy MT, Akkoçlu G ve ark. Entecavir Therapy in Turkish Adult Patients with Chronic Hepatitis B: One-Year Results from Izmir Province, Turkey. *Hepat Mon* 2010;10(3):183-187.
152. Tabak F, Bilgöl M, Bahadır C ve ark. KHB Olgularının Virolojik Parametreler açısından İrdelenmesi. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 12-15 Nisan 2012 Antalya.
153. Liaw YF, Lau GK, Kao JH, Gane E. Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection review. *Dig Dis Sci.* 2010 Oct;55(10):2727-34.
154. Aktuğ N, Kölgelir S, Demir S ve ark. KHB tanısı ile TDF ve ENT kullanan naiv hastaların 1 yıllık tedavilerinin değerlendirilmesi. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi,12-15 Nisan 2012, Antalya
155. Çağlayan F, Aykın N, Korkmaz P. ve ark. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi'nde KHB Tanısıyla TDF Tedavisi Alan Hastaların Değerlendirilmesi. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi,12-15 Nisan 2012, Antalya,
156. Bulut C, Kurtoglu Y, Yazan A ve ark. KHB Hastalarında Tenofovirin Etkinliğinin değerlendirilmesi. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi,12-15 Nisan 2012, Antalya
157. Mete B, Ceylan B, Özgüneş N vde ark. Naif KHB Tanılı Hastalarda Entekavir ve Tenofovir Karşılaştırması: Reaist Çalışmasından Gerçek Hayat Verileri. XI.Ulusal Viral Hepatit Kongresi,12-15 Nisan 2012, Antalya
158. Heijntink RA,Janssen HL, Hop WC et al. Interferon-alpha therapy in chronic hepatitis B:early monitoring of hepatitis Be antigen may help to decide whether to stop or to prolong therapy. *J Viral Hepat.* 2000;7; 382-386.
159. Kwon HJ, Jang WJ, Lee S. et al. Pretreatment HbeAg level and an early decrease in HbeAg level predict virologic response to entecavir treatment for HbeAg-positive chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, 2012, 19, 41-47
160. Zoutendijk R, Sonneveld M, Reijnders J et al. Relationship between precore/core promoter mutants, HbeAg levels and serological response in HbeAg-positive chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues. 47. EASL Congress, Apr 18-22 2012,Barcelona

161. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
162. Leung N, Peng CY, Sollano J et al. Entecavir results in higher HBV-DNA reduction vs. adefovir in chronically infected HBeAg + antiviral naïve adults: 48 wk results: EARLY study (abstract) *J Hepatol* 2007; 46:24.
163. Koruk S, Duygu F, Çalışır C ve ark. Bir üniversite hastanesinin Entekavir deneyimi: 3 yıllık sonuçlar. X.Viral Hepatit Kongresi, 1-4 Nisan 2010, Antalya.
164. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354: 1011-20.
165. Colono RJ, Rose R, Buldick JC et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(6): 1656-65.
166. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55.
167. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M et al. Tenofovir monotherapy for naïve patients with chronic hepatitis B: A multicenter european study in clinical practice in 302 patients followed for 30 treatment. 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 18-22 april 2012, Barcelona
168. Lam YF, Yuen MF, Seto WK, Lai CL. Current Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety. *Curr Hepat Rep*. 2011 Dec;10(4):235-243.
169. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *Antimicrob Chemother*. 2011 Dec;66(12):2715-25.