

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NAİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN 6.AYINDA HBV DNA
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Galip Muzaffer ÖZDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN

MALATYA 2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NAİF KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN 6.AYINDA HBV DNA
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Galip Muzaffer ÖZDEMİR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatitler	3
2.2. Kronik Hepatit B	5
2.3. HBV Antijen ve Antikorları	8
2.3.1. HBsAg	8
2.3.2. AntiHBs	8
2.3.3. HBcAg	9
2.3.4. AntiHBc	9
2.3.5. HBeAg	9
2.3.6. AntiHBe	9
2.4. Epidemiyoloji	10
2.5. Patoloji	14
2.6. Klinik Özellikler	17
2.7. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları	20

2.8. Tanı	22
2.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri	22
2.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri	23
2.8.3. Patolojik Tanı	24
2.9. Laboratuvar	26
2.10. Tedavi	26
2.10.1. Kronik Hepatit B Tedavisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
4.1. ALT Sonuçları	36
4.2. AST Sonuçları	37
4.3. HBsAg, Anti-HBs, HBeAg ve AntiHBe Sonuçları	37
4.4. HBV DNA Sonuçları	38
4.5. Lamivudin Tedavisi Alan Hastaların 3. ve 6. Ay Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. ÖZET	47
8. SUMMARY	49
9. KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : HBV genel yapısı

Şekil 2 : Başlangıç, 3 ve 6. aylardaki ALT oranları

Şekil 3 : Başlangıç, 3, 6. aylardaki AST oranları

Şekil 4 : Başlangıç, 3.ay ve 6.ay DNA ortalama grafiği

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1** : Hepatit virüslerinin genel özellikleri
- Tablo 2** : Viral Hepatit B göstergeleri ve önemleri³⁴
- Tablo 3** : Kronik Hepatit B'nin önerilen tedavisi
- Tablo 4** : Tedavi öncesi ,3.ay ve 6.ay AST,ALT, ve DNA oranları
- Tablo 5** : Tedavinin 12.hafta ve 24.hafta cevap oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
IFN-α	: İnterferon alfa
AST	: Alanin aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
KC	: Karaciğer
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
KHB	: Kronik Hepatit B
FİB	: Fibrozis
ALP	: Alkalen fosfataz
IU	: İnternational unite
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
ELİSA	: Enzyme- Linked immunuassay
ANA	: Anti nükleer antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ASMA	: Anti düz kas antikor
ETV	: Entekavir
ADF	: Adefovir
LMV	: Lamuvidin
FTC	: Emtrisitabin
PLT	: Platelet
ELİZA	: Enzyme- Linked immunuassay
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HbcAg	: Hepatit B kor antijeni
HbeAg	: Hepatit B e antijeni
YMDD	: Tyrosinemethionine- aspartate-aspartate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü ile karşılaşmış olup seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş ya da infekte); 400 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30'unun HBV varyantları ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5 (%0.1-20)'i inaktif taşıyıcıdır.

İnaktif taşıyıcılar, çoğu kez HBV'ye bağlı herhangi bir rahatsızlık geliştirmeden normal yaşamlarını sürerken, çok az kısım hasta kronik hepatit B'ye dönüşebilmekte; az bir oranda da HbsAg temizlenmektedir (%2/yıl) (1).

Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2,3). Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak Karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (4).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır: İmmun modölatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları) ve viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (5).

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA' ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından

nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs-spesifik polimerazlar ile etkileşir. Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir (5).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran, daha önce tedavi almamış 40 kronik hepatit B hastasında lamivudin tedavisinin 3. ve 6. ayında HBV DNA düzeyleri retrospektif incelenerek primer cevapsızlık ve 24 haftalık tedavi sonrası virolojik cevap oranlarının saptanmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatitler

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (6). Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir. Etiyolojide rol alan viral veya otoimmün ajanlar gibi faktörlerin belirlenemediği 1968 yılından sonraki dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak “kronik hepatit” adı altında toplanmıştır. Morfolojik özelliklerine göre, kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında sınıflandırılmıştır. 1994 yılından sonra kronik hepatit etyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etyolojilerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır.

Etiyolojik sınıflamaya göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Viral (HBV, HDV, HCV ve kombine virüs) kronik hepatit,
2. Otoimmün kronik hepatit,
3. İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatit,
4. Kriptojenik nedenlerle oluşan kronik hepatit.

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile on planda yer alırlar (6). İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler RNA virüsü iken içlerinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir

enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfüzyonu ile geçen tiplerde (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan siroz ile giden hızlı gidişli progressif kronik karaciğer hastalıklarına hatta hepatoselüler karsinomaya (HCC) neden olabilir (7).

Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (8).

Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri.

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? FekalOral?
İnkübasyon Süresi	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
Klinik	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süper inf.da sıklıkla	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta%5 Yetişkin%30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf=%80 Süperinf<%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf<%1 Süperinf>%5	%0.5-4 Gebede%15-	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Antikor	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
Laboratuvar tanısı	Anti-HAV IgG	HbsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV	Anti-HEV Ig M	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

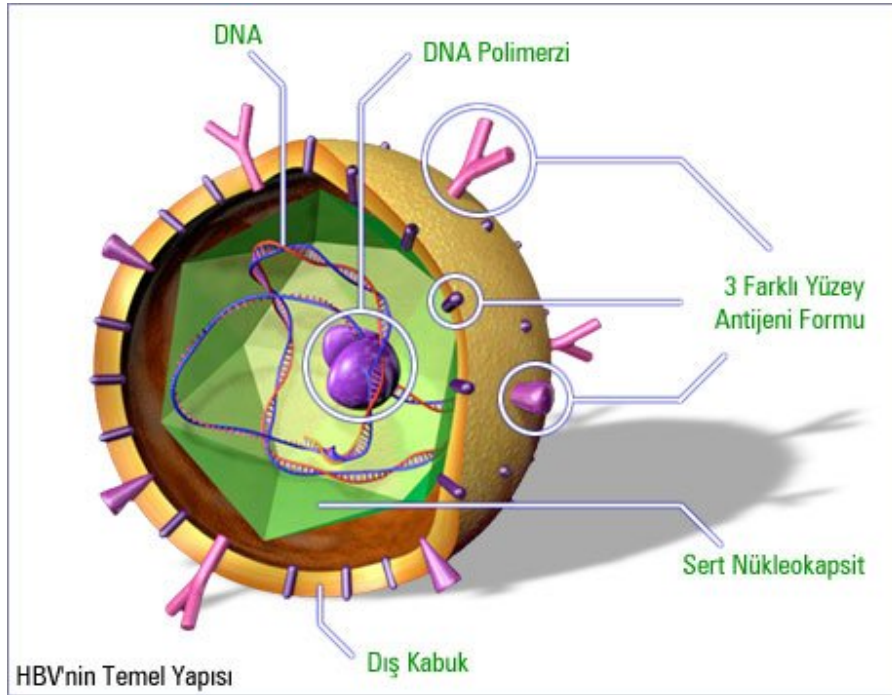
2.2. Kronik Hepatit B

Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (9). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1.289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, bir kaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (10). HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ"dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (11,12). Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (13).

HBV Özellikleri

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (14) (Şekil 1.1). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (15).



Şekil 1: HBV'nin temel yapısı

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. Zarflı bir virüs

olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (16). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (17). HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

1. S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan genidir.

2. C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan “hepatitis B core antigen (HBcAg)”ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden “hepatitis B e antigen (HBeAg)”i kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

3. P geni: P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.

4. X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. HBV'nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur.

Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D'dir (4).

2.3. HBV Antijen ve Antikorları

2.3.1. HBsAg

HBsAg, HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw,adr,ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1,w2,w3,w4 alt tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinanı ön plandadır (18). Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (19).

2.3.2. AntiHBs

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır (18). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (19). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir. Ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (20). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (18).

2.3.3. HBcAg

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (20). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (18).

2.3.4. AntiHBc

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır (21). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (20).

2.3.5. HBeAg

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (19). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (20). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (22). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (20).

2.3.6. AntiHBe

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (18).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enküasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (19).

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metoddur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (18).

2.4. Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (23,24). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

1. Düşük endemisite bölgeleri; Toplumdaki HBsAg pozitifliği %2'nin altında olan Amerika Birleşik Devletleri, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri ve Avustralya'da hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20'den azdır. Genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon özellikle erişkin çağda kazanılmaktadır.

2. Orta endemisite bölgeleri; Türkiye'nin dahil olduğu Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ile Orta Asya ülkelerinin dahil olduğu bu grupta HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %20-60 arasında değişmektedir. Horizontal yolla bulaşma özellikle çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde olmaktadır.

3. Yüksek endemisite bölgeleri; HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (25,26).

HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindendir. Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin bu virüs ile temas etmiş olduğu ve bunların 400-500 milyonunun HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (27). Hepatit B virüsünün bilinen karsinogenler arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer aldığı ve HBV enfeksiyonu sonucu oluşan akut ve kronik hepatit, siroz ve kanser gibi nedenlerle her yıl 1 milyona yakın insanın hayatını kaybettiği bildirilmektedir (28).

Türkiye'de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal popülasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile, bölgeden bölgeye değişmek üzere, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (29). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (30).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virusun dört ana bulaşma paterni vardır: Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana

bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (31).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (31).

1. Perkütan (parenteral) bulaşma: En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (32).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (31).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de 10^8 - 10^{10} viryon, anti-HBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de 10^1 - 10^7 viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 10^3 kez daha azdır. Diğer

salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (31).

2. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların esleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluşturlar (33).

3. Perinatal bulaşma: HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (34). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (18). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (35).

4. Horizontal bulaşma: Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır (31,35). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (36). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (37). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (38). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde

kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (37)

2.5. Patoloji

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazı, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organdır. Çok çeşitli hücrelere sahip olmakla beraber fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü, birbirleri ile yakından ilişkili hücrelerdir. Embriyonik hayatta ortak bir progenitörden orijin aldığı düşünülen bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı progenitör hücrenin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal tract bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin proliferasyonları uyarıldığında önce oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir.

Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogenez tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir.

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferere olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilendiğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış birçok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (20).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

1.İmmüntolerans dönemi: Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır, replikasyon sürer. Karaciğer inflamasyonu minimaldir ve siroza progresyon nadirdir. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken,

çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum 10 yıllarca sürebilmektedir. Bariz bir belirti ve bulgu olmayan hastanın alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri de nomaldir (4).

2. İmmünlirens dönemi: Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (4). Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg + karaciğer sirozları) (39,40).

3. İnaktif dönem: İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV-DNA (–) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti-HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (39,40).

4. Reaktivasyon dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV-DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde

olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (39,40).

2.6. Klinik Özellikler

Hepatit B virüs enfeksiyonu akut veya kronik hepatit olarak iki ana formda klinik bulgulara sebep olur.

Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları: Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastada sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi ya da hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas anamnezde araştırıldığında pozitif veri elde edilirse, akut viral hepatit araştırılmalıdır. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların %50 sinde sarılık görülür. Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve üritikeryal veya makulopapüler raş, artraljinin eşlik ettiği bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik

bulgularındandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgulara genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirubini %2,5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5), ve splenomegali (%5) saptanabilir (41,42,43,44,45,46). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (47,48,49,50,51,52). Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV enfeksiyonun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immün saldırısı sonucudur. İmmunolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Direk sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klerenste sağlam immün sistemin rolü çok önemlidir (53, 54,55).

Primer enfeksiyonda HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası kanda belirmeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken enfeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut enfeksiyonda mililitredeki miktarı 10^{10} viriyon civarında oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün

infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hemde horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immun cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve anti HBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasada yıllar boyu saptanabilir (41-43). Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (56).

Akut hepatit B kliniğinde görülebilen uzamış klinik seyirde, hafif semptomlar, anormal fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren hastalık süresi, 3-4 aydan 12 aya kadar sürebilir. Prognozu açısından klasik seyirden farklı olmamakla birlikte, uzamış akut hepatit B'yi kronik hepatit B'den ayırmakta sorun yaşamak olasıdır. Uzamış klinik seyir olağan seyir olabileceği gibi, hepatit D virüsü ile koinfeksiyon veya kronikleşme hatırdta tutulmalıdır.

Akut hepatit B infeksiyonunu seyrinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (57,58). Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (59). Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkter başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil,

dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flaping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (8).

2.7. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemidir. Akut enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Bu durumda viral replikasyon karaciğerde devam eder ve hem karaciğer, hem de kanda titresi değişmekle birlikte viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda infelte anneden yenidoğana perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal enfeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde enfeksiyon kazanıldığında, %95 civarında kronikleşme görülürken, neonatal periyod sonrası ilk 6 yaş içerisinde bu oran %30 civarındadır. İmmun tolerans dönemi olarak da adlandırılan bu dönemde virüsle infekte hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşmadığından virüs yüksek miktarda çoğalmakta ancak, hepatositlerde hasar oluşmadığından transaminaz yüksekliği saptanmamaktadır. Bu hastalarda HBeAg pozitif olarak saptanır ve serokonversiyon olasılığı da çok düşüktür. HBeAg pozitif kronik hepatit olarak adlandırılır. HBV enfeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemisite gösteren alanlarda enfeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV enfeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV enfeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik enfeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immün cevabının gelişimi ile ilgilidir. Bu olguların bir kısmında virüsün prekor bölgesindeki mutasyon nedeni ile HBeAg

yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo ‘inaktif HBsAg taşıyıcılığı’ olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (60,61).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (62). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (63,64).

Görülebilir diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (42, 43,58).

Kronik viral hepatit B’li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20’sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20’sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1- 10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birliktedir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1- 2 civarındadır (41, 42, 65,66).

2.8. Tanı

2.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1- 12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immükomplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. Anti- HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyuluculuğu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle Anti-HBs antikorları saptanmamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür(67, 60,68).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe nispeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolarla karşılaşılabilir. HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır(60,68).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyrederek. Anti-HBc IgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (67, 60,68).

Tablo 2.Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

Gösterge	Tanımı	Yaygın terminoloji	Pozitif testin anlamı
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni	Yüzey antijeni	HBV enfeksiyonu (akut veya kronik olup olmadığının anlaşılması için ek testlere ihtiyaç vardır).
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor	Yüzey antikor	HBV'ye karşı bağışıklık
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor	Kor antikor	Doğal enfeksiyon (akut, düzelmiş veya kronik); aşılamadan sonra görülmez.
Anti-HBcIgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM sınıfı antikor	Kor IgM	Mevcut veya yenilerde enfeksiyon (6 ay içinde), HBsAg olmaksızın Anti-HBcIgM varlığı pencere dönemi.

2.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef

amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki, HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (60,68).

2.8.3. Patolojik Tanı

Histolojik olarak Kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (69). Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir. Etiyolojide rol alan faktörlerin belirlenemediği dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobuler hepatit, kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında değerlendirilmiştir (70,71).

Morfolojik sınıflama, temelde, günümüzde genellikle interface aktivitesi olarak tanımlanan, sınırlayıcı membran (portal alan ile parankim arasındaki hayali membran) parçalanmasının varlığına dayanmaktadır(71, 72, 73). Daha sonraki yıllarda kronik hepatit etiyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş. Ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etiyolojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (71).

Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyolojisini, hastalığın aktivitesini belirten derecelemeyi ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemeye çalışmaktır (74)

İlk defa 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorelama sistemi oluşturmuşlardır. Bu skorelama günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir. Orijinal Knodell sınıflamasının yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmış ve yaygın kullanılmıştır. Scheuer, METAVİR, Ihsak sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır.

Kronik viral hepatitlerde görülen temel lezyonlar:

a)Portal inflamasyon: Portal alanların tümü veya bazıları etkilenebilir. Akut hepatit olgularına göre daha yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Çoğunluğu CD4+ hepler T lenfositler oluşturmaktadır. Arada plazma hücreleri mevcuttur(75).

b)İnterface hepatitis: Portal iltihap ile birlikte ve portal mesafelerin bağ dokusunun sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya grup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterface hepatit sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı(apoptosis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir (76). İnterface hepatitis hafif, orta ve şiddetli derecede olabilir. Çoğunluğu CD8+ supresor T lenfositler oluşturmaktadır (75).

c)Lobuler hepatit ve konfluent nekroz: Çok sayıda farklı alanda, özellikle santral vene yakın yerleşim gösteren ve fokal nekrozdan daha çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Konfluent nekrozlar portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme(bridging) nekrozları geliştirir (70, 71).

d)Fibrozis: Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra perivenüler ve periselüller bağ doku artışı da olabilmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral ve doğru uzanarak devamlı kalabilir (70).

2.9. Laboratuvar

Akut hepatit B’de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (10,54). Total serum bilirubini genellikle 10- 14 gün yüksektir ve çoğu hastada % 10 mg’ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml’nin üzerindedir ve ALT, genelde aspartat aminotransferaz (AST)’ dan daha fazla yüksektir (10,54,79). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (10,54). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (78,77).

Kronik hepatit B’de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddetde < 100 IU, orta şiddetde 100- 400 IU, ağır şiddetde > 400 IU olarak kullanılmaktadır (80,79).(zahide tez)

2.10. Tedavi

2.10.1. Kronik Hepatit B Tedavisi

Kronik HBV infeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının

sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmun modulatorler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleosid ve nükleotid analogları)

Anti-HBV tedavilere farklı tip yanıtlar tanımlanmıştır. Virolojik yanıt diyebilmek için HBV DNA < 10^{3-4} olmalı; tedavinin en geç 12. haftasında, viral yükte bazale göre en az 1 log₁₀ kopya/ml azalma sağlanmalıdır. ALT normalleşmesi biyoşimik yanıt; inflamatuvar aktivite ve/veya fibrosis göstergelerinin gerilemesi histolojik yanıt olarak isimlendirilmektedir.

HBeAg pozitif hastalıkta, anti-HBe serokonversiyonu için, öncesinde viral yükün azalmış olması şarttır. Bağışıklık sisteminin kontrolünü gerektiren bu hadise, viral yanıtın kalıcılığı olasılığını arttırır; karaciğer hastalığının progresyon riskini azaltır. Anti-HBe pozitif hastalıkta ise bağışıklık sisteminin kontrolünü yansıtan böyle bir gösterge halihazırda bilinmemektedir.

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlarla yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs-spesifik polimerazlarla etkileşir. Her bir nükleozid analogu kendisine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile- etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir.

Hepatit B tedavisinde ilk denen DNA polimeraz inhibitörleri adenin arabinosid (Ara-A) ve aköz monofosfat türevi (Ara-AMP) dir. Her ikisi de sınırlı etkileri ve nöromusküler toksisiteleri sebebi ile tedavide kendilerine uzun süreli yer bulamamışlardır.

Gerek asiklovir, gerekse de daha iyi emilen prodrogu 6-deoksiasiklovir, HBV'ye etkili değildir. Gansiklovir ve PO verilebilen famsiklovir ise minimal etkilidir.

Dideoksinükleozidler (DDI vs.) ördek hepatit B virüsüne etkili oldukları halde insanda etkili değildir.

Ribavirin, HBV replikasyonun zayıf bir inhibitörüdür.

Timidin analogu, florillenmiş urasil-fialuridin- (FIAU), HBV'ye etkili olduğu halde, 1 aydan uzun süreli tedavide lethal toksik etkiye sahiptir.

Lamivudin

Sitozin analogudur.(81,82) Monofosfat formunu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. HBV DNA titresini 4.4 log₁₀ azaltır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azlamaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz PO 100 mg/gün'dür. Pediyatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir.

HBeAg pozitif hastalarda Anti-HBe serokonversiyonu; 3.ayda %10-15; 12.ayda %15-20; 18.ayda %20; 36.ayda :%40'dır. Serokonversiyon, hastaların 2/3'ünde kalıcıdır; bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde HBsAg'de negatifleşebilir.

HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde HBV DNA ve ALT yanıtı, HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. M204V veya M204I mutasyonları, C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L,L180M) ile bir arada olabilir. YMDD variantların oranı 1.yılda %15-25, 2.yılda %35-40, iken, 4.yılda %70'e erişir. YMDD

variantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile bir aradadır. Dolayısı ile, tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60'a kadar geriler.(82,83)

Lamivudin şu ana kadar, en emniyetli nükleozid analogu olmasına karşılık, yanıt kaybı ve histolojik progresyonla neticelenen direnç gelişimi en önemli sorundur. Lamivudin dirençli mutantlar adefovir ve tenofovire duyarlıdır. Entakavire ise duyarlılık azlamakla birlikte devam eder. Lamivudin direnci entekavire direnç gelişimini de kolaylaştırır.

Lamivudin veya formül içeriğinde yer alan maddelere aşırı duyarlılık durumlarında kontraendikedir.

Adefovir dipivoksil

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid)'dür. Adenosin monofosfatın fosfanat nükleotid analogu olan adefovirin, PO etkili prodrogudur. Bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevirilir. Yarılanma süresi 7,5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu ile (%45'i 24 saat içerisinde aktif metabolit olarak).

HBV DNA titresini 3-4 log₁₀ azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimaldir. Lamivudin ve entecavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2/ 2 yıl). Direnç gelişiminden sorumlu N236T ve A181V olmak üzere 2 mutasyon tanımlanmıştır.

Erişkin dozu 10 mg:/gün'dür. Alınış şekli aç-tok fark etmez. Pediyatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi<50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetersizliğinde doz modifiye edilmelidir.

Entekavir

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid), siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log₁₀ azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile enfeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0.5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir ve AUC %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solüsyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Cl_{cr}<50 ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Tenofovir İsoproksil Fumarat

HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil- HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmüş üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6.6 log₁₀ azaltır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproksil 'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Cl_{cr}<50 ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Emtrisitabin (FTC)

Sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini 3 log₁₀ azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. HBV DNA kaybı, HBeAg serokonversiyon oranları, histolojik düzelme ve YMDD mutasyon gelişme hızı açısından lamivudinden farklı bulunmamıştır. Dolayısı ile kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Kombinasyon tedavisi olarak ise araştırmalar devam etmektedir.

Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil)

Selektif HBV inhibitörü pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir.

Val-d-sitozin (LdC), L-deoksitimidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin

Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. b-L nükleozidler içerisinde yer alırlar. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT...) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkinlikleri yoktur. Ancak telbivudin 600mg/gün dozda lamivudinden daha etkili olabilir.

Valtorsitabin, LdC'nin PO iyi emilen prodrogudur. Optimum dozu 900 mg/gündür. Çalışmalar devam etmektedir.

Alamifovir

Alamifovir, en az 3 metaboliti anti-HBV etkili nükleotid prodrogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir.

Pradefovir, remofovir

Pradefovir, hepatosit içerisinde P4503A4 tarafından parçalanan, PMEAs (adefovir dipivoksilin aktif metaboliti) prodrogudur. Amaç, aktif maddeyi karaciğerde konsantre ederek, adefovirin etkinliğini arttırmak, yan etkilerini azaltmaktadır. İlk çalışmalar bu amaca erişilebileceğini desteklemektedir.

LB80380

LB80380 (ANA380) lamivudin dirençli suşlara da etkili guanozin fosfat analogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 3. Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi (82).

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000IU/mL	$\leq 2 \times \text{NÜS}$ (normalin üst sınırı)	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.
+	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	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 IFN α /peg IFN α , lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HBeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFN α için 16 hafta,peg IFN α için 48 hafta, lamivudin, adefovir ,entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFN α 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN α değiştirilebilir.
-	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	Başlangıç tedavisi için IFN α /peg IFN α , lamivudin,adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavi son noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFN α /peg IFN α için 1 yıl, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFN α 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN α değiştirilebilir.
-	>2.000 IU/mL	>2 xNÜS	Karaciğer biyopsisi için değerlendir, biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendir.
-	≤ 2.000 IU/mL	$\leq \text{NÜS}$	İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et.
+/-	Saptanabilir	siroz	Kompense: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavirveya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercihedilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompanse:Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.
+/-	Saptanamaz	siroz	Kompense ise izle. Dekompanse ise karaciğer transplantasyonu için sevk et.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2007 ile 2011 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 40 kronik hepatit B enfeksiyonu olan hasta alındı. Daha önce tedavi almamış olan bu hastalarda Lamivudin tedavisinin 3. ve 6. ayında HBV DNA sonuçlarının ve primer cevapsızlık ile tedavi sonu cevaplarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAg, HBV-DNA, AST, ALT, abdominal ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan 25 (65%) erkek, 15 (35%) kadın olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik aktivite indeksleri ve fibrozis skorları kaydedildi. Daha önce herhangi bir nükleozit veya nükleotit analogu kullanmamış, lamivudin kullanan hastalarda 6. ayda HbeAg pozitifliği, Anti HBeAg pozitifliği, HBsAg pozitifliği, Anti HBs pozitifliği değerlendirildi. Başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki AST, ALT, HBV DNA değerleri kontrol edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Dekompanse sirozlu, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, daha önce organ nakli yapılmış olan, dekompanse kardiovasküler hastalığı olan, kontrolsüz psikiyatrik veya konvülsif hastalıkları olan, hemoglobinopatileri ve hemofilisi kontrol altına alınmamış olan, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.ve 6. ay Tedavi Sonuçlarını Değerlendirme Kriterleri

Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log₁₀ azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç olarak kabul edildi. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması, parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde

olması olarak kabul edildi. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır.

Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden HBV DNA Rotor-Gene 6000 Real-Time PCR cihazı ve Arthus HBVRG-DNA kiti ile çalışılmıştı.

İstatistiksel Analiz

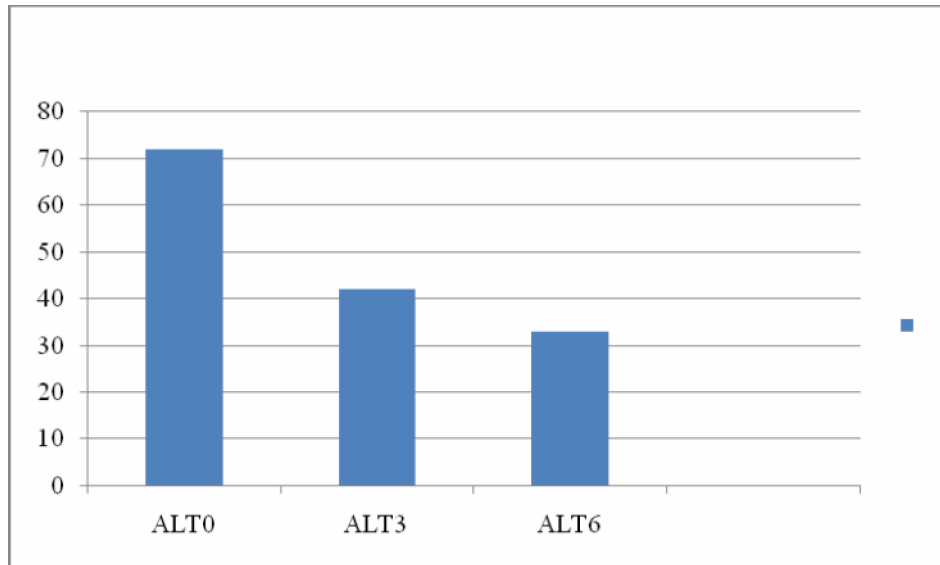
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile sunuldu. Ölçülebilir değişkenlere ait veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Bazı değişkenlerin normal dağılım gösterdiği ($p > 0.05$), bazı değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ($p < 0.05$). Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede parametrik testlerde paired t testi ve parametrik olmayan testlerden wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Lamivudin tedavisi alan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25 'i (65%) erkek, 15' i (35%) kadındı.

4.1. ALT Sonuçları

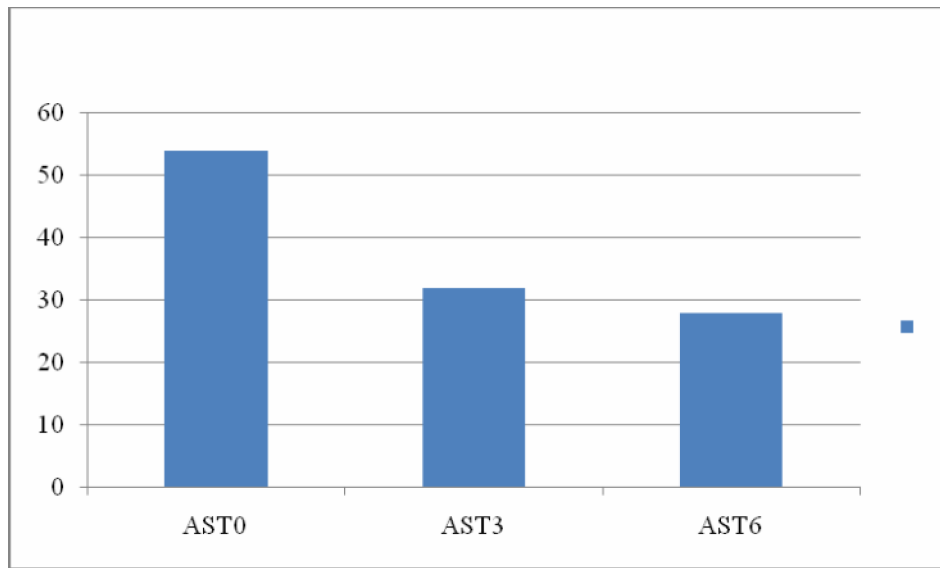
Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi, 3.ay ve 6.ay ALT ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi ALT değerleri ortalaması 72.5 ± 70.56 IU/ml (7-327), 3. ay 42 ± 49.60 IU/ml (11-76), 6. ay 33.5 ± 24.9 IU/ml (12-148) olarak belirlendi. Başlangıç ve 6. ay ALT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$).



Şekil 2: Başlangıç, 3. ve 6. aylarda ortalama ALT düzeyleri. 3. ve 6. ay ALT ortalamaları tedavi öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür.

4.2. AST Sonuçları

Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay AST ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi AST değerleri ortalaması $54,1750 \pm 54,22$ IU/ml (16-281), 3. ay $32,2 \pm 29,5$ IU/ml (9-171), 6. ay $28,28 \pm 21,416$ IU/ml (12-141) belirlendi. Başlangıç ve 6. ay AST değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$).



Şekil 3: Başlangıç, 3. ve 6. aylarda ortalama AST düzeyleri. 3. ve 6. ay AST ortalamaları tedavi öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür.

4.3. HBsAg, Anti-HBs, HBeAg ve AntiHBe Sonuçları

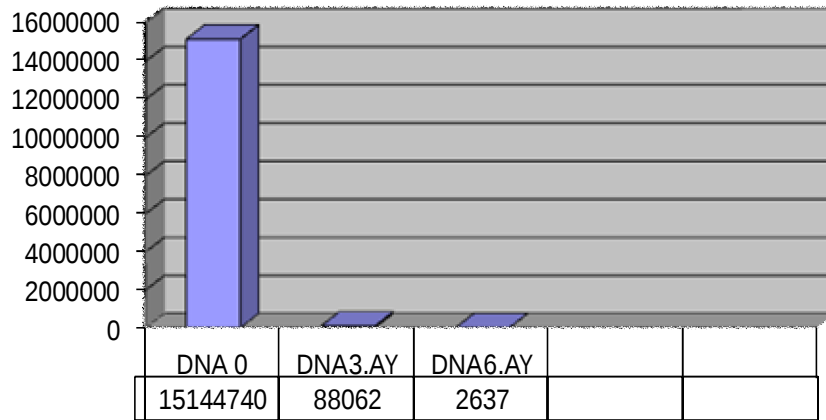
Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında Anti HBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada AntiHBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi. Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Hastaların 36'sının (90%) HBeAg'si negatif,

4'unun HBeAg'si (10%) pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların 6. ay takiplerinde 2 (5%) hastada AntiHBeAg serokonversiyonu izlendi.

4.4. HBV DNA Sonuçları

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın HBV DNA ortalamaları tedavi öncesi 15144740 ± 58206083 kopya/ml (12000-3.620.000), tedavinin 3. ayında 88062 ± 372074 kopya/ml (0-20000470), tedavinin 6. ayında 26375437 ± 117181696 kopya/ml (0-586.000.000) olarak belirlendi. Tedavi öncesi çalışmaya dahil edilen 40 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde $1 \log_{10}$ 'dan daha fazla HBV DNA düşüşü mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 6. ayında 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile 3.ay, tedavi öncesi ile 6.ay ve 3.ay ile 6.ay HBV DNA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).



Şekil4: Başlangıç, 3. ay ve 6. ay HBV DNA ortalamalarının grafiksel görünümü

Tablo 4: Tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay AST, ALT ve DNA ortalamaları

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay
AST (IU/ml)	54,1±54,22	32,2±29,5	28,2±21,4
ALT (IU/ml)	72,5±70,56(7-327)	42±49,60 (11-276)	33,5±24,9 (12-148)
HBV-DNA(kopya/ml)	15.144.740±58.206.083	88062±372074	26.375.437±117.181.696

4.5. Lamivudin Tedavisi Alan Hastaların 3. ve 6. ay Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavinin 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri incelendi. Tedaviye dahil edilen 40 hastanın hepsinde tedavi öncesi DNA değerleri pozitifken tedavinin 3. ayında primer cevapsız hasta saptanmadı. Hepsinde 1 log₁₀'dan daha fazla düşüş mevcuttu. 24. haftada 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Tablo 6: Lamivudin tedavisi alan hastaların 3. ve 6. ay tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

	HBeAg-Negatif olgular (n=36)		HBeAg-Pozitif olgular (n=4)		Toplam (n=40)	
	3.ay	6.ay	3.ay	6.ay	3.ay	6.ay
HBV- DNA Kopya/ml						
0-300	24(%60)	25(%62,5)	2(5%)	3(%7,5)	26(%65)	28(%70)
300-10000	8(%20)	9(%22,5)	1(2,5%)	1(%2,5)	9(%22,5)	10(%25)
10000'in üzerinde	4(%10)	2(%5)	1(2,5%)	-	5(%12,5)	2(%5)

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B virus enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de epidemiyolojik bir problemdir. Dünyada 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (84). İnaktif HBV aşısının kullanımı ile birlikte bu virus ile mücadelede önemli yol alınmıştır. Kronik hepatit B’li kişiler siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma (HCC) riski altındadırlar. HBV enfeksiyonu siroz zemininde veya siroz olmaksızın HCC gelişim riskini artırmaktadır. En yüksek morbidite ve mortalite yeni doğan ve erken çocukluk döneminde enfeksiyonun kazanıldığı durumlarda görülmektedir.

Hastalık, bazı hastalarda görülen sürekli düşük seviyede HBV replikasyonu ile seyreden selim bir enfeksiyondan, siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC’ye yol açan ağır kronik hepatite kadar çok geniş bir yelpazede yer alan davranış göstermektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu HBeAg-negatif veya HBeAg-pozitif (vahşi tip) kronik hepatit şeklinde ortaya çıkabilir. HBeAg-pozitif hastalık erken enfeksiyonu dönemini yansıtırken, HBeAg-negatif hastalığa HBV varyantlarının replikasyonu neden olmaktadır. Bu viruslarda genomun precore ve/veya temel core promotor bölgelerinde nükleotid substitüsyonu vardır ve genelde ileri yaşlarda görülen HBV enfeksiyonunu temsil eder (85). Kronik HBV enfeksiyonun en yaygın formu HBeAg-negatif hastalıktır ve bazen inaktif HBV taşıyıcılığından ayırt etmek güç olabilir. Bizim hastalarımızın büyük bir kısmıda HBeAg-negatif idi.

Kovalan kapalı dairesel DNA’nın infekte hepatositlerin çekirdeğine kalıcı olarak bağlanması nedeni ile HBV enfeksiyonunu eradike etmek mümkün değildir. Hepatit B replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ilerleyici kronik hepatit B riskini azalttığı görüşü birçok tedavi kılavuzun temelini oluşturmaktadır. Bu kılavuzlarda HBV DNA düzeyinin mümkün olan en düşük düzeyde ve PCR ile saptanma sınırının altına düşürülmesi önerilmektedir. Gerçek zamanlı PCR analizleri kullanarak HBV DNA düzeylerinin saptanması tanı, tedavi kararı ve antiviral tedavi sonrası hastaların takip edilmesi için zorunludur. HBeAg-negatif veya HBeAg-pozitif hastalarda tedavinin ideal

sonlanım noktası anti-HBs' ye serokonversiyon veya bu olmadan kalıcı HBsAg kaybıdır. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (78).

Kronik hepatit B tedavisine karar vermede en önemli parametreler serum HBV DNA konsantrasyonu, serum ALT düzeyi ve histolojik derece ve evredir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (60). Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV-DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (60,33). İnterferonlar antiviral, immunomodulator ve antiproliferatif etkiye sahipken, nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler (3-5).

Lamivudin temelde ters transkriptaz aktivitesi inhibitörüdür. Ters transkriptaz enzimi tamamlayıcı DNA sentezi yaparken aslına uygunluk göstermeyebilir. Böylece yüksek oranda hatalı diziler ve cccDNA'lar sentezlenebilir. Bunlar arasından antiviral ilaçlara direnç gelişimini sağlayacak mutasyonları taşıyan varyantlar ortaya çıkar. Viral direnç antiviral ajanlara karşı primer veya sekonder direnç şeklinde ortaya çıkabilir (86). Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log₁₀ azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç varlığını gösterir. Sürekli ilaç alımı esnasında en düşük HBV DNA düzeyinden en az 1 log₁₀ artış olması sekonder direnç veya virolojik kırılma olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonlarını ve ilaç direncinin önlenmesi için antivirallere karşı direnç ve tedavi başarısızlığının erken tanınması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda virolojik cevabın ayrıntılı takibi gerekmektedir. Primer tedavi başarısızlığını dışlamak için 12 hafta sonra ve viral replikasyonun yeterli baskılandığını saptamak için 24. haftada HBV DNA

düzeyi saptanmalıdır. 24. Haftada tedavi yanıtı tam, parsiyel veya yetersiz virolojik cevap olarak sınıflandırılabilir. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması durumudur. Parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olmasıdır. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır. Bizde bu kriterleri göz önüne alarak çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almamış 40 kronik hepatit B hastasında lamivudin tedavisinin 3. ve 6. ayında HBV DNA düzeyleri retrospektif incelenerek primer cevapsızlık ve 24 haftalık tedavi sonrası virolojik cevap oranlarının saptanmasını amaçladık.

Yapmış olduğumuz çalışmada lamivudin monoterapisinin 12. haftasında hastaların tümünde HBV DNA düzeyinde 1 log10dan fazla düşme saptandı ve primer dirençli hasta yoktu. 24. haftada saptanan serum HBV DNA düzeylerine göre ise hastaların %70'inde tam cevap, %25'inde parsiyel cevap, %5'inde ise yetersiz cevap gözlemlendi. Bu oranlar literatür incelenerek Türkiye ve dünyada yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Bahadır Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBeAg-negatif 39 hastada virolojik nüks kümülatif olasılıkları 6. ayda %75,6, 12. ayda %79,1 ve 36. ayda %89,6 bulunmuş olup literatürdeki benzer çalışmalardan yüksektir. Bu çalışmada HBeAg negatif kronik Hepatit B infeksiyonunda lamivudin tedavisi sonrası uzun süreli remisyon oranının az olduğu ve önceden lamivudin kullanımı varlığının virolojik nüks oranlarını artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu yüksek nüks oranlarının önceden lamivudin ve interferon kombinasyon tedavisi alan olgularında çalışmaya alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (87). Literatürde bu bulguyla uyumlu olarak HBeAg negatif 139 olgudan 1/3'üne placebo ve 2/3'üne lamivudin verilen bir çalışmada tedavi sonu 6. ayda lamivudin grubunun %10'unda ve placebo grubunun %2'sinde HBV DNA negatifliği olduğu ve iki grubun bu açıdan istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür (88). Başka bir çalışmada ise lamivudin tedavisine yanıtı 37 olgu değerlendirilmiş ve bunlarda 6. ay, 12. ay ve 18. ayda virolojik relaps kümülatif olasılıkları sırasıyla %30,

%50 ve %50; klinik relaps (virolojik ve biyokimyasal relaps) kümülatif olasılıkları ise %12, %18 ve %30 bulunmuştur (89).

Muharrem Doğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ilk defa lamivudin kullanan KHB 'li hastalarda direnci saptarken; hastaların tedavilerinin 3., 6., 9., 12., 15., 18., 24., 30., 36., 42. ve 48. aylarındaki tedavi yanıtları ile YMDD mutasyon analizleri incelenmiştir. Çalışma sonunda lamivudin tedavisi aralıksız olarak devam eden toplam 200 hastaya ulaşılmış ve verileri analiz edilmiştir. Bu 200 hastanın verileri incelendiğinde toplam 20 (%10) hastada direnç geliştiği görülmüştür. Hastaların 49'u HBeAg pozitif, 151'i ise HBeAg negatifti. HBeAg negatif hastalarda tedavinin 3. ayında %0 olan direnç oranı, tedavi süresi arttıkça artarak, tedavinin 12. ayında %2,6, 24. ayında %3,5 ve 36. ayında %33,3 olarak saptanmıştır. Buna karşılık HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 12. ayında direnç oranı %6,2, 24. ayında %28,5 ve 36. ayında %50 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada direnç gelişmesi ile hastaların yaşı, tedavi öncesi beden kitle indeksi, tedavi öncesi serum ALT düzeyleri, tedavi öncesi histolojik aktivite indeksleri ve tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık oluşturan bir ilişki saptanmamıştır. Fakat tedavi süresi ile direnç gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (83).

Hadziyannis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Lamivudun monoterapisi ile HBeAg negatif hastalarda 6. ve 12. ayda PCR yöntemi ile değerlendirilen HBV DNA yanıtı %68 saptanmış 18. ayda %52'ye düşmüştür. 6. ayda biyokimyasal yanıt %88 saptanmıştır, 12. ayda %96 olan biyokimyasal yanıt 18. ayda %68 tespit edilmiştir. HBV DNA yanıtı kaybolan bütün hastalarda YMDD mutasyonu tespit edilmiştir (90). Masayuki Murata ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, uzun dönemde lamivudin alan hastalarda yeni ortaya çıkan YMDD mutasyonları ile karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 1 yılda 61 hastanın analizinde %57,4'de YMDD, YVDD ve YIDD mutasyonlarından biri görülmüştür. 2. yılda %78,7, 3. Yılda %79,6 oranında tespit edilmiştir. %8 hastada hiçbir zaman mutasyon görülmemiştir. YMDD mutasyonlarının %46,4'de virolojik breakthrough gelişmiş ve bu 26 hastanın 20'de hepatit alevlenmesi gelişmiştir. Geriye

kalan 30 hastada virolojik breakthrough veya hepatit alevlenmesi gelişmemiştir (91). Bizim çalışmamızda tedavinin 3. ayında primer direnç saptanmamış ve 6. ayında ise HBV DNA konsantrasyonları incelendiğinde benzer şekilde 12 (%30) hastanın DNA'sının negatifleşmediği tespit edilmiştir.

Man Fung Yuen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada lamivudin tedavisinin 4. haftasındaki HBV DNA düzeyinin 5 yıllık değerlendirmede cevap oranını tahmin etmede yararlı bir parametre olduğu bildirmiştir. Bu çalışmada HBV DNA düzeyi 4. ve 16. haftada sırasıyla 2000 ve 800 IU/ml (4-3.6 log kopya/ml) düzeyinden yüksek olan hastaların ideal cevabulaşma ihtimali %83.8 ve %8.7 bulunmuştur. İdeal cevap HBVDNA < 2000 kopya/ml (400 IU/ml), HbeAg serokonversiyonu, normal ALT seviyesi ve YMDD mutasyonunun olmaması olarak tanımlanmıştır (92). Bu çalışmada HBV DNA düzeyinin tedavi sonuçlarını ve direnci saptama yanında uzun süreli cevabı değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak kronik hepatit B tedavisinde direnç önemli bir sorundur ve uzun dönem lamivudin kullanımı sırasında yüksek oranda direnç gelişmektedir. Lamivudin direnci gelişmesinden sonra meydana gelen kimyasal ve viral kırılma tedavi sırasında istenmeyen olaylara yol açmakta, hastaların kötüleşmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişiminin erken saptanması ve gereken değişimlerin yapılabilmesi için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hepatit B virus (HBV) infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de epidemiyolojik bir problemdir. Dünyada 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (84).

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

Kronik HBV infeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV’nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır.

Bizim yaptığımız çalışmada, naif kronik hepatit B tanısı konulan Lamivudin tedavisi alan 40 hastada 6 ay tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla tedavi öncesi, 3. Ay ve 6.ay AST, ALT ve HBV DNA düzeylerini karşılaştırdık.

Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi , 3.ay ve 6.ay ALT ve AST ortalamaları karşılaştırıldı.Başlangıç ve 6. ay ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$).

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Hastaların 36’inin (90%) HBeAg’si negatif, 4’unun HBeAg’si (10%) pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların 6. ay takiplerinde 2 hastada HbeAg’dan antiHBeAg serokonversiyon izlendi. Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında AntiHBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada AntiHBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi çalışmaya dahil edilen 40 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log₁₀'dan daha fazla düşüş mevcuttu. primer cevapsız hastada saptanmadı. Tedavinin 6. ayında 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Sonuç olarak kronik hepatit B tedavisinde direnç önemli bir sorundur ve uzun dönem lamivudin kullanımı sırasında yüksek oranda direnç gelişmektedir. Lamivudin direnci gelişmesinden sonra meydana gelen kimyasal ve viral kırılma tedavi sırasında istenmeyen olaylara yol açmakta, hastaların kötüleşmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişiminin erken saptanması ve gereken değişimlerin yapılabilmesi için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç

Çalışmamızda Lamivudin kullanan naif kronik hepatit B'li hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Lamivudin kullanan 40 naif kronik hepatit B hastası dahil ettik. Hastalarda ALT, AST ve HBV DNA düzeyini araştırdık. Başlangıç, 3. ve 6. aydaki HBV DNA, ALT ve AST düzeylerini karşılaştırdık.

Bulgular

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log₁₀'dan daha fazla düşüş mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 6. ayında 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı. Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ile tedavinin 6. ay, HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay AST ve ALT ortalamaları karşılaştırıldı. Başlangıç ve 6. ay AST ve ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında AntiHBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada AntiHBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi 4 hastada HBsAg pozitif olan hastaların 6.aydaki takiplerinde 2 hastada AntiHBsAg serokonversiyonu saptandı.

Sonuç

Çalışmamızda tedavinin 6.ay HBV DNA sonuçları değerlendirildiğinde 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap saptandı. Yani çalışmaya dahil edilen hastaların %30’da istenilen düzeyde cevap elde edilemedi.

Sonuç olarak kronik hepatit B tedavisinde direnç önemli bir sorun olması ve uzun dönem lamivudin kullanımı sırasında yüksek oranda direnç gelişmesi nedeniyle, direnç gelişiminin erken saptanması ve gereken değişimlerin yapılabilmesi için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Lamivudin, HBV DNA

8. SUMMARY

Aim

We aimed to study retrospectively, viral suppression rates in patients with in naive chronic hepatitis B infection.

Material and method

We reviewed 40 naive chronic Hepatitis B patinets and compared HBV DNA, ALT and AST levels at 3 and 6 months after the start of lamivudin treatment.

Results

We compared pretreatment, third and sixth month levels of HBV DNA. At third month, HBV DNA level dropped more than 1 log₁₀. There were non unrespondes patient at third month At sixth month 28 patinets insufficiat response.

HBV DNA levels of patinets at sixth month was significantly lower than pretreatment levels(p <0,05). Mean level of AST and ALT of the beginning, third and sixth month were compared.

Sixth month AST and ALT levels were significantly lower then pretreatment levels.

HBsAg and AntiHBsAg status of study patinets was also compared.

All of the patients were negative for AntiHBsAg at the beginning. At sixth mounth 1 patient became AntiHBsAg positive serologically.

HBsAg status of study patients at the beginning and sixth mounths were compared two out of 4 HBeAg positive patinets became serologically anti HBeAG positive at sixth mounth of treatment.

Conclusion

As a result, resistance to the treatment of chronic hepatitis B is a serious problem. High rate of lamivudine resistance develops during long-term use. For this reason, patients should be monitored closely.

Key words: Chronic Hepatitis B, Lamivudine, HBV DNA

9. KAYNAKLAR

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089-94.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-1745.
3. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(1):S125-S129.
4. Biringel S, Tekeli E(2007): Kronik Hepatit B’de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed’ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar(s. 11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
5. Beşışık F. ,Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları , Viral Hepatit 2007,Viral hepatitle savaşım derneği, Sayfa 196.
6. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
7. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison Dc Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Cev. Ed.). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1721.
8. Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1..Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
9. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis Bvirus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12:351-66.
10. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204-31 57.
11. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology,1993: 104:955-63.
12. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.

13. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001; 120: 1828-1853.
14. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998.
15. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
16. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A ve ark. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR based methods. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210: 67-78.
17. Akarca U. S. Hepatit B vir • 52 mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erisim: 22 Aralık 2008.
18. Tabak F. Virüs Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak E (editörler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30.
19. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidy hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206.
20. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 13 th edition. New York:McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478.
21. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanıli hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): s;56-58.
22. Özdener H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): s;1-18.
23. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 1672-1685.
24. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128.

25. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. Ed., Washington DC: ASM Press; 1995: 1035-1044.
26. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlekin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
27. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-3.
28. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) *Viral Hepatit 1994*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
29. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.
30. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). *Viral Hepatit 98*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998; 1-40.
31. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). *Viral Hepatit 2003*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
32. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350-1370.
33. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). *Viral Hepatit 94*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
34. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1998; 19(6): 610-619.
35. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
36. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, 1995; 345: 27-29.
37. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 86-120.

38. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;114:411-412.
39. Sonsuz A. (2007). Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58, 79-90.
40. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations. *Gastroenterology*. 2007;133(3):1031- 5.
41. Gitlin N. Hepatitis B:diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500- 6.
42. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Ankara, Güneş Kitapevi Yayınları, 2002: 16- 23.
43. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118- 29.
44. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4: 829- 35.
45. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529- 45.
46. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS, Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol* 1994;68: 5792-803.
47. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187- 92.
48. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1: 192- 5.
49. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111:479- 83.

50. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663- 76.
51. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990;69: 200- 16.
52. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4.th Edition USA, Churchill- Livingstone; 1995: 1406- 1439.
53. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733- 45.
54. Jung M-C, Diepolder HM Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 641- 50.
55. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092- 3.
56. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection *Tranfusion* 2001;41: 329- 32.
57. Liang TJ, Hasegawa K, Remon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705- 9.
58. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39: 1281- 7.
59. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28: 1390- 7.
60. EASL international consensus conferance on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: 3-25.
61. Chwla Y, Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005;28: 82.
62. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27: 209- 12.

63. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. İmpaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 27- 31.
64. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49: 678- 82.
65. Tsukuma H, Hıyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797- 801.
66. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, DoğanayM(Ed'ler).İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel TıpKitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350- 1367.
67. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(ed'ler). *Viral Hepatit* 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;124- 134.
68. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. *Patology of the liver*, 4th.ed. London, Churchill Livinstone, 2002,pp313- 363.
69. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distiguish hepatic necrosis withregenerative nodules from cirrhosis, *Liver Int* 2007; 27: 681- 6.
70. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31(1):241- 6.
71. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4):598- 607.
72. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007;20: 3- 14.
73. Knodell Rg, Ihsak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activity in asemptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431- 435.

74. Babbista A, Bianchi L, De Groote J, et al. The Diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and Inflammation. *Histopathology*. 1988 Jun; 12(6): 569- 79.
75. Ihsak KG. pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;13: 40- 55.
76. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 123-1170.
77. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303- 335.
78. Keeffe EB, Dieteric 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 and Hepatol* 2008;6(12):135- 1341.
79. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009 doi: 10.1016/j.jhep. 2008. 10. 001.
80. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
81. Chien RN, Yeh CT, Tsai S L, Chu CM, Liaw Y F: Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy, *Hepatology* 2003;38 (5):1267-73.
82. Aydın K. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203-207.
83. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
84. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1733-45.
85. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. *Mol Aspects Med*. 2008 Feb-Apr;29(1-2):72-84.

86. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):254-65.
87. Bahadır Ceylan ve ark.(2007). Kronik hepatit B’ de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
88. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007; 12: 345-353.
89. Fung SK, F Wong, M Hussain, Lok ASF. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 432-438.
90. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1):847-51.
91. Murata M, Furusyo N, et al. Long-term effects of Lamivudine treatment in Japanese chronic hepatitis B patients. *World Gastroenterology* 2011 June 28; 17(24):2945-2952.
92. Man-Fung Yuen, Daniel Yee-Tak Fong, et al. Hepatitis B virüs DNA Levels at week 4 of Lamivudine Treatment Predict the 5-Year Ideal Response. *Hepatology* 2007;46,1695-1703.