

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

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA
NÜKLEOTİD VE NÜKLEOZİD
ANALOGLARIYLA TEDAVİYE YANIT**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özkan ULUTAŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU**

MALATYA - 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATİTLER.....	3
KRONİK HEPATİT B.....	5
Tarihçe.....	5
HBV özellikleri.....	6
HBV antijen ve antikorları.....	8
Epidemiyoloji.....	10
Patoloji.....	13
Klinik özellikler.....	15
Tanı.....	20
Tedavi.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: HBV genel yapısı.....	7
Şekil 2	: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler.....	21
Şekil 3	: Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	31
Şekil 4	: Entekavir ve tenofovir grubundaki hastaların HbeAg pozitifliğine göre dağılımları.....	31
Şekil 5	: Entekavir ve tenofovir grubundaki hastaların Lamivudine direncine göre dağılımları.....	32
Şekil 6	: Entekavir ve tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki ortalama HBVDNA değerleri.....	33
Şekil 7	: Entekavir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBVDNA düzeyleri.....	34
Şekil 8	: Tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBVDNA düzeyleri	34
Şekil 9	: Entekavir tedavisi alan HbeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.....	35
Şekil 10	: Tenofovir tedavisi alan HbeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.....	36
Şekil 11	: Lamivudine direnci olan entekavir veya tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay ortalama HBV DNA düzeyleri.....	37
Şekil 12	: Lamivudine direnci olan entekavir veya tenofovir tedavisi alan hastalarının 1. ay, 3. ay ve 6. aylardaki ortalama HBV DNA düzeyleri grafiği.....	37
Şekil 13	: Altıncı ay sonunda entekavir ve tenofovir gruplarında viral supresyon oranları.....	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	4
Tablo 2	: Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi	28
Tablo 3	: Entekavir ve Tenofovir tedavisi alan hastaların yaş ortalamaları.....	30
Tablo 4	: HbeAg pozitifliği ve lamivudine direnci olan kronik hepatit B hastalarının HBVDNA düzeyleri.....	38

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
ALP	: Alkalen fosfataz
IU	: İnternational ünite
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
ELİSA	: Enzyme- Linked immunuassay
ANA	: Anti nükleer antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ASMA	: Anti düz kas antikoru

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 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 (1,2).

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:

1. İmmun modölatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları).
2. Viral polimeraz inhibitörleri (nükleozid ve nükleotid analogları) (3).

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 (3).

Günümüzde entekavir ve tenofovir isoproksil fumarat kronik hepatit B tedavisinde yaygın olarak kullanılan nükleozid analoglarıdır.

Bizim çalışmamızda hastanemizde takip edilen nükleozid analogları kullanmakta olan kronik hepatit B hastalarında, tedaviye yanıtı değerlendirmeyi amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmalarını da dikkate alarak, nükleozid analoglarıyla tedavinin HBV DNA da ne kadar düşüşe neden olduğu ve bunu ne kadar sürede yaptığını yaygın kullanılan nükleozid analoglarını karşılaştırarak dokümente etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HEPATİTLER

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (4). 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 ön planda yer alırlar (5). 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 (6).

Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (7).

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 ağır	Hafif, hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
Sarılık	Çocukta%5 Yetişkin%3	%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%15-21	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 IgG	Anti-HEV Ig M	HGV RNA	TTV-DNA
Aşı	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

KRONİK HEPATİT B

TARİHÇE

Viral hepatitler insanlık tarihi kadar eskidir. İlk kez Hipokrat tarafından kaydedilen bu hastalık, büyük salgınlara ve kayıplara yol açmıştır (8). Bu salgınların çoğu muhtemelen Hepatit A Virüsü'ne (HAV) bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır. Doğrudan kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmıştır. 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. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profleksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlamış; II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde ciddi sorunlara neden olmuştur (9). Krugman ve arkadaşları 1950'li yılların sonu ile 1960'lı yılların ilk yarısında, New York'taki Willowbroke State School'da eğitim gören özürlü çocuklar üzerinde yürüttüğü çalışmalar sonucunda; epidemiyolojik, klinik ve immünolojik olarak birbirinden tamamen farklı iki ayrı hepatit virüsünün varlığını doğrulamışlardır (9). Blumberg ve arkadaşlarının 1963 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda günümüzde "HBsAg" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni"ni saptamasıyla virüs hepatitleri tarihinde yeni bir dönem başlamıştır. 1973 yılında Feinstone HAV'ı, 1977 yılında Rizzetto Hepatit D Virüsünü (HDV) , 1989 yılında Choo ve arkadaşları HCV'yi , 1991 yılında Tam ve arkadaşları ile 1992 yılında Bradley Hepatit E Virüsü'nü (HEV) bulmuşlardır (10). Simons ve arkadaşları 1995 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahta Hepatit G Virüsü'nün (HGV) varlığını saptamışlardır (11).

HBV ÖZELLİKLERİ

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda infeksiyon oluşturulan tek tür HBV'dur. İnfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahip olan HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelenecek olur ise; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır (12,13,14,15)

a- Yaklaşık 42 nm. (42-47 nm.) çapında, infektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri;

b- Yaklaşık 22 nm. (16-25 nm.) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-infektif, küresel partiküller;

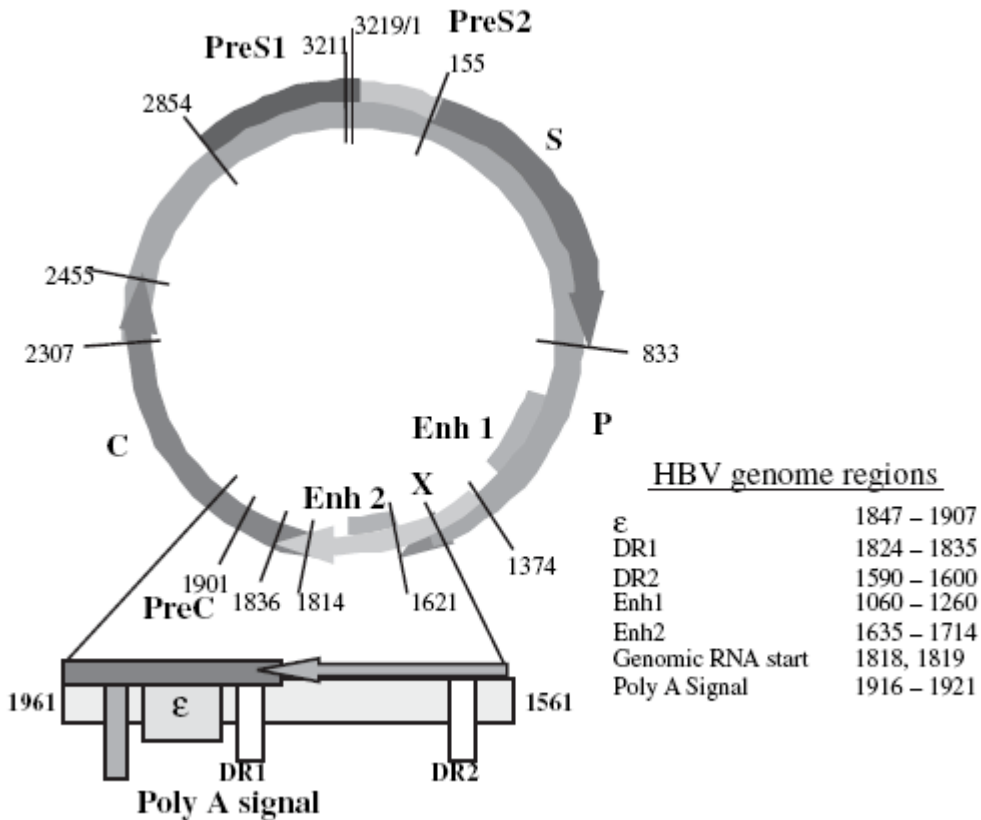
c- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-infektif, tübüler partiküller.

Her üç form da infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. Anti-HBs antikoları ile reaksiyon verirler. Non-infektif formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur (13,15,16).

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 yapıları 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 (18). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virus 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

virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transcriptase sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transcriptase 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 transcriptase enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (17).

HBV'nin genel yapısı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1 : HBV genel yapısı.

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 gendir.

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 antijen (HBeAg)’’i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler 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 gendir.

HBV’nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D’dir (19).

HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI

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 (10). 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 (20).

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 (10). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (20).AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik

hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (21). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (10).

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 (21).İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımında saptanamaz (10).

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 (22). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (21).

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 (20). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (21). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (23). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (21).

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 (10).

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 (20).

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili metoddur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (10).

EPİDEMİYOLOJİ

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 (24,25). 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 (26,27).

HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindedir. Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin bu virüs ile temas etmiş olduğu ve bunların 400-500 milyonunun HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (28). Hepatit B virüsünün bilinen karsinojenler 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 (29).

Türkiye’de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, 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 (30). 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 (31).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV’nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virusun dört ana bulaşma paterni vardır: İnfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (32).

HBV’nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü fekal-oral yolla HBV bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (32).

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 (34).

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 (32).

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 (32).

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 oluştururlar (35).

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 (36). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (37). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin 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 (38).

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 (32,38). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulasmada önemlidir (39). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (40). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (41). 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 (40)

PATOLOJİ

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 proliferasyon 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 proliferasyon olduğunu ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış bir çok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (21).

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 (19).

2. İmmünlirens dönemi: Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (19). 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) (43,45).

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 (43,45).

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 (43,45).

KLİNİK ÖZELLİKLER

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 raslanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. 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 bulgularda 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 (46,47,48,49,50,51). 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 (52,53,54,55,56,57). 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 (58,59,60).

Primer enfeksiyonda hepatit B yüzey antijeni (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 enfeksiyonda T-hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresini hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klerens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden enfeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klerensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir enfeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve anti HBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasada yıllar boyu saptanabilir (46,47,48). Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomunu içerip içermediği tam

olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (61).

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 hatırdadır tutulmalıdır.

Akut hepatit B infeksiyonunu seyirinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (62,63). Ancak fulminan hepatit patogeneğinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (64). Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İktar 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, dalgalılık 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, lökositöz, hemorajiler ortaya çıkabilir (65).

Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları: Kronik hepatit B önemli bir sağlık problemdir. Akut infeksiyon 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 infeksiyonunun kronikleşme olasılığı, etkenin bulaş yoluna göre değişiklik gösterir. Yüksek endemik alanlarda infelte anneden yenidoğana perinatal infeksiyon ve erken çocukluk döneminde HBsAg pozitif aile üyelerine temas sonucu horizontal infeksiyon HBV bulaşındaki ana yolları oluşturur. Yenidoğan ve infant döneminde infeksiyon 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 immun 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 infeksiyonu replikatif ve non replikatif (veya düşük replikatif) faz olmak üzere, virüs-konak ilişkisine dayalı dinamik bir seyire sahiptir. Düşük endemisine gösteren alanlarda infeksiyon primer olarak adolesan ve erişkin çağda, cinsel ilişki veya intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu gibi yollarla kazanılır. Bu şekilde erişkin çağda akut HBV infeksiyonu geçirildiğinde ise, hastaların sadece %3-5 kadarında ve özellikle erkek hastalarda kronik HBV infeksiyonu gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Kronik infeksiyon gelişme oranındaki bu farklar büyük olasılıkla, etkenle karşılaşıldığında konağın immun 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 (66,67).

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 psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (68). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (69,70).

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 infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımında HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (47,50,65).

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 birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (46,47,71,72).

TANI

Serolojik tanı

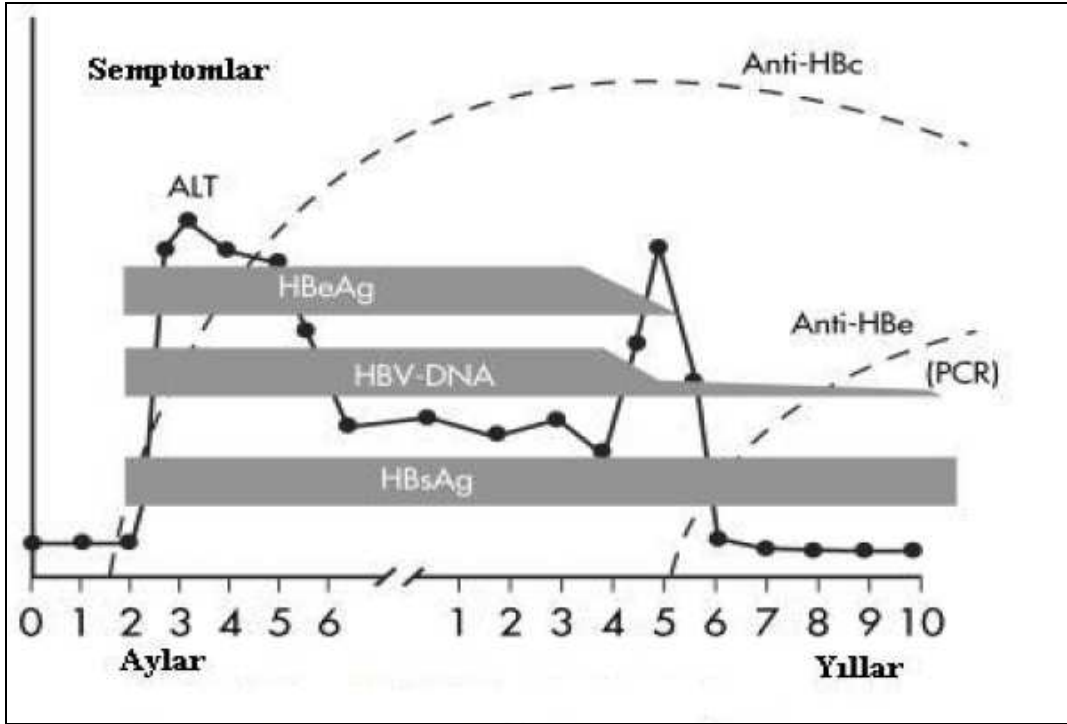
Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (73). Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır (7).

HBV-DNA: HBV-DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV-DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (7,27). HBV-DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede (mutant HBV enfeksiyonları) son derece yararlıdır (27).

Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Patolojik tanı

Kronik viral hepatit tanısı serolojik yöntemler yanında karaciğer biopsisi ile konur. Kronik hepatit tanısı için karaciğer biopsisi çok önemlidir. Çünkü karaciğer incelemesi kronik hepatit varlığı, aktivitesi, karaciğer hasarının yaygınlığı, virüs özelliklerinin, tedavi kriterlerinin tesbiti ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ile komplikasyonlarının saptanması için gereklidir (74).



Şekil 2: Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler (32).

Viral hepatitis, KC'de hücreyi ölüme götürme potansi taşıyan hepatosit hasarı, hepatosit rejenerasyonu, kolestaz ve iltihabı hücre infiltrasyonunun bulunduğu panlobüler bir hastalıktır. Sonuçta, KC dokusunda nekroz ve hasar ile buna karşı gelişen reaktif bir iltihap vardır. Hastalık tablosu ve hasar şiddetini virüs tipi kadar, konak cevabı oluşturur. Bu durumda, bir taraftan nekrozla ölen KC hücrelerinin yerini alacak hepatositler, diğer taraftan Kupffer hücreleri, endotel, safra duktusları ve ayrıca damarlar proliferer olur. Bunların sonucu, hepatosit şişmesi sonucu hepatositlerde boyut, şekil ve boyanma karakterlerinde değişimin yarattığı irregülarite, sinüzoidal, retiküloendotelyal ve iltihabı hücrelerin mobilizasyon, belirginleşme ve katılımının yarattığı lobüler arkitektür karışıklığı ve KC kordon yapısının bozulması ortak, tipik bulgudur (74).

KC'de gelişen nekroz, çeşitli tip ve lokalizasyonlarda tespit edilir. Akut hepatit seyirinde ve prognozunda en önemli yere sahiptir. Farklı birçok tip gösterdiği ve bu tiplerin aynı KC'in farklı kısımlarında ve hatta tek bir biopsi örneğinin farklı alanlarında bulunabildiği gözlenebilir. Buna göre hepatik nekroz, fokal, multifokal, zonal, konfluent olabilecektir (74).

Knodell ve arkadaşları 1981 yılında nekroinflamatuvar ve fibrotik değişiklikleri içine alan bir skorlama tablosu geliştirmiştir. Ancak zaman içinde viral

hepatitislerdeki gelişmeye, lezyonları kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve kronik lobüler hepatit olarak sınırlamanın cevap veremediği ve bu sınıflamadaki tanımlamaların bir hasarın derecelendirilmesi olduğu göz ardı edilerek, temelinde yatan etiyolojinin unutulur hale geldiği görülmüştür (74). Bu histolojik aktivite indeksi (HAI) günümüzde modifiye edilerek kullanılmaya devam etmektedir. Son olarak etiyolojik ajanın da hesaba katıldığı ve kronik hepatit tablosunu grade ve evre şeklindeki skorlamalarında kronik viral hepatitlerde morfolojik değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (27).

Laboratuvar

Akut hepatit B’de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lokosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositöz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (7,57). 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 alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)’dan daha fazla yüksektir (7,57,75). 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 (7,57). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanınının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (7,75).

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 (7,76).

TEDAVİ

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 modulatörler (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 \log_{10} 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 artırır; karaciğer hastalığının progresyon riskini azaltır. Anti-HBe pozitif hastalıkta ise bağışıklık sisteminin kontrolünü yansıtan böyle bir gsterge 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. Monofosfat formu 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 karına 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 kompanse edilebilir 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 düzelmelerin bozulması ile bir aradadır. Dolayısı ile, tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60'a kadar geriler.

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 iledir (%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 infeksiyonda 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 solusyon 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 isoproksil 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 görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini $6.6 \log_{10}$ 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 karına 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 $3 \log_{10}$ 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 prodrugudur. 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. alışmalar 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 alışmalar bu amaca erişilebileceğini desteklemektedir.

LB80380

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

Tablo 2. Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi (85).

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000IU/mL	≤ 2xNÜS (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	≤ NÜS	İzle, HBV-DNA veya ALT yükselirse tedavi et.
+/-	Saptanabilir	siroz	Kompans: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompanse: Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.
+/-	Saptanamaz	siroz	Kompans ise izle. Dekompanse ise karaciğer transplantasyonu için sevk et.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2004 ile 2009 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 63 kronik hepatit B hastasında, sadece nükleotid ve nükleozid analogu ile tedavisi yapılanların, HBV DNA düşüşünün incelenmesidir.

Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı saha önce interferon ya da nükleotid nükleozit analogu kullanmışlardır. Nüks ve yeni tanı hastaların tamamı tek antiviral tedavi almaları şartıyla çalışmaya dahil edilmişlerdir.

HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, Anti-HBc IgM, HBV-DNA, AST, ALT incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve nükleotid nükleozid analoglarından sadece birini kullanan 63 hasta çalışmaya dahil edildi.

Serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobin >12 gr/dl, lökosit sayısı $>3500/mm^3$, nötrofil sayısı $>1500/mm^3$, trombosit sayısı $>100000/mm^3$ olan, otoantikörleri (ANA, AMA, ASMA, ALKM-1) negatif tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

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.

Yeni tanı ya da nüks olan sadece bir nükleozid ya da nükleotid analogu kullanan hastaların lamivudine direnci, HbeAg pozitifliği ve başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. aydaki HBV DNA değerleri bakıldı.

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

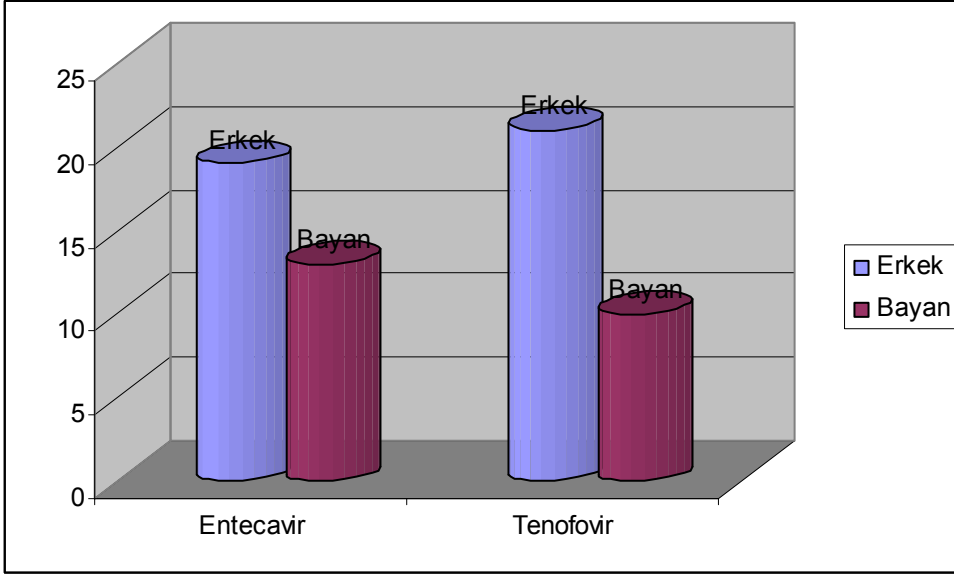
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizler Student T-Test ve Independent T Test ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya nükleotid veya nükleozid analogu kullanan 63 kronik hepatit B hastası dahil edildi. Entekavir tedavisi alan 32 hasta mevcuttu ve bunların 13'ü kadın 19'u erkekti. Kadın hastaların ortalama yaşları $55,92 \pm 10,897$ (33,70) ve erkeklerin yaş ortalamaları $54 \pm 9,434$ (34,72) olarak belirlendi. Tenofovir tedavisi alan 31 hasta mevcuttu ve bu hastaların 10'u kadın 21'i erkekti. Kadın hastaların ortalama yaşları $55,05 \pm 10,679$ (33,70) ve erkeklerin yaş ortalamaları $59 \pm 9,225$ (44,75) olarak belirlendi.

Tablo 3. Entekavir ve Tenofovir tedavisi alan hastaların yaş ortalamaları.

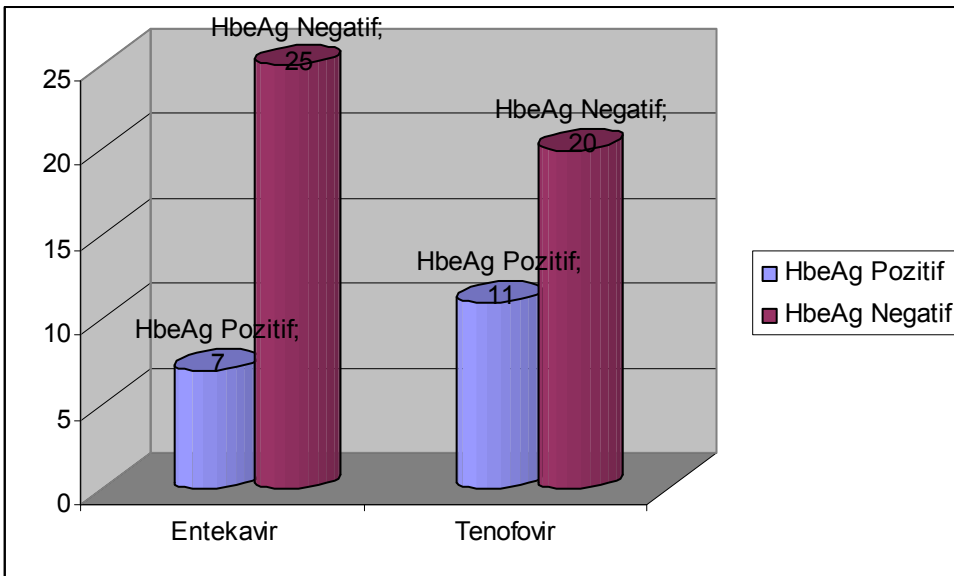
Preparat	Cinsiyet	Olgu sayısı (n)	Ortalama yaş	Minimum	Maksimum	Standart sapma
Entekavir	Kadın	13	55,92	33	70	10,897
	Erkek	19	54,00	34	72	9,434
	Toplam	32	54,78	33	72	9,927
Tenofovir	Kadın	10	55,05	33	70	10,679
	Erkek	21	59,00	44	75	9,225
	Toplam	31	58,22	33	75	9,604



Şekil 3. Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.

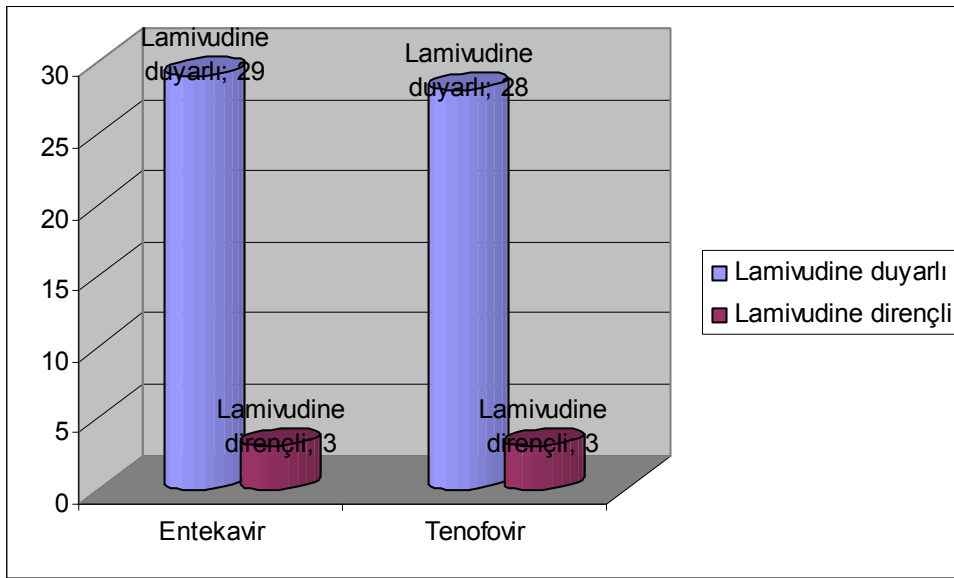
Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastalar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her iki ilaç grubunda da erkekler sayı olarak kadın hastalardan fazlaydı. Entekavir alan erkek ve bayan hastaların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Tenofovir alan erkek ve bayan hastalar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Şekil 4. Entekavir ve tenofovir grubundaki hastaların HbeAg pozitifliğine göre dağılımları.



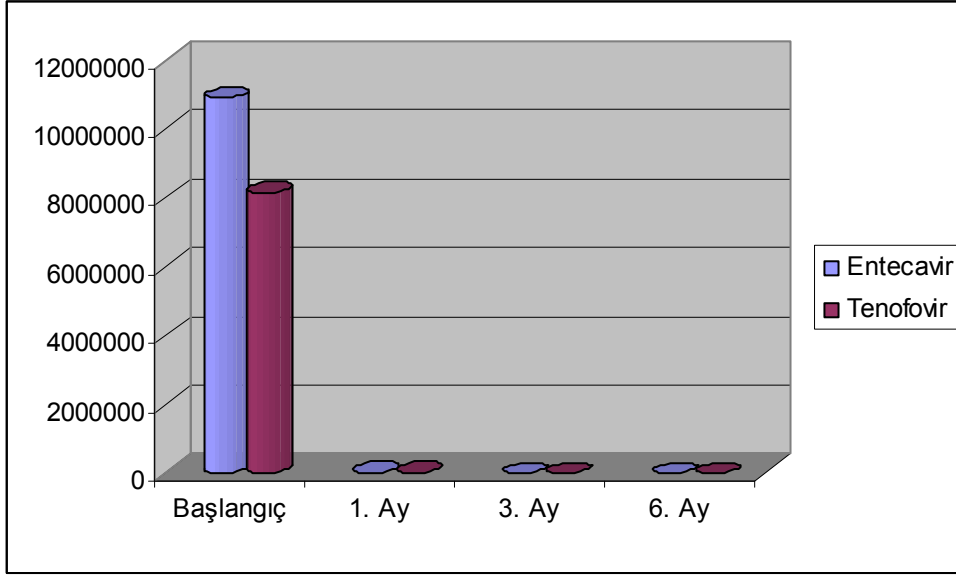
Entekavir tedavisi alan 32 hastanın 7 'sinin (21,8 %) HbeAg'si pozitif, 25'inin (78,2%) HbeAg'si negatifti. Tenofovir alan 31 hastanın 11'inin (35,4%) HbeAg'si pozitif, 20'sinin (64,6%) HbeAg'si negatifti. Toplamda 63 hastanın 18'inin (28,5%) HbeAg'si pozitif, 45 hastanın (71,5%) HbeAg'si negatifti. Tenofovir alan hasta grubunda HbeAg pozitif hasta oranı daha yüksekti.

Şekil 5. Entekavir ve tenofovir grubundaki hastaların Lamivudine direncine göre dağılımları



Entekavir alan 32 hasta ile tenofovir alan 31 hasta lamivudin direnci açısından karşılaştırıldı. Toplamda 63 hastanın 6'sı (9,52%) lamivudine karşı dirençliydi. Entekavir tedavisi alan grupta 3 hasta (9,37%) lamivudine dirençli, tenofovir alan yine 3 hasta (9,67%) lamivudine dirençliydi. İki grup arasında lamivudin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şekil 6. Entekavir ve tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki ortalama HBV DNA değerleri.



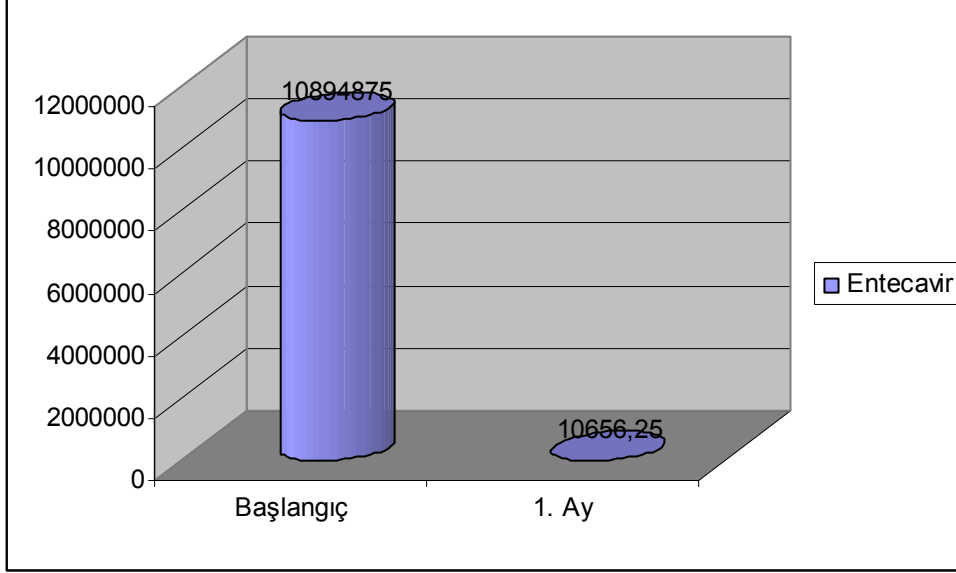
Entekavir tedavisi alan 32 kronik hepatit B hastasının başlangıçtaki ortalama HBV DNA değerleri 10.894.875 kopya/ml idi. Sırasıyla 1. ay, 3. ay, 6. ay değerleri 10.656 kopya/ml, 3164 kopya/ml, 750 kopya/ml şeklindeydi. Tenofovir tedavisi alan 31 kronik hepatit B hastasının başlangıçtaki ortalama HBV DNA değerleri 8.149.225 kopya/ml idi. Sırasıyla 1. ay, 3. ay, 6. ay değerleri 11.922 kopya/ml, 1206 kopya/ml, 387 kopya/ml düzeylerindekiydi. Her iki grupta da 1. ay içerisindeki düşüş çok hızlı olmasına rağmen gruplar arasında 1. ay HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde 1. ay, 3. ay ve 6. aylardaki HBV DNA düzeyleri her iki grupta da benzer oranlarda düşüş göstermiştir. Birinci, 3. ve 6. aylardaki entekavir ve tenofovir gruplarında gözlenen HBV DNA düşüş oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da ilk ay içerisinde $3 \log_{10}$ 'un üzerinde düşüş gözlenmiştir.

Entekavir grubunda tedavi alan 32 hastanın 27'sinin HBV DNA değerleri 1. ay sonunda negatifleşmiştir. Entekavir grubunda birinci ay sonunda HBV DNA'sı negatifleşmeyen 5 hastanın 2'sinde HbeAg pozitifliği, 1'inde ise lamivudine direnci mevcuttu. Birinci ay sonunda HBV DNA'sı negatifleşmeyen hastalardan 2'si altıncı ay sonunda da pozitif seyretmiştir.

Tenofovir grubunda tedavi alan 31 hastanın 25'inin HBV DNA değerleri 1. ay sonunda negatifleşmiştir. Tenofovir grubunda birinci ay sonunda HBV DNA'sı negatifleşmeyen 6 hastanın 4'ünde HbeAg pozitifliği mevcuttu. Birinci ay sonunda

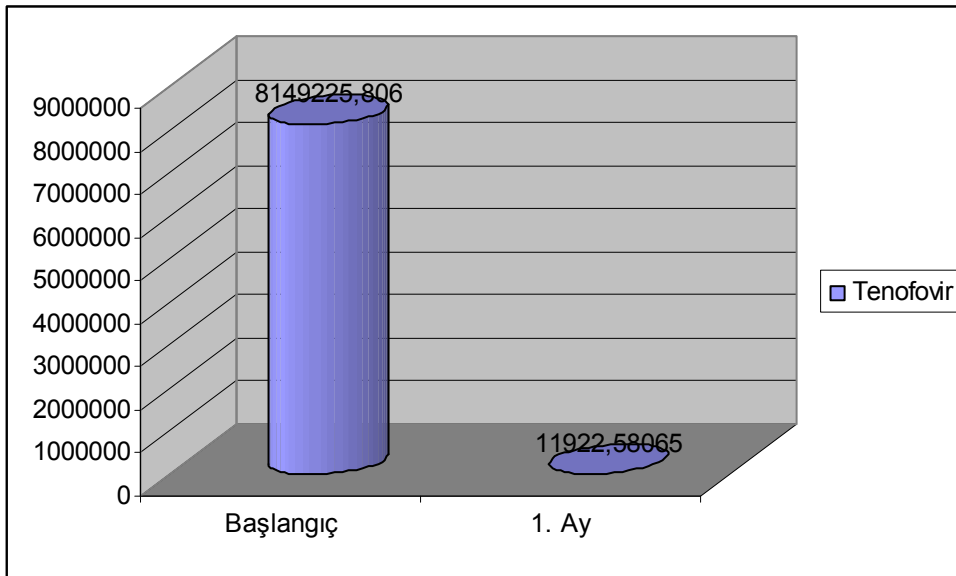
HBV DNA'sı negatifleşmeyen hastalardan 2'si altıncı ay sonunda da pozitif seyretmiştir.

Şekil 7. Entecavir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.



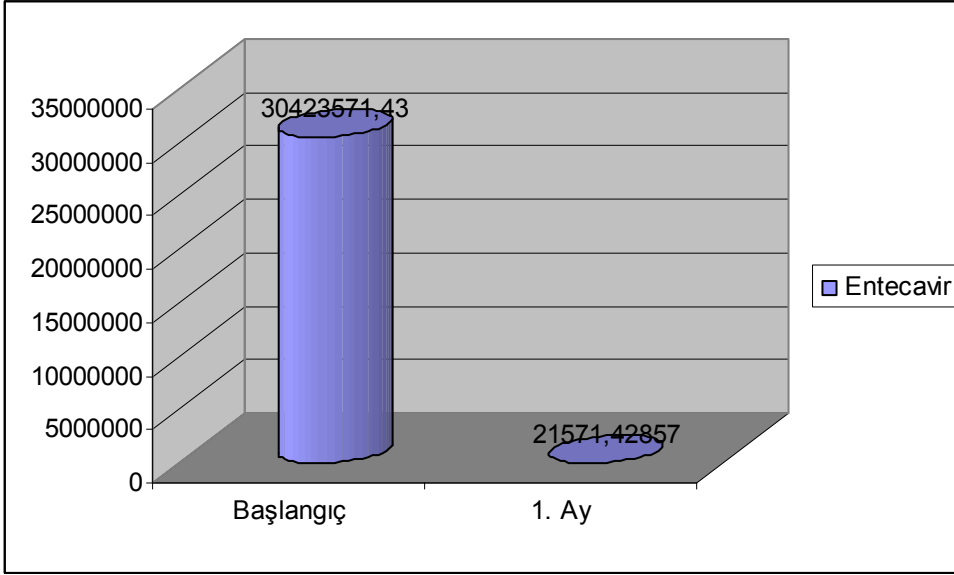
Entecavir tedavisi alan 32 kronik hepatit B hastasının ilk ay içerisindeki HBV DNA düşüşü 3-4 \log_{10} arasında olmuştur. En fazla HBV DNA düşüşü ilk ay içerisinde gözlenmiştir.

Şekil 8. Tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.



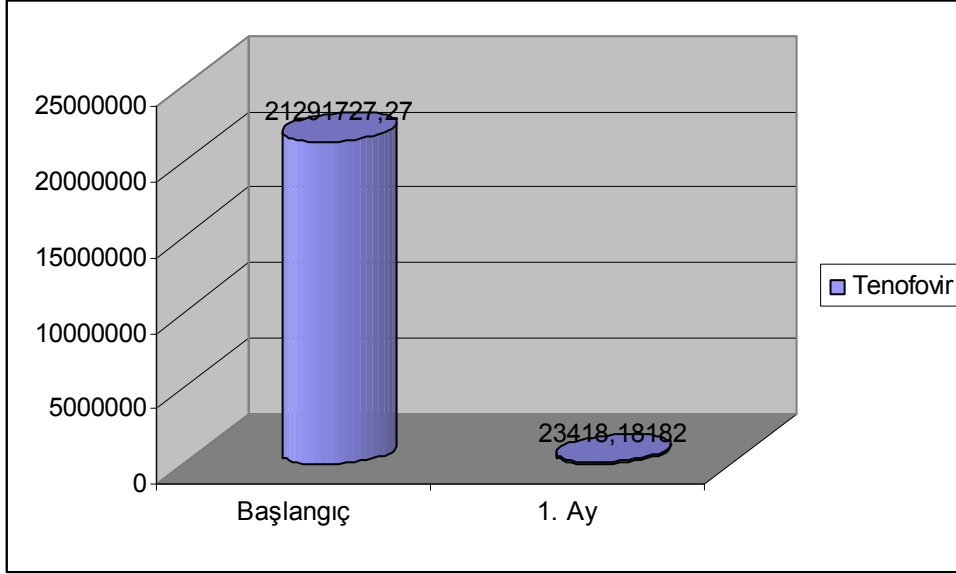
Tenofovir tedavisi alan 31 kronik hepatit B hastasının ilk ay içerisindeki HBV DNA düşüşü 3-4 log₁₀ arasında olmuştur. En fazla HBV DNA düşüşü ilk ay içerisinde gözlenmiştir. Her iki grupta da benzer oranda düşüş gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Şekil 9. Entekavir tedavisi alan HbeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.



Entekavir tedavisi alan 32 kronik hepatit B'li hastanın 7'sinde HbeAg pozitifliği mevcuttu. HbeAg'si pozitif olan 7 kronik hepatit B hastasının başlangıçtaki HBV DNA değerleri ortalama 30.423.571 kopya/ml düzeylerindedi. Birinci aydaki ortalama HBV DNA değerleri 21.571 kopya/ml düzeylerindedi. Birinci ay sonunda entekavir tedavisi alan HbeAg pozitif hastalarda 3-4 log₁₀ arasında düşüş gözlenmiştir. HbeAg negatif olan entekavir tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. HbeAg pozitif olgularda başlangıç ve 1. ay HBV DNA ortalamaları tüm entekavir grubu ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

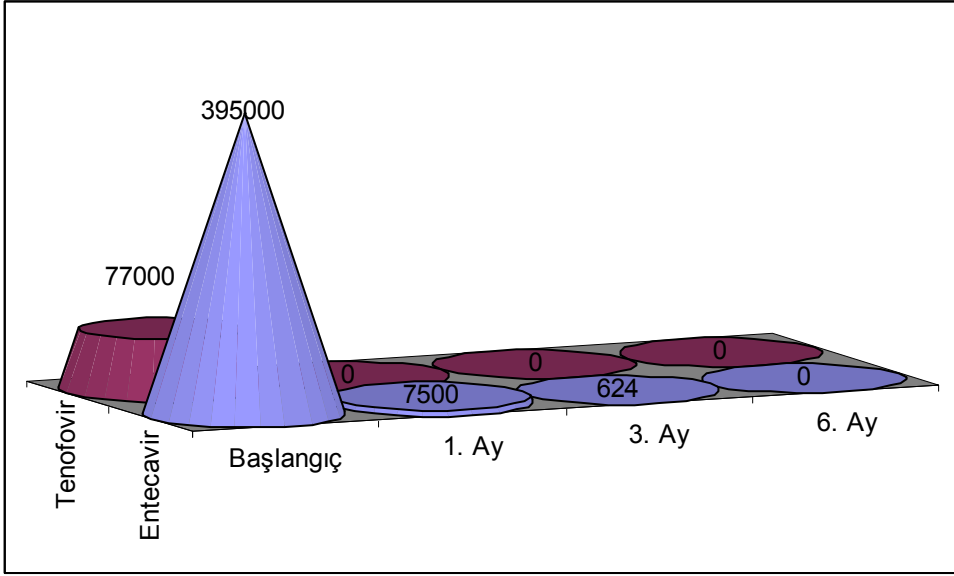
Şekil 10. Tenofovir tedavisi alan HbeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının başlangıç ve 1. aydaki ortalama HBV DNA düzeyleri.



Tenofovir tedavisi alan 31 kronik hepatit B'li hastanın 11'inde HbeAg pozitifliği mevcuttu. HbeAg'si pozitif olan 11 kronik hepatit B hastasının başlangıçtaki HBV DNA değerleri ortalama 21.291.727 kopya/ml düzeylerindedi. Birinci aydaki ortalama HBV DNA değerleri 23.418 kopya/ml düzeylerindedi. Birinci ay sonunda tenofovir tedavisi alan HbeAg pozitif hastalarda 3-4 log₁₀ arasında düşüş gözlenmiştir. HbeAg negatif olan tenofovir tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. HbeAg pozitif olgularda başlangıç ve 1. ay HBV DNA ortalamaları tüm tenofovir grubu ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

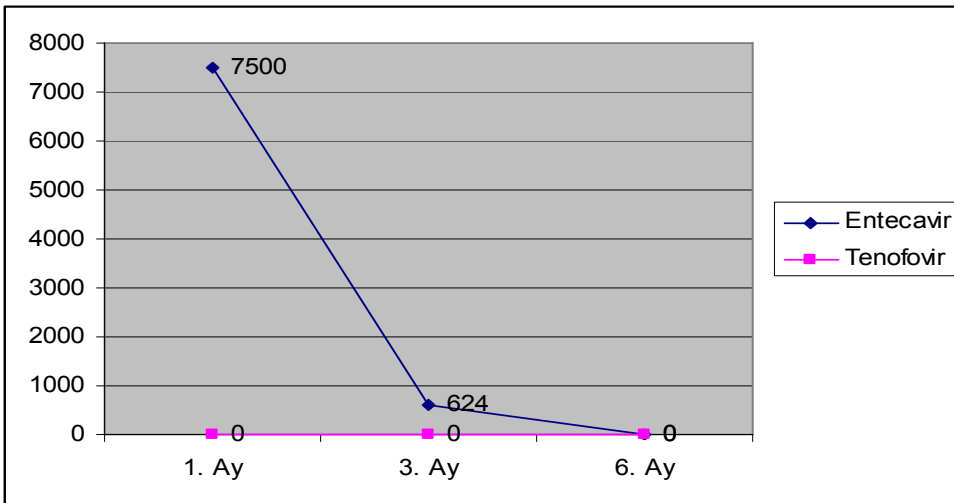
Entekavir ve tenofovir gruplarındaki HbeAg pozitif hastalar karşılaştırıldığında, her iki grupta da 3-4 log₁₀ düzeyinde düşüş gözlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta da başlangıç ve 1. ay HBV DNA düzeyi ortalamaları genel grup ortalamasından yüksek bulunmuştur.

Şekil 11. Lamivudine direnci olan entecavir veya tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay ortalama HBV DNA düzeyleri.



Her iki grupta da 2'şer tane lamivudine direnci olan kronik hepatit B hastası mevcuttu. Entecavir grubundaki kronik hepatit B hastalarının ortalama HBV DNA'sı 395.000 kopya/ml, tenofovir grubundaki hastaların ise ortalama HBV DNA değeri ise 77.000 kopya/ml düzeyindeydi. Tenofovir grubundaki hastaların HBV DNA'ları birinci ay sonunda negatifleşmiştir. Entecavir grubundaki hastaların HBV DNA'ları 6. ay sonunda negatifleşmiştir. İki grup arasında HBV DNA düşüşü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Entecavir grubunda HBV DNA düzeyleri 1. ve 3. aylarda pozitif seyretmiştir.

Şekil 12: Lamivudine direnci olan entecavir veya tenofovir tedavisi alan hastalarının 1. ay, 3. ay ve 6. aylardaki ortalama HBV DNA düzeyleri grafiği.

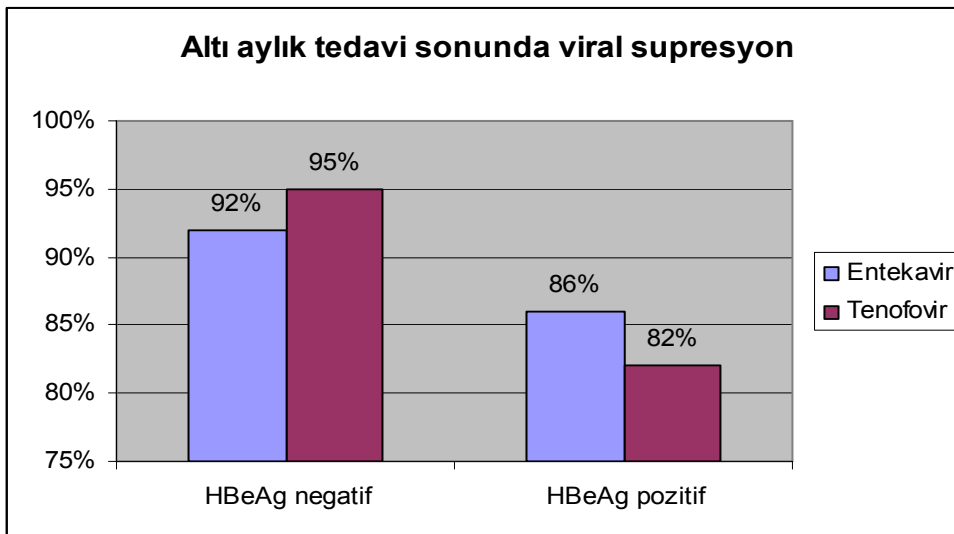


Tablo 4. HbeAg pozitifliği ve lamivudine direnci olan kronik hepatit B hastalarının HBV DNA düzeyleri.

Preparat	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Entekavir	32.000.000	1.000.000	110.000	67.000
Tenofovir	141.000.000	109.000	35.000	10.000

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir gruplarında birer tane olmak üzere, HbeAg pozitifliği ve lamivudine direnci olan 2 kronik hepatit B hastası mevcuttu. Bu hastalarda aşılanğıçtaki viral yük diğer hastalara oranla yüksekti. Her iki grupta da 6 ay boyunca HBV DNA pozitif seyretmiştir. Entekavir verilen hastada ilk ay içinde 1-2 log₁₀ arasında düşüş gözlenmiştir. Buna karşın tenofovir verilen hastada ilk ay içerisinde 2-3 log₁₀ arasında düşüş gözlenmiştir.

Şekil 13: Altıncı ay sonunda entekavir ve tenofovir gruplarında viral supresyon oranları.



Altı ay sonunda HBV DNA'nın negatifleşmesi ya da sayılamayacak kadar olmasını viral supresyon olarak kabul ettik. Entekavir grubunda 25 HBeAg negatif hastanın 23'ünde (92%), tenofovir grubundaki 20 HBeAg negatif hastanın 19'unda (95%) viral supresyon sağlanmıştır. HBeAg pozitif hastalara bakılacak olursa entekavir grubundaki 7 hastanın 6'sında (86%) ve tenofovir grubundaki 11 hastanın 9'unda (82%) viral supresyon sağlanmıştır.

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatosellüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (90,91).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. Nükleotid ve nükleozid analoglarından entekavir ve tenofovir gibi ajanlar günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki antiviral ajan da diğer nükleotid nükleozid analogu ajanlarla viral supresyon açısından daha önce karşılaştırılmasına rağmen, en yeni iki antiviral ajan olan entekavir ve tenofovir birbirleriyle viral supresyon açısından karşılaştırılmamışlardır. Bu nedenle bu iki ajanın viral supresyon açısından karşılaştırıldığı yayın literatürde yoktur. Bu açıdan ilk olabilecek çalışmamızda, entekavir ve tenofovirin kronik hepatit B'li hastalarda ne kadar viral supresyon yaptıklarını karşılaştırmayı amaçladık.

Entekavir ve tenofovir potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bariyere sahiptirler. Her iki ajan da monoterapide güvenle seçilebilir (92,93). Entekavire karşı çeşitli yayınlarda 0,2%-1,2% arasında direnç olduğundan sözedilmekle beraber şu ana kadar tenofovir direncinden bahsedilmemektedir. Bunun yanında diğer antiviral ajanlardan lamivudine 70%'lere adefovire ise 29%'lara varan dirençten söz edilmektedir. Bu nedenle entekavir ve tenofovir monoterapide seçkin ajanlardır (94).

Daha önce yapılan farklı çalışmalarda HBeAg negatif hastalarda entekavir ile viral supresyon 90% , tenofovir ile viral supresyon 91% oranında gelişmiştir. HBeAg

pozitif hastalardan entekavir tedavisi alanların 67%'si, tenofovir tedavisi alanlarına 74%'ünde viral supresyon sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda entekavir tedavisi alan HBeAg negatif hastaların 92 %'sinde 6 aylık tedavi sonucunda viral supresyon gelişmiştir. Tenofovir tedavisi alan hastaların ise 95%'inde tedavi sonunda viral supresyon sağlanmıştır. Bizim sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça benzer çıkmıştır. HBeAg pozitif hastalarımızdan entekavir tedavisi alanların 86%'sında (6/7) ,tenofovir alanlarına 82%'sinde (9/11) 6 aylık tedavi sonrası viral supresyon sağlanmıştır. HBeAg pozitif hastalarda ise viral supresyonun daha önceki çalışmalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının azlığı göz önünde bulundurulursa daha geniş serilere ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmaya alınan 32 entekavir alan ve 31 tenofovir alan hasta gruplarının her ikisinde de viral supresyon ağırlıklı olarak 1. ayda sağlanmıştır. Her iki grup arasında 1 ay viral supresyon düzeyleri $3-4\log_{10}$ civarında oldu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Altıncı ay sonuna kadar HBV DNA düzeyleri iki grupta da benzerlik göstermiştir. Bu sonuçlara göre her iki ajanında erken ve benzer oranda viral supresyon yaptıklarını söyleyebiliriz.

HBeAg pozitif olan hasta sayısı entekavir grubunda 7, tenofovir grubunda 11'dir. HBeAg pozitif hastalarda viral supresyona bakıldığında $3-4\log_{10}$ düzeylerinde supresyon sağlandığı görüldü. Her iki grupta da viral supresyon eşit düzeyde sağlanmıştır. Ancak e antijen negatif hastaların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay ortalamaları genel olarak e antijen pozitif hastalardan daha düşük düzeylerde seyretmiştir. Bu sonuçlara göre e antijen pozitif olgularda viral replikasyonun daha fazla ve antivirallerle supresyonun daha zor olduğunu söyleyebiliriz.

Entekavir ve tenofovir gruplarında 2'şer tane lamivudin direnci olan hasta mevcuttu. Tenofovir grubunda 1. ay sonunda viral supresyon sağlanmış olmasına rağmen, entekavir grubunda ancak 6. ay sonunda viral supresyon elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre tenofovir entekavire göre daha erken viral supresyon sağlamıştır. Ancak çalışmamızdaki lamivudin direnci olan hasta sayısı azdır ve tenofovir grubundaki başlangıç viral yük (HBV DNA) ortalaması 77.000 kopya/ml iken, entekavir grubundaki başlangıç viral yük (HBV DNA) ortalaması 395.000 kopya/ml'dir. Çıkan sonucun nedeni başlangıç viral yükleri arasındaki fark olabilir. Daha doğru sonuçlara ulaşmak için geniş serilere ihtiyaç vardır.

Tablo 4. HbeAg pozitifliği ve lamivudine direnci olan kronik hepatit B hastalarının HBV DNA düzeyleri.

Preparat	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Entekavir	32.000.000	1.000.000	110.000	67.000
Tenofovir	141.000.000	109.000	35.000	10.000

Çalışmaya alınan 63 kronik hepatit B hastasının yalnızca 2'sinde hem HBeAg pozitifliği hem de lamivudin direnci mevcuttu. Bunlardan bir tanesi entekavir diğeri ise tenofovir grubundaydı. Hastaların başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ay HBV DNA değerlerine baktığımızda tenofovir alan hastanın başlangıç viral yükünün (141.000.000 kopya/ml) daha fazla olmasına rağmen ilk ay içinde viral supresyonun 3-4 log₁₀ arasında olduğunu görüyoruz. Entekavir alan hastada ise başlangıç viral yükün (32.000.000 kopya/ml) daha az olduğu ve ilk ay içinde viral supresyonun 1-2 log₁₀ arasında olduğu görülüyor. Bu sonuca göre e antijen pozitifliği olan ve lamivudin dirençli hastalarda tenofovirin entekavirle karşılaştırıldığında daha erken ve yüksek viral supresyon yaptığını söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlı olduğu için, daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, entekavir ve tenofovir kullanan 63 kronik hepatit B'li hastada altı ay süresince viral yük (HBV DNA) düzeylerini karşılaştırdık.

Her iki ajan grubu da yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahipti. Hastaların yaş ve cinsiyetleri açısından aralarında anlamlı fark yoktu.

Entekavir ve tenofovir alan grupların her ikisinde de viral supresyon ağırlıklı olarak ilk ay içinde olmuştur. Her iki ajan da benzer oranlarda viral supresyon yapmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

HBeAg negatif olan hastaların başlangıç viral yük ortalamaları HBeAg pozitif olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. HBeAg pozitif ve negatif gruplarda da viral supresyon açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Lamivudin dirençli hasta sayısı çalışmamızda azdır. Her iki grupta da 2'şer hasta bulunmaktadır. Tenofovir alan grupta ilk ay sonunda HBV DNA düzeyleri sıfır olmasına rağmen, entekavir alan grupta HBV DNA düzeyleri 6. ay sonunda negatifleşmiştir. Bizim çalışmamızda tenofovirin Lamivudin direnci olan hastalarda daha erken viral supresyon yaptığı sonucu çıkmasına rağmen, çalışmamızdaki lamivudin dirençli hasta sayısının az olması ve entekavir grubundaki başlangıç ortalama viral yükünün daha fazla olması nedeniyle daha geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz.

HBeAg pozitifliği ile beraber lamivudin direnci olan hasta sayısı her iki grupta da birer taneydi. Tenofovir alan hastada başlangıç viral yük daha fazla olmasına rağmen 1. ay sonunda viral supresyon entekavir grubuna göre daha iyi sağlanmıştı. Her iki grupta da 6. ay sonunda HBV DNA pozitif seyretmiştir. Bizim çalışmamızda, her ne kadar HBeAg pozitifliği ile beraber lamivudin direnci olan hastalarda, tenofovir daha erken viral supresyon sağlamışsa da daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; entekavir ve tenofovir kronik hepatit B'li hastalarda viral supresyon açısından benzer özellikler göstermiştir. Lamivudin direnci olan hastalar ve hem lamivudin dirençli hem de HBeAg pozitifliği olan hastalarda bu iki ajanın yaptıkları viral supresyonun karşılaştırılması için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir kullanan kronik hepatit B'li hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza entekavir kullanan 32 kronik hepatit B hastası ve tenofovir kullanan 31 kronik hepatit B hastasını dahil ettik. Hastaların yaş, cinsiyet, HBeAg pozitifliği ve lamivudin direncine baktık. Başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki HBV DNA düzeylerini karşılaştırdık.

Bulgular

Entekavir ve tenofovirin benzer düzeyde viral supresyon yaptığı anlaşıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Viral supresyonun ilk ay içinde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar hasta sayısı az da olsa, lamivudin dirençli hastalarda ve hem lamivudin dirençli hem de HBeAg pozitif hastalarda tenofovirin daha erken viral supresyon yaptığı görülmüştür.

Sonuç

Entekavir ve tenofovir benzer düzeyde viral supresyon sağlamaktadır. Lamivudin direnci olan hastalar ve hem lamivudin dirençli hem de HBeAg pozitifliği olan hastalarda bu iki ajanın yaptıkları viral supresyonun karşılaştırılması için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler

Kronik hepatit B, Entekavir, Tenofovir, HBV DNA düzeyleri.

SUMMARY

Introduction and Aim

In our study, we aimed to compare viral suppression rates of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B patients retrospectively.

Material and Methods

32 chronic hepatitis B patients using entecavir and 31 chronic hepatitis B patients using tenofovir are participated in our study. We evaluated age, gender, HBeAg positivity and lamivudine resistance. We compared beginning, 1st month, 3rd month and, 6th month HBV DNA levels of the patients.

Findings

We found that entecavir and tenofovir are making similar rates of viral suppression. There was no statistically important difference between both agents. We showed that viral suppression was in large amount in the first month. Although there was a limited patient population, we found that tenofovir was making early and superior viral suppression in lamivudine resistant and both lamivudine resistant HBeAg positive chronic hepatitis B patients.

Conclusion

We understood that both entecavir and tenofovir was making similar viral suppression. We need larger population of lamivudine resistant and both lamivudine resistant HBeAg positive patients, to compare the viral suppression rates of entecavir and tenofovir.

Key words

Chronic hepatitis B, Entecavir, Tenofovir, HBV DNA levels.

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-1745.
2. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(1):S125-S129.
3. Beşışık F. ,Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları , Viral Hepatit 2007,Viral hepatitle savaşım derneği, Sayfa 196.
4. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayım/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), s;377
5. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
6. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1721
7. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
8. Dünder Hİ, İnal AS. Viral Hepatit. 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: s; 10-20.
9. Kıyan M. Hepatit B Virüsü. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. 1. Baskı. İstanbul: Karakter color AŞ. 2003: s;86-120
10. 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
11. Pahsa A. Yeni Hepatit Virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2005 1. Baskı. İstanbul: Orhan Matbaası, 2005: s;22-42
12. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. Fields BN, Knipe DM (Eds.}. Fundamenial Virology. 2 nd ed. New York, Raven Press Liğ, 1991: 989-1021
13. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700.
14. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64:51-68

15. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: 69-105.
16. Gül, H.C. (1999). Kronik hepatit B' li olgularda interferon- alfa + lamuvidin kombine tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, GATA Askeri Tıp Fakültesi, Ankara.
17. Akarca U. S. Hepatit B virüsü mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erişim: 22 Aralık 2008 http://www.vhsd.org/slayt_seti/hepatit_b.htm
18. 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.
19. Birengel 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.
20. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör).Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206
21. 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
22. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): s;56-58
23. Özden H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): s;1-18
24. 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.
25. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; 121-128.
26. 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 Pres; 1995: 1035-1044.
27. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
28. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1092-3.

29. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) Viral Hepatit 1994. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
30. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700
31. 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.
32. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 121-134.
33. Akçam FZ., (2003). Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted, 12 (6), 211-214.
34. 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.
35. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
36. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.
37. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yücel A, Tabak F (Eds). Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: p.21-30
38. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
39. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1995; 345: 27-29.
40. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 86-120.
41. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health 2000;114:411-412.
42. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 1726-27
43. Sonsuz A. (2007). Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58, 79-90.

44. Villeneuve JP: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Virology* 34 Suppl. 1 (2005) S139-S142.
45. 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.
46. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43:1500-6.
47. 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.
48. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
49. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-35.
50. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-45
51. 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
52. 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
53. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1:192-5
54. 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.
55. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663-76
56. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990;69:200-16.
57. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition USA, Churchill- Livingstone; 1995: 1406-1439.
58. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.

59. 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.
60. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28:1390-7.
65. Kurt H. Hepatit B virüs infeksiyonu . Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit* 2003. Ankara, viral hepatitle savaşım derneği 2003;129-34.
66. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:3-25.
67. Chwla Y, Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005;28:82.
68. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit* 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;76-82.
69. 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.
70. 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.
71. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49:678-82.
72. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797-801.
73. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis- Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999: 193.

74. Tulunay Ö. Kronik Viral Hepatit Patolojisi. In: Tekeli E. Balık İ. (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 330-345.
75. 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.
76. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303-335.
77. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-1441.
78. Aydın K. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203-207.
79. Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update, Liver Int 2005;25(3):472-89.
80. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, N Engl J Med 2004;351(12):1206-17.
81. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008 Erişim:07.01.2009, [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDK onsensus HBV 2008.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDK_onsensus_HBV_2008.doc)
82. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE and Tomer Y. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006 Apr;43(4):661-72.
83. Sünbül M. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: 53-56
84. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-129.
85. 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
86. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of highdose interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 1996; 25:283-291.
87. Tanrıöver M.D., Sözen T. İnterferon-α tedavisi ve otoimmünite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38:39-44

88. Krause I, Valesini G, Scrivo R, Shoenfeld Y. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. *Am J Med* 2003; 115:390-7.
89. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:1711-9.
90. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
91. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34(1):S125-S129.
92. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1521-1531
93. Heathcote J, George J, Gordon S, Bronowicki JP, Sperl J, Williams R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *J Hepatol* 2008;48 (Suppl. 2):S32.
94. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği. Kronik Hepatit B yönetimi. *Journal of Hepatology* 50 (2009) 227-242.