

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

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARIN
TEDAVİSİNDE ENTEKAVİR'İN DİRENÇ VE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ömer TANHAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

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

MALATYA - 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİTLER.....	3
2.2. KRONİK HEPATİT B.....	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. HBV Özellikleri.....	5
2.2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.2.4. HBV Antijen ve Antikorları.....	10
2.2.5. Patoloji.....	12
2.2.6. Klinik özellikler.....	14
2.2.7. Tanı.....	16
2.2.8. Tedavi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. ÖZET.....	42
8. SUMMARY.....	44
9. KAYNAKLAR.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : HBV genel yapısı.....	6
Şekil 2 : Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet oranları	21
Şekil 3 : Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve 1.,3.,6.,12. aylardaki ALT ortalamaları.....	31
Şekil 4 : Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve 1.,3.,6.,12. aylardaki AST ortalamaları.....	35
Şekil 5 : Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayı itibarı ile HbeAg ve Anti- HbeAg ortalamaları.....	37
Şekil 6 : Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve 1.,3.,6.,12. aylardaki DNA ortalamaları.....	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	4
Tablo 2	: Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri.....	17
Tablo 3	: İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları.....	66
Tablo 4	: İnterferonların yan etkileri.....	84
Tablo 5	: Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi.....	73
Tablo 6	: ETV direnç mutasyonları.....	24
Tablo 7	:Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi.....	29
Tablo 8	:Tedavi öncesi AST ,ALT ve DNA ortalamaları.....	36
Tablo 9	:Tedavinin 12. ayında AST ,ALT ve DNA ortalamaları.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi birikimi ve tecrübesinden bizi mahrum etmeyen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya TAŐKAPAN olmak üzere tezimin hazırlanmasında bilimsel yönü ve üstün kişiliği ile her türlü desteğini esirgemeyen saygı değer hocam Doç.Dr.Melih KARINCAOĞLU'na ve bende emeği olan bütün bölüm hocalarıma, çeviri konusunda desteğini esirgemeyen Uzm.Dr.Murat YAĞMUR'a tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Gastroenteroloji servisi sorumlu hemşiresi sayın Ziyet COŐKUN'a ve asistanlık süresi boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim bütün çalışma arkadaşlarıma, istatistik verilerinin bilgiye dönüşmesini sağlayan Özlem GÖÇMEN'e;

Bu zor süreçte bana sabır gösteren eşime ve çocuklarım BARAN, ASMİN ve NUR'a, beni bu günlere getiren rahmetli anneme ;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer TANHAN

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) 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 bilinen, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. 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).

Hepatit B virüsü(HBV) Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak Karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (3).

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) (4).

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 (4).

Günümüzde entekavir kronik hepatit B tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nükleozid analogudur.

Bizim çalışmamızda hastanemizde takip edilen ve bir nükleozid analogu olan Entekavir kullanmakta olan kronik hepatit B hastalarında, tedaviye yanıtı ve direnci değerlendirmeyi amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmalarını da dikkate alarak, nükleozid analoglarıyla tedavinin HBV DNA ,ALT ,AST de ne kadar düşüşe neden olduğu ve bunu ne kadar sürede yaptığını dökümente etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİTLER

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (5). 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. Etyolojide 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.

Etyolojik 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 progresif 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?
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%30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kronik Hastalık	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf=<%80 Süperinf<%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf<%1 Süperinf>%5	%0.5-4 Gebede%15-21	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

2.2. KRONİK HEPATİT B

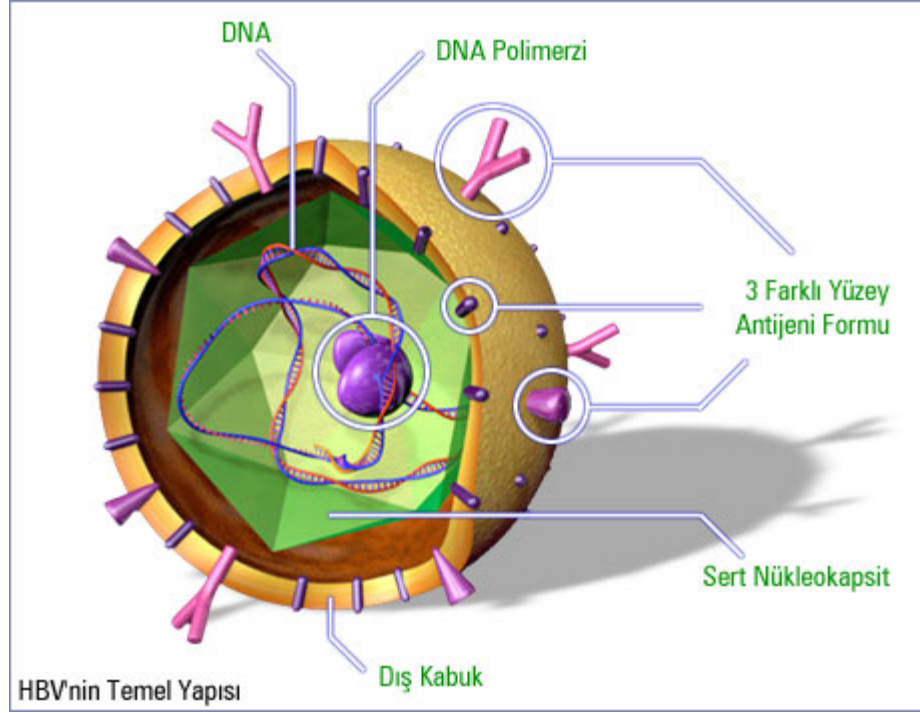
2.2.1. Tarihçe

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

2.2.2. HBV Özellikleri

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42

nm çaplı, zarflı bir viriondur (13) (Şekil 1.1). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir (14).



Şekil 1: HBV'nin temel yapısı

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid 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 (15). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, stoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virüsü olmasına

rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (16). HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

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

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

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

4. X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. HBV'nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda dominant olan, genotip D'dir (3).

2.2.3. Epidemiyoloji

HBV infeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral infeksiyonların başında gelmektedir. HBV infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (9,17). 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 (18,19).

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 (20). 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 (21).

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 (22). 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 (23).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virüsün 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) (17).

HBV'nin bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur, çünkü HBV fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak enfekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virüs geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar (17).

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 (25).

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 (17).

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 (17).

2. Cinsel temasla bulaşma: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların esleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluşturlar (25).

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 (26). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (27). 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 (28).

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 (17,28). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (29). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (30). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (31). 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 (30)

2.2.4. HBV Antijen ve Antikorları

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 determinantı ön plandadır (27). 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 (32).

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 (27). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (32). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir. Ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (33). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (27).

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 (33).İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (27).

AntiHBc

HBsAg'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 antikoru tanıya yardımcıdır (34). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (33).

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 (32). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (33). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (34). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (33).

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 (27).

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. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (32).

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

2.2.5. Patoloji

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan homeostazı, 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 patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir.

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda

hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferere olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleştirilmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış birçok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (33).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir;

A. İmmün tolerans dönemi: Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz değerleri normal olmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir. (35).

B. İmmün temizlenme dönemi: Genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselir (bazen dalgalı aşırı yükselmeler görülebilir, infekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyi düşer, HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelebilir. (Senede %10-20, 10 yılda %70-85). Bu dönem yıllarca ya da on yıllarca sürebilir (36, 37).

C. İnaktif dönem: İmmün temizlenme döneminin sonunda infekte hücre kitlesinin azalması, virusun replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virus replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde hastalar siroz olurlar. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur. (38, 39). İnaktif taşıyıcılığın prognozu çok iyidir. (40,41,42).

D. Reaktivasyon dönemi: İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra HBeAg negatif kronik B hepatiti şeklinde seyir gösterebilirler.

2.2.6. Klinik Özellikler

Akut HBV enfeksiyonunda klinik: Klasik olarak akut viral hepatitler dört farklı klinik seyir gösterebilir. Bunlar, klasik ikterik hepatit, anikterik hepatit, kolestatik hepatit ve fulminan hepatittir (44).

HBV enfeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir. Asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi 30-180 (ortalama 70) gündür. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve asemptomatik seyretmektedir (46).

Hepatit B enfeksiyonunun, 4 yaşın altındaki çocuklarda % 90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise %65 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir (11). Asemptomatik enfeksiyonda kronikleşme olasılığı daha yüksek olup yenidoğan enfeksiyonlarında bu oran %98'dir. Kronikleşen olgular siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir (46).HBV ile enfekte kişiler akut enfeksiyondan haftalar önce bulaştırıcılık özelliğine sahiptir. Eriskinlerde kendini sınırlayan ve genellikle altı ay içinde tamamen düzelen bir enfeksiyona sebep olur (44).

Akut hepatit B'nin başlangıç semptomları nonspesifiktir (47). Klasik ikterli hepatitin üç evresi vardır. Virusun karaciğerde replikasyonunu tamamlayarak kana geçmesi ile birlikte, yani kuluçka dönemini takiben, ateş, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kas ve eklem ağrıları ve bazen deri döküntüleri gibi üst solunum yolu enfeksiyonu veya

romatolojik bir hastalığı düşündüren belirti ve bulgularla, bazen de sağ üst kadranda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtilerle karakterli prodrom evresi (pre-ikterik faz) başlar. Bu ilk evre 3-10 gün sürer. Ardından önce idrar renginin koyulaşması ve göz aklarının sararması ve daha sonra tüm vücudun sararması, bilirubin düzeylerinin artması ile karakterli ikterik evre gelir. İkterik dönemdeki bir hastada; iktere ek olarak hepatomegali (%70-80) ve hastaların 1/3'ünde görülebilen splenomegali başlıca fizik muayene bulgularıdır. Son dönem iyileşme evresi olup hastanın semptomlarının tamamen kaybolmasına paralel olarak laboratuvar bulguları da düzelir. Sarılığın ortaya çıkışından itibaren 1-3 ay içinde transaminazlar (AST, ALT) ve total bilirubin düzeyi normale iner (44). Akut hepatit B'nin tipik klinik tabloları yanı sıra asemptomatik, anikterik, yineleyen, kolestatik ve fulminan formu da görülebilir. Kolestatik gidişli akut hepatit tablosu aylarca sürebilir. Hastalar yoğun ve uzun süren sarılık ve kaşıntıdan yakınırılar ancak bu tablo kronik hepatitle karıştırılmamalıdır(11). Fulminan olguların prognozu kötüdür. Her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite % 60 dolayındadır (28).

Kronik HBV enfeksiyonunda klinik: Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (48). Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virus replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (49). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immunohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (50).

Erişkin dönemde infekte olunması durumunda kronikleşme riski % 5-10 civarında görülmektedir (51). Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler oluşabilir (17). Klinik bulgu olarak ta sarılık, spider nevus, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş karaciğer görülebilir (11). İmmun kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir (7).

Bazı faktörler kronik hepatit B kliniğinin ağırlığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. İnfekte kişinin ileri yaşta olması, HBV genotip C ile infekte olması, HBV-DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve HCV, HDV ya da HIV ile koinfeksiyon olması, siroza ilerleme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler karsinoma ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile infeksiyon, kor promoter mutasyonu ve birlikte HCV infeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığını artırabilir. Bu çevresel faktörler aşırı alkol alımı, sigara kullanımı ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet olarak sıralanabilir(52)

Kronik hepatit B'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bu ilerlemenin en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların % 15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da % 20'sinde hepatoselüler karsinoma tespit edilir. (51,17).

2.2.7. Tanı

Serolojik tanı yöntemleri:

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

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüneyi gösterir. Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluşumu daha erken meydana gelmektedir ancak HBsAg fazlalığında oluşan immünkomplekslerin bunu maskeleyiği düşünülmektedir. Anti- HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüneyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyulucuğu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda ise genellikle

Anti-HBs antikorları saptanmamaktadır. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalırsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür(24, 7,53).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce de ortadan kaybolmaktadır. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe nispeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Ancak bazen beklenen bu durumların dışında tablolarla karşılaşılabilir. HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır(7,53).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyredir. Anti-HBc IgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (24, 7,53).

Tablo 2. Viral Hepatit B Göstergeleri ve Önemleri

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

Moleküler tanı yöntemleri:

HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBV DNA kantitasyonu HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir. HBV DNA'nın kantitasyonunda sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Sinyal amplifikasyon testlerinin dezavantajı düşük miktarlardaki, HBV DNA'yı (<5000 kopya/ml) saptamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir

duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (7,53).

Patolojik tanı:

Histolojik olarak Kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (54). Kronik viral hepatite bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, fibrozis ve hepatosellüler değişiklikler en iyi iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir. Etiyolojide rol alan faktörlerin belirlenemediği dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobuler hepatit, kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında değerlendirilmiştir (55,56).

Morfolojik sınıflama, temelde, günümüzde genellikle interface aktivitesi olarak tanımlanan, sınırlayıcı membran (portal alan ile parankim arasındaki hayali membran) parçalanmasının varlığına dayanmaktadır(56, 57, 58). Daha sonraki yıllarda kronik hepatit etiyojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş. Ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etiyojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (56).

Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyojisini, hastalığın aktivitesini belirten dereceleme ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemeye çalışmaktır (59)

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

Kronik viral hepatitlerde görülen temel lezyonlar:

a)Portal inflamasyon: Portal alanların tümü veya bazıları etkilenebilir. Akut hepatit olgularına göre daha yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu

bulunmaktadır. Çoğunluğu CD4+ hepler T lenfositler oluşturmaktadır. Arada plazma hücreleri mevcuttur(60).

b)İnterface hepatitis: Portal iltihap ile birliktedir ve portal mesafelerin bağ dokusunun sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya grup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterface hepatit sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı(apoptosis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir (61). İnterface hepatitis hafif, orta ve şiddetli derecede olabilir. Çoğunluğu CD8+ supresor T lenfositler oluşturmaktadır (60).

c)Lobuler hepatit ve konfluent nekroz: Çok sayıda farklı alanda, özellikle santral vene yakın yerleşim gösteren ve fokal nekrozdan daha çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur. Konfluent nekrozlar portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme(bridging) nekrozları geliştirir (55, 56).

d)Fibrozis: Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra perivenüler ve periselüller bağ doku artışı da olabilmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral ve doğru uzanarak devamlı kalabilir (55).

Laboratuvar

Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (7,9). Total serum bilirubini genellikle 10- 14 gün yüksektir ve çoğu hastada % 10 mg'ı geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Transaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000 Ü/ml'nin üzerindedir ve ALT, genelde aspartat aminotransferaz (AST)' dan daha fazla yüksektir (7,9,47). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik faktör değildir. Serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (7,9). 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 (7,47).

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 (7,62).

2.2.8. Tedavi

Kronik Hepatit B tedavisi:

Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (63,64). HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg' nin kaybı ve/veya Anti HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (63).

Günümüzde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

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

Anti viral tedaviye başlama kararı verilirken serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ile karaciğerin histopatolojik incelemesi önemli rol oynar (63).

HBeAg pozitif hastalarda tedavi kriterleri:

HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ve normal ALT düzeyi;

1. ALT her 3- 6 ayda bir, eğer yükselirse daha sık ölçülmeli
2. Eğer ALT düzeyleri normalin üst sınırının 1- 2 kat üzerindeyse, ALT düzeylerini 1-3

ayda bir tekrar ölçerek; hastanın yaşı >40 ise, ALT bir diziteşte sınırda ya da hafif yüksek bulunuyorsa karaciğer biyopsisi uygulanabilir. Biyopside orta/şiddetli enflamasyon ya da ciddi fibrozis gözlenirse tedavi uygulanabilir.

3. Eğer 3-6 ayda süresince ALT değerleri normalin üst sınırının 2 kat üzerinde ve HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/ml ise, karaciğer biyopsisi ve tedavi uygulanabilir.

4. İgili popülasyonda HSK taraması yapılabilir.

HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:

1. Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
2. Oniki aydan uzun süren HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
3. HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den yüksek oluşu
4. Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği
5. Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu(65)

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. Pedyatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir.

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

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

Dolayısı ile tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60'a kadar geriler.

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.

İNTERFERONLAR

İnterferon alfa(α):İnterferonlar; virüsler, bakteriler, ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon $-\alpha$, β , γ .İnterferon alfa makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnsanda 9. kromozom tarafından kodlanmaktadır (66). İnterferon alfa hepatit B tedavisinde ilk onaylanan ilaçtır. İmmünmodülatör etkinin yanı sıra antiviral aktiviteye de sahiptir. İmmünmodülatör aktivitesini natürel killer hücre, sitotoksik T hücre, makrofaj indüksiyonu veya aktivasyonu ile sağlar. Antiviral aktivitesini 2,5 24 oligoadenil sentetaz enziminin indüksiyonu ve protein kinaz indüksiyonunu kapsar (25,66,67).

İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virüsle karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İlk basamakta interferon hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, yirmiden fazla hücre proteinin yapımını gerçekleştirir. Virüs ve hücre tipine bağlı olarak interferonların antiviral etkisi viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, m-RNA'nın sentez ve metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. Bu proteinler arasında en iyi bilinenleri 2',5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteinidir (25, 66, 67).

İnterferon alfanın intramüsküler veya subkutan enjeksiyondan sonra %80'den fazlası emilir. Plazma düzeyleri doz ilişkilidir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-36 saat sonra bazal değere döner. İnterferon sistemik olarak verildikten sonra solunum sistemi, beyin omurilik sıvısı, göz ve beyin dokusunda düşük düzeyde bulunur. Lökosit ve

rekombinant interferon alfa türleri yaklaşık 2-4 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir. İnterferon çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücrel uptake ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlar tarafından metabolize edilerek atılır. Hepatik sitokrom P-450 ile etkileşen çeşitli ilaçlarla alındığında metabolizması azalır (25, 66, 67).

İnterferon alfa 2 b'nin 3,5,10 MU ve interferon alfa 2 a'nın 3, 4.5, 6, 9 MU olmak üzere uygulama formları bulunmaktadır. Olgunun durumuna göre tedavi şeması değişmekle birlikte, tipik olgularda en çok denenilen ve tercih edilen klasik interferon tedavi şeması, 4-6 ay süreyle 4.5-5 MU/gün veya 9-10 MU haftada 3 kez yapılan uygulamadır. Bu tedavi şeması, histopatolojik olarak karaciğerde aktif inflamasyonu fazla olan, kompanse kronik hepatitli ve HBV DNA düzeyleri düşük tipik vakalar için önerilen şemadır(68). Bu tedaviye cevap vermeyenlerle, aktif hepatik inflamasyonu hafif olanlar veya viral replikasyonu fazla olanlarda tedavi süresi bir yıla uzatılır veya daha yüksek dozlar kullanılabilir(25, 66, 67).

İnterferonlar güçlü ilaçlardır. Otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalığı olanlarda tabloyu kötüleştirirler ve kullanılmamalıdır. Siroz, gebelik ve depresyon gibi psikiyatrik sorunu olan hastalarda da kontrendikedir (25, 66, 67). Kontrendikasyonlar tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. İnterferon Tedavisinin Kontrendikasyonları (66)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon, Nötropeni ve/veya trombositopeni, Gebelik, Kontrol edilemeyen nöbetler, Dekompanse siroz, Organ nakli (Karaciğer dışı), Semptomatik kalp hastalığı,	Kontrol edilemeyen hipertansiyon, Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, Retinopati, Psoriasis, Otoimmün hastalıklar ve otoimmün tiroidit.

En sık gözlenen yan etki başlangıçta gözlenen grip benzeri hastalıktır; ateş, üşüme, baş ağrısı, kırıklık, miyalji ile karakterizedir. Diğer sık görülen yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ile saç dökülmesinde hafif artış bulunmaktadır. Hematolojik yan etkiler: anemi, trombositopeni, nütropeni. Hastaların %30 ile %40'ında ALT alevlenmeleri tedaviye eşlik eder. Hepatik enzim alevlenmeleri tedavide istenilen yanıtın göstergesi olarak görülse de, özellikle alta yatan sirozu olanlarda karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Psikolojik yan etkiler anksiyete, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, deliryum ve psikozdur. İnterferon alfa çeşitli otoantikörlerin yapımını arttırır, bu durum klinikte kendini en sık tedavi gerektiren hipotiroidi ve hipertiroidi olarak göstermektedir (25, 66, 67). Yan etkiler tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. İnterferonların Yan Etkileri (84)

Sistemik	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi, hipersensivite.
Otoimmün	Otoantikör oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, artrit, vaskülit.
Hematolojik	Trombositopeni, nütropeni, anemi
İmmünojenik	İnfeksiyona duyarlılıkta artış
Nörolojik	Konsantrasyon güçlüğü, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, koma, kulak çınlaması, işitmede azalma, baş dönmesi.
Psikolojik	Anksiyete, irritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz.

Pegile İnterferonlar

İnterferon alfa (İFN- α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. İFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melanoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır (69). İnterferonlar kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde pegile İFN'lar, standart İFN'lara göre kullanım kolaylığı ve etkinliğinin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (70). İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına

dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonun terapötik etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. (71,72). Pegile interferonların kronik hepatit B tedavisinde kullanım şekli ve dozu Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (73).

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

*HBeAg pozitif olgularda tedavi Anti-HBe oluştuktan sonra en az 6-12 ay sürdürülür. HBeAg negatif olgularda

tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

Adefovir dipivoksil

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid)’dür. Adenosin monofosfatın fosfanat nükleotid analogu olan adefovirin, PO etkili prodrugudur. 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 Entekavire 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. Pedyatrik 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 solüsyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz:/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Entekavir Direnci

ETV ile ilişkili şu ana kadar rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V olmak üzere üç mutasyon bildirilmiştir (Çizelge 2.3.) (75). Bazı çalışmalarda bu mutasyonların yanı sıra rtI169T değişimide bildirilmektedir. ETV'e karşı gelişen mutasyonlar LMV direnci ile birlikte meydana gelmektedir. ETV'den önce LMV alan hastalarda gelişen rtM204V ve rtL180M değişimleri iki yıllık ETV tedavisinden sonra bu değişimlere rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V mutasyonları da eklenmektedir. Bu yüzden LMV tedavisi alan hastaların LMV ETV kombine tedavisi almadan önce LMV'e karşı gelişen direncin belirlenmesi gerekmektedir. Invitro bazı çalışmalarda ADV dirençli HBV suşlarına karşı ETV'in aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bazı raporlarda ise ETV dirençli KHB tedavisinde LMV ve ADV kombine tedavisinin başarılı olabileceği belirtilmektedir (74,76).

Tablo 6: ETV Direnç Mutasyonları (75).

Mutasyon Adı	Nükleotid ve aminoasit değişimi
T184S	ACT-TCT (Threonin-Serin)
S202I/G	AGT-GGT (Serin-Glisin) AGT-ATT (Serin-Isoleusin)
M250L/V	ATG-CTG (Metionin-Losin) ATG-GTG (Metionin-Valin)

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 görülmüş üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6.6 log₁₀ azaltır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproksil 'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Cl_{cr}<50 ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

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.

Emtrisitabin (FTC)

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

Alamifovir

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

Pradefovir, remofovir

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

LB80380

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

Tablo 7. Kronik Hepatit B'nin Önerilen Tedavisi (72).

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 dekompanseasyon 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	Kompense: 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.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2007 ile 2010 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 55 kronik hepatit B hastasında, nükleozid analogu olan Entekavir ile tedavi alanlarda Entekavir'e karşı direnç ve etkinliğin 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, HBV-DNA, AST, ALT, incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve nükleotid, nükleozid analoglarından sadece birini kullanan 55 hasta çalışmaya dahil edildi.

Serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobinin >12 gr/dl, lökosit sayısı >3500/mm³, nötrofil sayısı >1500/mm³, trombosit sayısı >100000/mm³ 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. ay, 12. ay

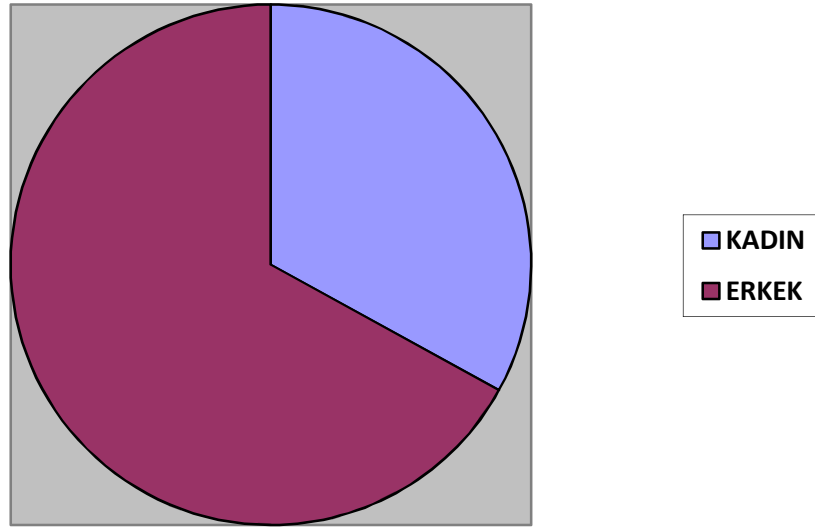
daki AST, ALT, HBV DNA, tedavi öncesi İNR ,Plt değerleri ,12. ay İNR , Plt değerleri ,Histolojik Aktivite İndeksleri (HAI) ve Fibrozis (FİB) skoru bakıldı.

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.

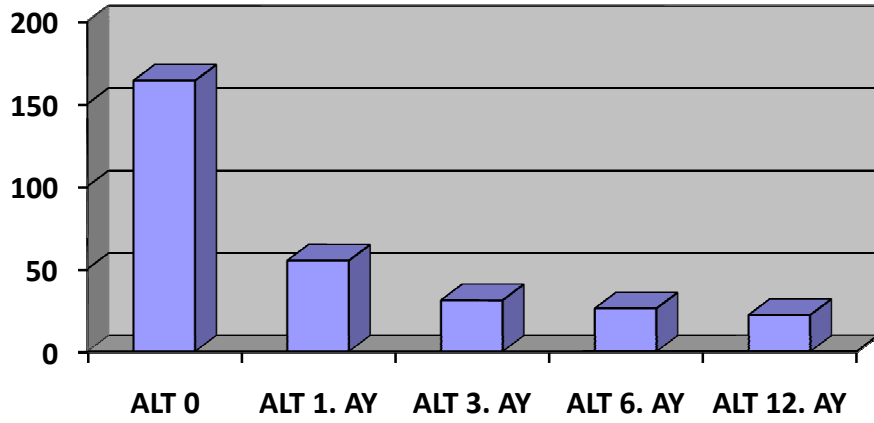
4. BULGULAR

Çalışmaya Entekavir(ETV) tedavisi alan 55 hasta dahil edildi. Hastaların 37'si (67.3%) erkek, 18'i (32.7%) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda minimum 18 maksimum 80 yaşındaydı.



Şekil 2: Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet Oranları

ETV alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3.ay, 6.ay ve 12. ayı ALT ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların ALT değerleri tedavi öncesi ortalama 187 ± 278 , minimum 19 maksimum 1134, 1. ayı 73.5 ± 84.0 minimum 13 maksimum 544, 3. ayı 37.4 ± 22.9 minimum 12 maksimum 99, 6. ayı 32.7 ± 21.4 minimum 11 maksimum 112, 12. ayı 29.0 ± 17.1 minimum 8 maksimum 77 belirlendi. Başlangıç ve 12. ay ALT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0.05$)

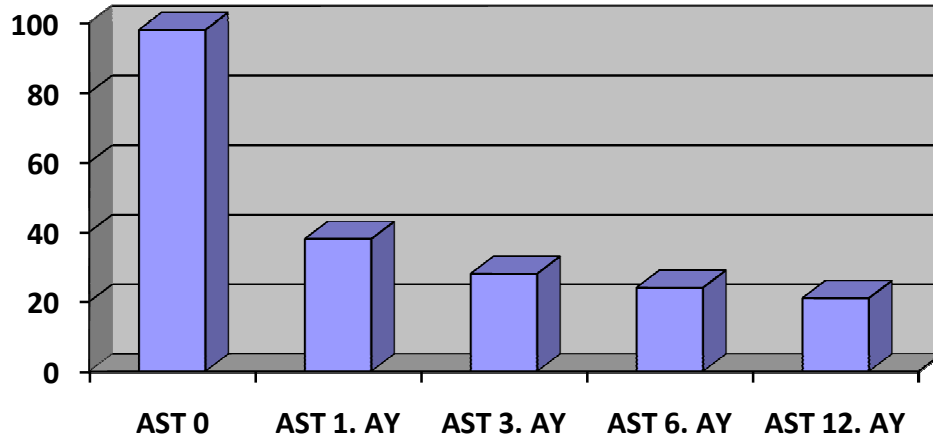


Wilcoxon test

ALT	0-1 AY	0-3 AY
p	0.003	0.00

Şekil 3 :Çalışmaya Alınan Hastaların Tedavi Öncesi ve 1.,3.,6.,12. Aylardaki Alt Ortalamaları

ETV alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, 6. ayı ve 12. ayı AST ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların AST değerleri tedavi öncesi ortalama 112 ± 10 , minimum 21 maksimum 614, 1. ayı 50.5 ± 37.6 minimum 15 maksimum 250, 3. ayı 32.9 ± 14.4 minimum 11 maksimum 89, 6. ayı 30.0 ± 14.4 minimum 15 maksimum 86, 12. ayı 28.9 ± 19.3 minimum 13 maksimum 120 belirlendi.. Başlangıç ve 12. ay AST değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0.05$)

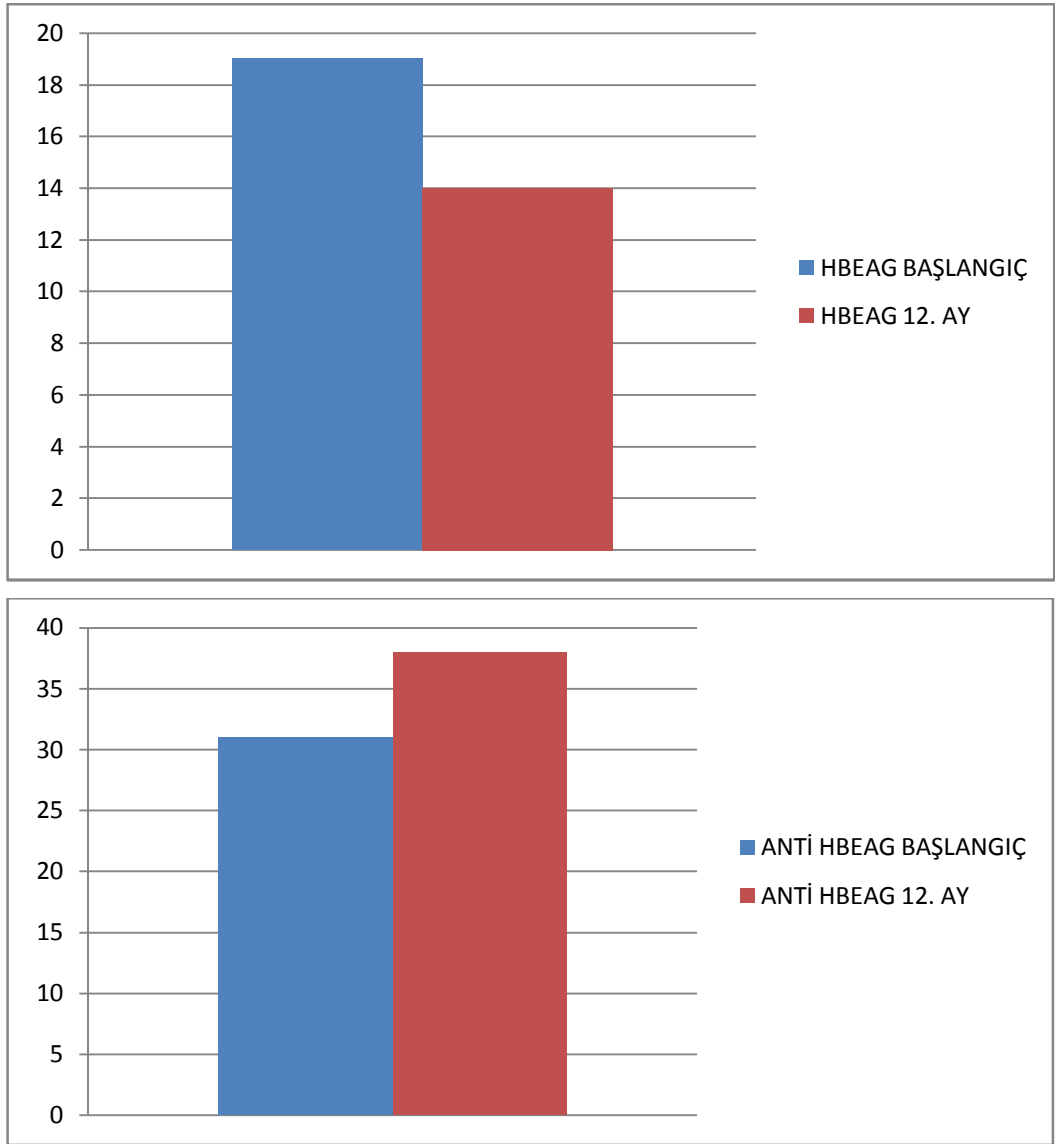


Wilcoxon test

AST	0-1 AY	0-3 AY
p	0.003	0.00

Şekil 4 :Çalışmaya Alınan Hastaların Tedavi Öncesi ve 1.,3.,6.,12. Aylardaki AST Ortalamaları

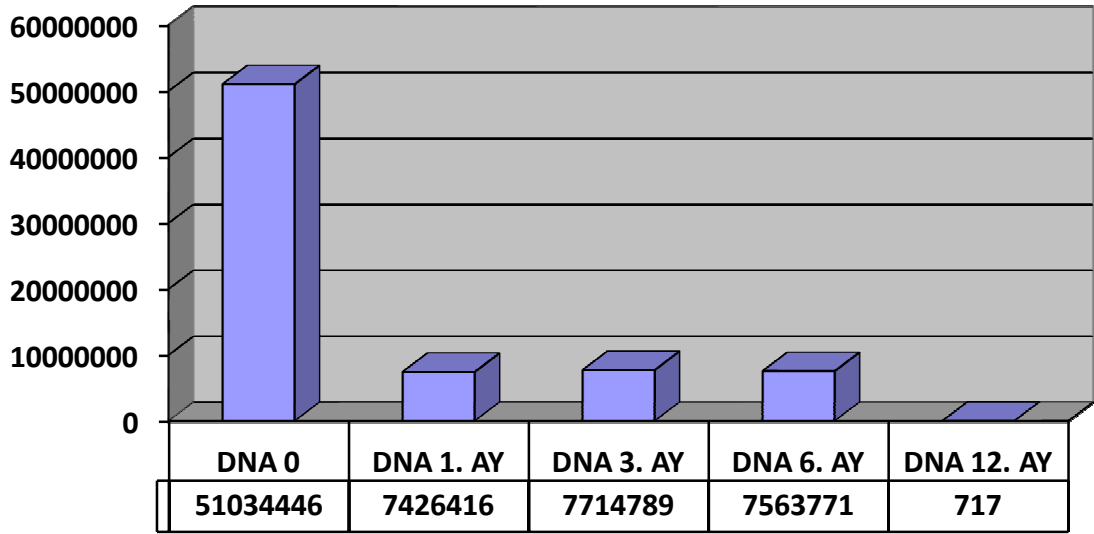
ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Hastaların 31'inin (65.5%) HBeAg'si negatif, 19'unun HBeAg'si (34.5%) pozitifdi. Hastaların 5'inde HBeAg ve antiHBeAg negatif olarak bulundu. HBeAg pozitif hastaların 12. ay takiplerinde 5 hastada HbeAg'den antiHBeAg serokonversiyon izlendi. 2 hastada başlangıçta HbeAg ve antiHBeAg negatif iken 12. Ayda her iki hastada antiHBeAg pozitifliği gözlemlendi.



Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayı itibarı ile HbeAg ve Anti- HbeAg ortalamaları

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi AntiHBsAg tüm hastalarda negatifti. Hastaların 12. ay takiplerinde hiçbir hastada AntiHBsAg pozitifliği saptanmadı.

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, 6. ayı ve 12. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın HBV DNA ortalamaları tedavi öncesi $52.960.274 \pm 230.508.592$ minimum 1036, maksimum 1.650.000.000 kopya/ml, tedavinin 1. ayında $11.670.082 \pm 68.614.489$ minimum 0, maksimum 406.000.000 kopya/ml, tedavinin 3. ayında $8.839.862 \pm 61.198.173$ minimum 0, maksimum 424.000.000 kopya/ml ve tedavinin 6. ayında $12.285.890 \pm 79.620.500$ minimum 0, maksimum 516.000.000 kopya/ml tedavinin 12. ayında 938 ± 3.775 minimum 0, maksimum 18.000 olarak belirlendi. Tedavinin 12. ayında 4-5 \log_{10} arasında düşüş tespit edildi.



Wilcoxon test

DNA	0-1 AY	0-3 AY
p	0.000	0.000

Şekil 6: Çalışmaya Alınan Hastaların Tedavi Öncesi ve 1.,3.,6.,12. Aylardaki DNA Ortalamaları

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayındaki Plt ve İNR değerleri karşılaştırıldı. 55 hastanın tedavi öncesi ortalama Plt : 298.000±16.000 ve İNR:1.1±0.5 12. aydaki ortalama Plt:302.000±40.000 ve İNR:1,2±0.4 olarak bulunmuştur. Değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi yapılmış olan Karaciğer biyopsilerinde Modifiye Histolojik Aktivite İndeksleri(HAI) ve Fibrozis'leri(FİB) değerlendirildiğinde HAI'lerinin ortalaması 9.45/18±3.36/18 FİB'lerinin ise ortalaması 3.42/6±2.07/6 olarak saptandı.

ETV tedavisi alan hastaların takip süreleri incelendiğinde tüm hastaların takip ve tedavisinin sürdüğü, sadece bir hastada tedavinin 24. ayında gebelik tespit edildiği için tedavisinin sonlandırıldığı görüldü. Hastaların takip süresi olarak ortalama 18.56±8,9 ay minimum 3 ay maksimum 36 ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8 :Tedavi Öncesi AST, ALT ve DNA Ortalamaları

	Ortalama	Minumum	Maksimum	Standart sapma
ALT	187	19	1134	278
AST	112	21	614	144
DNA	52.960.274	1.036	1.650.000.000	230.508.592

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve 12.ayındaki HBV DNA düzeyleri incelendi. Tüm hastaların tedavi öncesi DNA değerleri pozitifken tedavinin 1. ayında 13 hastanın DNA'sının negatifleştiği saptandı.Tedavinin 12.ayında DNA değerleri incelendiğinde ise sadece 5 hastanın negatifleşmediği ve negatifleşmeyen hastaların DNA düzeyleri incelendiğinde DNA ortalamasının 7886 IU/ML olduğu ve sadece 2 hastanın DNA değerlerinin 10.000 'den büyük olduğu saptandı.

Tablo 9 :Tedavinin 12. Ayında AST ,ALT ve DNA Ortalamaları

	Ortalama	Minumum	Maksimum	Standart sapma
ALT	29	8	77	17
AST	28	13	120	19
DNA	938	0	18.000	3775

5. TARTIŞMA

HBV infeksiyonları halen major küresel sağlık sorunlarından birisi olarak kalmaya devam etmektedir. İnfekte genç ve yetişkinlerin %5-10'unda infeksiyon kronikleşmektedir. yenidoğanlarda bu oran %90'nın üzerindedir. Tüm dünyada yaklaşık olarak 400 milyon kişinin kronik olarak infekte olduğu tahmin dilmektedir. Dünyanın birçok bölgesinde kronik hepatit B infeksiyonları halen karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma'nın major sebepleri arasındadır. Her yıl dünyada 1.000.000'a yaklaşan sayıda kişi HBV infeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (1,2).

Kronik Hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC' ye ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir (63,64). HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg' nin kaybı ve/ veya Anti HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (63).

Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır(77).Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (77,25).

Konvansiyonel interferonlar KHB tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardır (3). Proteinlerin pegilasyonu, etken maddenin atılım süresini uzatmak ve etkisini arttırmak amacıyla oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Pegile interferon alfa büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polietilen glikolün (Peg) interferon alfa molekülüne konjugasyonu ile oluşur. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip ürün, renal atılımının uzamasına bağlı dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Ayrıca uzun süre serum düzeylerinin sabit kalması nedeniyle antiviral etkide artış olmaktadır (25,78).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Nükleozid analogları, sellüler Deoksiribo Nükleik Asit polimeraza bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu bloke eden bileşiklerdir. (79).

Entekavir(ETV) 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

ETV ile ilişkili şu ana kadar rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V olmak üzere üç mutasyon bildirilmiştir. (75). Bazı çalışmalarda bu mutasyonların yanı sıra rtI169T değişimide bildirilmektedir. ETV'e karşı gelişen mutasyonlar LMV direnci ile birlikte meydana gelmektedir. ETV'den önce LMV alan hastalarda gelişen rtM204V ve rtL180M değişimleri iki yıllık ETV tedavisinden sonra bu değişimlere rtT184S, rtS202I/G ve rtM250L/V mutasyonları da eklenmektedir. Bu yüzden LMV tedavisi alan hastaların LMV ETV kombine tedavisi almadan önce LMV'e karşı gelişen direncin belirlenmesi gerekmektedir.

KHB tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir (80).

Chang TT ve ark. yapmış olduğu bir Faz III çalışmasında, kompanse karaciğer hastalığı bulunan 715 hasta, günde 0.5 mg entecavir ya da 100 mg lamivudin almak üzere randomize edildi. 48. haftada, entecavir ile lamivudinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek histolojik (%72'ye karşılık %62), virolojik [PZR ile saptanamayan HBV DNA] (%67'ye karşılık %36) ve biyokimyasal (%68'e karşılık %60) yanıt elde edildi. HBeAg serokonversiyonu ise iki grupta da benzerdi: %21'e karşılık %18. HBV DNA'sı baskılanmış ancak HBeAg-pozitif olan hastalarda, tedavinin ikinci yılda da sürdürülmesi, entecavir grubunun %11'inde, lamivudin grubunun ise %13'ünde HBeAg serokonversiyonu ile sonuçlandı. Entecavir ve lamivudin tedavisini sürdüren hastaların, sırasıyla %81 ve %39'unda serum HBV DNA'ları PZR ile saptanamayacak düzeydeyken, %79 ve %68'inde ALT normalizasyonu gerçekleşmiştir.(82) Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayı DNA düzeyleri incelendiğinde 12. ayda ortalama 4-5 log₁₀ arasında düşüş tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,005).Ayrıca tedavi öncesi %34.5 HbeAg pozitifliğinin 12. ay sonunda %20'lere gerilediği saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,005) .

Gish RG ve ark. Enekvir(ETV) ve Lamuvudin(LMV) tedavisi sırasında HbsAg kaybı olan HbeAg pozitif Kronik Hepatit B'li(KHB) hastaların özelliklerini tarif etmek için yaptıkları bir Faz III çalışmada, HbeAg pozitif olan KHB'li erişkinlere(serum ALT yüksekliği ve kompanse karaciğer hastalığı olan) günlük 0,5 mgr ETV ve 100 mgr LMV ile 96 hafta boyunca tedavi verilirken randomize bir çalışma ile karşılaştırmışlardır.Tedavi boyunca ve tedavi süresince düzenli aralıklarla HbsAg ve HBV DNA düzeyleri ölçülmüş ve 96 haftalık tedavinin 24. haftasının bitiminde , HBsAg kaybı ETV ile tedavi edilen 354 hastanın 18'inde (%5,1), LMV ile tedavi edilen 355 hastanın 10'unda (%2,8) görülmüş. HBsAg kaybı olan bu 28 hastanın 27'sinde (%96) HBV DNA<300 kop/ml ve 27 hastada (%96) HBeAg kaybı gerçekleşmiştir.Bu hastalar içinde ETV alan hastaları hepsinde HBsAg kaybı oldu ve hepsinde HBV DNA<300 kop/ml saptandı.Bu çalışmada ETV ile tedavi edilen HbeAg pozitif nükleozid naiv hastaların %5'inde HbsAg 'nin negatifleştiği görülmüş ve bu HbsAg negatifleşmesi HBV DNA'yı baskılayıcı tedavi ile ilişkilendirilmiştir.(81).Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayı ALT,AST değerleri

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu($p<0,005$).Ayrıca tedavinin 12. ayına bakıldığında hiçbir hastada HbsAg kaybı olmamıştır.

Colonna R. Ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada nükleozid naif hastalarda 5. yılda ETV direncinin %1.2 iken LMV dirençli hastalarda ETV direnci 1. yılda %6, 2. yılda %15, 3. yılda %35, 4. yılda ise %43 olarak bulmuşlardır.(83). Bizim çalışmamızda tedavinin 12. ayında DNA değerleri incelendiğinde sadece 5 hastanın DNA'sının negatifleşmediği ve negatifleşmeyen hastaların DNA ortalamasının 7886 IU/ML olduğu ve sadece 2 hastanın DNA değerlerinin 10.000 'den büyük olduğu saptandı(%3,6).

Çalışmamızda ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, 6. ayı ve 12.ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavinin 12. ayında 4-5 \log_{10} arasında düşüş tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$).Hastalarımızın tedavinin 1. ayı ve 12.ayındaki HBV DNA düzeyleri incelendiğinde tedavinin 1. ayında 13 hastanın DNA' sının negatifleştiği saptandı.Tedavinin 12. ayında DNA değerleri incelendiğinde 50 hastanın DNA'sının negatifleştiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,005$). Sadece 5 hastanın negatifleşmediği ve negatifleşmeyen hastaların DNA düzeyleri incelendiğinde DNA ortalamasının 7886 IU/ML olduğu ve sadece 2 hastanın DNA değerlerinin 10.000 'den büyük olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

HBV infeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral infeksiyonların başında gelmektedir. HBV infeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir(9,17).HBV akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır.

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

Çalışmamızda, entekavir tedavisi alan 55 kronik hepatit B'li hastada bir yıl süresince tedavinin başlangıç,1.ay, 3. ay, 6.ay ve 12. ay ALT,AST ve viral yük (HBV DNA) düzeylerini karşılaştırdık.

Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş yönünden karşılaştırıldığında 37'si (67.3%) erkek, 18'i (32.7%) kadındı.

ETV alan hastaların tedavi öncesi , tedavinin 1. ayı, 3.ay, 6.ay ve 12. ayı ALT ve AST ortalamaları karşılaştırıldı.Başlangıç ve 12. ay ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0.05$)

Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların 65.5% HBeAg'si negatif, 34.5% pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların 12. ay takiplerinde HBeAg pozitif hasta oranlarının %34.5' ten %20'lere gerilediği saptandı.

Entekavir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ile tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ay ve 12. ayındaki HBVDNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.($p<0.005$)

Bizim çalışmamızda tedavinin 12. ayında DNA değerleri incelendiğinde sadece 5 hastanın DNA'sının negatifleşmediği ve negatifleşmeyen hastaların DNA ortalamasının 7886 IU/ML olduğu ve sadece 2 hastanın DNA değerlerinin 10.000 'den büyük olduğu saptandı.(%3,6).

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldığında hiçbir hastada HbsAg kaybı olmamıştır.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayındaki Plt ve İNR değerleri karşılaştırıldı ve tedavi öncesi ve 12. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı.($p>0.005$)

Sonuç olarak kronik hepatit B uzun süreli bir tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirine yakın olan tedavi seçenekleri bulunan kronik bir hastalıktır.Çalışmamız daha önce ETV ile ilgili yapılmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu ancak gerek hasta sayımızın azlığı, gerekse takip süresinin yeterince uzun olmaması göz önüne alınırsa daha uzun süreli ve daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç

Çalışmamızda Entekavir kullanan kronik hepatit B’li hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza ETV kullanan 55 kronik hepatit B hastası dahil ettik. Hastalarda yaş, cinsiyet, tedavi öncesi HBeAg pozitifliği, ALT,AST,DNA,INR VE Plt düzeyini araştırdık. Başlangıç, 1. ay, 3. ay 6. ay ve 12. aydaki HBV DNA,ALT ve AST düzeylerini karşılaştırdık.

Bulgular

ETV tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ile tedavinin 12. ayı, HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların 65.5% HBeAg’si negatif, 34.5% pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların 12. ay takiplerinde HBeAg pozitif hasta oranlarının %34.5’ ten %20’lere gerilediği saptandı. ETV alan hastaların tedavi öncesi , tedavinin 1. ayı, 3.ay, 6.ay ve 12. ayı ALT ve AST ortalamaları karşılaştırıldı.Başlangıç ve 12. ay ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).12.ay HbsAg değerleri incelendiğinde hiçbir hastada HbsAg kaybı oluşmadı.Çalışmamızda tedavinin 12. ayında DNA değerleri incelendiğinde sadece 5 hastanın DNA’sının negatifleşmediği ve negatifleşmeyen hastaların DNA ortalamasının 7886 IU/ML olduğu ve sadece 2 hastanın DNA değerlerinin 10.000 ‘den büyük olduğu saptandı(%3,6).

Sonuç

Entekavir tedavisi alan Kronik Hepatit B'li HBV DNA,ALT ve AST değeri yüksek olan hastalarda, yüksek oranda viral supresyon ve ALT normalizasyonu sağlanmıştır.Sadece iki hastada viral supresyon sağlanamadı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha uzun süreli ve daha çok vaka içeren geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler

Kronik hepatit B, Entekavir, ALT normalizasyonu, HBV DNA düzeyleri

8. SUMMARY

Aim

In our study, we aimed to compare the viral suppression rates retrospectively in patients with chronic hepatitis B infection who received entecavir.

Material and Method

We included 55 patients with chronic hepatitis B infection on entecavir treatment in our study. We investigated age, gender, HBeAg positivity prior to the treatment, and levels of ALT, AST, HBV-DNA, INR and platelet count. We compared HBV-DNA, ALT and AST levels at 1., 3., 6. and 12. months.

Results

As the levels of HBV-DNA prior to the treatment and at 12. month of the treatment in patients receiving entecavir were compared, there was a statistically significant difference between the decreasing rates of HBV-DNA. In our study, 65.5% of the patients were HBeAg negative and 34.5% were positive before the treatment. It was observed that the percentage of HBeAg positive patients declined from 34.5% to 20% at 12. month follow-up. Mean ALT and AST levels of entecavir receiving patients prior to the treatment, at 1., 3., 6. and 12. months were compared. A statistically significant difference was found when ALT and AST levels prior to the treatment and at

12. month of the treatment were compared ($p < 0.05$). As HBsAg values at 12. month were examined, loss of HBsAg positivity occurred in none of the patients. As HBV-DNA levels at 12. month of the treatment were examined, it was observed that HBV-DNA values of only 5 patients did not become negative and, HBV-DNA average of these was 7.886 IU/mL and, of these only 2 had HBV-DNA levels higher than 10.000 IU/mL (3.6%).

Conclusion

High rates of viral suppression and ALT normalization in patients with chronic hepatitis B infection on entecavir treatment with high levels of HBV-DNA, ALT and AST were achieved. Viral suppression could not be achieved in only 2 patients. As the smaller number of the patients included in the study is taken into account, it was concluded that studies with longer intervals and broad series including more patients are needed.

Key Words

Chronic hepatitis B infection, Entecavir, ALT normalization, HBV-DNA levels

9. 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):S125-129.
3. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B’de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed’ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Ankara Bilimsel tıp yayınevi 2007;S. 11-22
4. Beşışık F. ,Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları , Viral Hepatit 2007,Viral hepatitle savaşımlar derneği 2007; S 196.
5. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000;S 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, Cev. 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 Savaşımlar Derneği; 2003: S129-134
8. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection.Clin Microbiol. Rev 1999; 12:351-66
9. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3 rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990: 1204- 31- 57
10. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology,1993; 104:955-63.

11. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1. Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002: S 69-105.
12. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000- Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001; 120: 1828-1853.
13. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998
14. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
15. 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: S67-78.
16. Akarca U. S. Hepatit B virüs mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti. Erisim: 22 Aralık 2008
17. Taşyaran MA. HBV infeksiyon epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, (Eds.). Viral Hepatit 2001. İstanbul: Deniz Ofset, 2001; S121-128.
18. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6. Ed. Washington DC: ASM Press; 1995: S1035-1044.
19. Korkutan İ. Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.(2006)
20. Moradpour D, Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1995; 332: 1092-3.

21. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) Viral Hepatit 1994. Ankara. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; S15-37.
22. Yenen OŞ. Viral hepatitler. Topçu AW. Söyletir G. Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: S641-700
23. 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; S1-40.
24. Bilgiç A. Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW. Söyletir G. Doğanay M (Eds.). İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:S1350-1370.
25. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: S91-101.
26. Kanra G. Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6):S610-619.
27. Tabak F. Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yucel A. Tabak F (Eds). Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: S21-30
28. Saveci E. Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul(2006)
29. Van Damme P. Cramm M. Van Der Auwera JC. et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1995; 345: S27-29.
30. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E. Balık İ. (Eds.). Viral Hepatit 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: S86-120.

31. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;114:S411-412.
32. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: S175-206
33. 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 :S1458-1478
34. Özdener H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): S1-18
35. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92
36. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): S56-58
37. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997;3:143-54.
38. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:S759-768.
39. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics Liver Dis* 2003; 7: S521-536.

40. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a longterm cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263–270.
41. Hsu Y, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
42. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:S191-194.
43. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, Grottola A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy :morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:S756-763.
44. Çakaloğlu Y. Akut hepatit. A. Okten (Ed.). *Gastroenterohepatoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001; S.369-386*
45. Okten A. B tipi viral hepatit (klinik gidis ve tedavi). In: Kılıçturgay K (Ed.). *Viral Hepatit '94'. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: S107-118*
46. Akcam FZ. Hepatit B virusu enfeksiyonu. *Sted* ;2003;12 (6), S211-214.
47. 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: S123-1170*
48. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri;2007:58, S79-90

49. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. Aktuel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı), 2003; 8(5): S25- 31.
50. Krawitt EL. Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995: S1153-1159.
51. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94
52. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: S507-539
53. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(ed'ler). Viral Hepatit . Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007;S124- 134.
54. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. Patology of the liver, 4th.ed. London, Churchill Livinstone; 2002: S313- 363.
55. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distiguish hepatic necrosis withregenerative nodules from cirrhosis, Liver Int 2007; 27: 681- 6.
56. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000;31(1):241- 6.
57. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007; 47(4):598- 607.
58. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. Modern Pathology 2007;20: 3- 14.

59. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayın/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), S377
60. Babbista A, Bianchi L, De Groote J, et al. The Diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and İnflammation. Histopathology. 988 Jun; 12(6): 569- 79.
61. Ihsak KG. pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. Am J Clin Pathol 2000;13: 40- 55.
62. Sherlock S, Dooley J: Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10.th Edition, London, The Blackwellsience, 1997: 303- 335.
63. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. Atreatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus İnfection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol and Hepatology 2008;6(12):135- 1341.
64. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009 doi: 10.1016/j.jhep. 2008. 10. 001.
65. Aydın K. HBeAg negatif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007; S71- 79.
66. Sömbül M, Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara; 2005:S182-198.
67. Saltoğlu N, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2005;S214-232.

- 68.Sabahattin Kaymakoglu, Dilek Oguz, Gurden Gur, Selim Gurel, Ethem Tankurt, Galip Ersöz, Seren Özenirler, Cem Kalaycı, Şule Poturoğlu, Yılmaz Çakaloğlu and Atilla Ökten, Pegylated Interferon Alfa- 2b Monoterapy and Pegylated Interferon Alfa- 2b plus Lamivudine Combination Therapy for Patents with Hepatitis B virus E antigen- Negative Chronic Hepatitis , Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007; S3020- 3022
- 69.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.
- 70.Sünbül M. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. ANKEM Derg 2008; 22: S53-56
- 71.Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S ve ark. Pegylated interferon alfa- 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronichepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: S123-129.
- 72.Doğan M. . Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direncigelisimi üzerine etkili fakttöler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Arastırma Hastanesi, İstanbul;2007
- 73.Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Hepatit B infeksiyonunda 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)
- 74.Ferir G, Kaptein S, Neyts J, Clercq ED. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections:the past, the present and the future. Reviews in Medical Virology, 2008;18:19-34.
75. Genom Laboratuvarı Direnç utasyonları.Erişim:[http://www.genom.gen.tr/hbv /dnaanaliz.html](http://www.genom.gen.tr/hbv/dnaanaliz.html) Erişim tarihi: 31.08.2008

76. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral therapies for chronic hepatitis B. *Hepatology Research*, 2008;38:S535-542.
77. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: S3-25
78. Çelebi N: Pegilasyon teknolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed' ler). *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı*, Ankara 2005; S200- 211
79. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı* Ankara 2007;S96-106
80. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
81. Gish RG, Chang TT, Lai CL, de Man R, Ganado A, Poordad F, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R.
J Viral Hepat. 2009 Jul 19. (Epub ahead of print) Links
82. Chang TT, Gish R, Man R, Gadona A, Sollano J, Han KH et al. Entekavir is superior to lamivudine for the treatment of HbeAg(+) chronic hepatitis B: Results of Phase III study ETV-022 in nucleoside naive patients (Abstract) *Hepatology* 2004;40:193A
83. Colonna R, Dose R, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside naive and lamivudine refractory patients (Abstract). *J Hepatol* 2007;46:S294.