

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

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARIN  
TEDAVİSİNDE TENOFOVİR'İN  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seval Müzeyyen ECİN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Murat ALADAĞ**

**MALATYA - 2013**

## TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca yetişmemde bana destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr.Hülya Taşkapan'a, tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her türlü yardım ve desteği veren değerli hocam Prof. Dr. Murat Aladağ'a, asistanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarımıza, değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili doktor arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, bana her türlü güçlüğü altından nasıl kalkabileceğimi öğreten ve öğretirken de her zaman yanımda olan, gerek maddi gerek manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve onlarla daima gurur duyup onlara layık olmaya çalışacağım sevgili aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

## TEŞEKKÜRLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATİTLER.....	6
KRONİK HEPATİT B.....	6
Tarihçe.....	6
HBV özellikleri.....	7
HBV antijen ve antikorları.....	9
Epidemiyoloji.....	11
Patoloji.....	15
Klinik özellikler.....	17
Tanı.....	22
Tedavi.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1 :</b> HBV genel yapısı .....	8
<b>Şekil 2:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 1.ay, 3.ay ,6. ay, 9. ay, 12. ay ALT değerlerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 3:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 1.ay, 3.ay ,6. ay, 9. ay, 12. ay AST değerlerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Şekil 4:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 3. ay , 6. ay, 12. ay HBeAg negatifleşen hasta yüzdesi dağılımı.....	39
<b>Şekil 5:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 1. ay , 3. ay, 6. ay AntiHBe pozitifliği olan hasta yüzdesi .....	39
<b>Şekil 6:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 1.ay , 3.ay , 6.ay , 9.ay, 12. Ay, HBV DNA değerleri .....	40
<b>Şekil 7:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 6. aydaki cevap değerlendirilmesi(hasta sayısı).....	41
<b>Şekil 8:</b> Tenofovir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarının 6. aydaki cevap değerlendirilmesi (yüzde olarak ) .....	41
<b>Şekil 9:</b> Tenofovir alan kronik hepatit B hastalarının 12. ay sonunda HBV DNA negatif olan hasta yüzdesi .....	42

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	5
<b>Tablo 2.</b> Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri.....	23
<b>Tablo 3.</b> Kronik hepatit B'nin önerilen tedavisi (82).....	32
<b>Tablo 4.</b> Tenofovir alan hastalarda yaş ortalaması.....	36

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
IFN- $\alpha$	: İnterferon alfa
AST	: Alanin aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
KC	: Karaciğer
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
ALP	: Alkalen fosfataz
IU	: İnternational ünite
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
ELİSA	: Enzyme- Linked immunuassay
ANA	: Anti nükleer antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ASMA	: Anti düz kas antikoru
İNR	:İnternational Normalized Ratio

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesi, orthohepadna virüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak Karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1). Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü ile karşılaşmış olup seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş ya da infekte); 400 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30'unun HBV varyantları ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5 (%0.1-20)'i inaktif taşıyıcıdır.

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

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

komplasyonlardan kaybedilmektedir. Etkili bir aşısı olan HBV infeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (3,4).

Kronik HBV infeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun 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) (1).

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 (1).

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

Bizim çalışmamızda amacımız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hepatoloji polikliniğine başvuran daha önce tenofovir dışı antiviral tedavi alıp tenofovir başlanan veya tedaviye ilk defa tenofovir ile başlanan kronik hepatit B hastalarında 1. , 3. , 6. , 9. ,12. aylarda HBV DNA , AntiHBs, HBsAg, HBeAg, AntiHBe, AST ve ALT değerlerine bakarak tenofovirin hepatit B tedavisinde ki etkinliğini saptamaktır.



## **GENEL BİLGİLER**

### **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 icinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virusleri olusturdıkları hepatit tablosunun onemi nedeni ile ön planda yer alırlar (5). İnsanda hepatit yapan tüm bu virusler RNA virusu iken iclerinde sadece hepatit B virusu DNA virusudur. Her ne kadar bu ajanlar molekuler ve antijenik yapılarına gore ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol acar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfuzyonu ile geçen tiplerde (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan siroz ile giden hızlı gidisli progressif kronik karaciğer hastalıklarına hatta hepatoseluler karsinomaya (HCC) neden olabilir (6).

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

**Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri.**

	<b>Hepatit A</b>	<b>Hepatit B</b>	<b>Hepatit C</b>	<b>Hepatit D</b>	<b>Hepatit E</b>	<b>Hepatit G</b>	<b>TTV</b>
<b>Sınıf</b>	Picornavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
<b>Genom</b>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
<b>Bulaş Yolu</b>	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral Parenteral?	Parenteral	Parenteral Seksüel? Vertikal? FekalOral?
<b>İnkübasyon Süresi</b>	10-50 gün	15-160 gün	30-180 gün	15-80 gün	15-60 gün	14-35 gün	Bilinmiyor
<b>Başlangıç</b>	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani	Ani	Bilinmiyor
<b>Klinik</b>	Hafif	Genelde subklinik, bazen ağır	Genelde subklinik	Ko-inf.da bazen, Süper inf.da sıklıkla ağır	Hafif hamilelikte ağır	Ağır seyredebilir	Bilinmiyor
<b>Sarılık</b>	Çocukta%5 Yetişkin%30	%5-20	%5-10	Bilinmiyor	Sık	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Kronik Hastalık</b>	Yok	Bebek>%90 Yetişkin<%5	%80-90	Ko-inf=%80 Süperinf<% 5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Mortalite</b>	%0.1-2.7	%1-3	%1-2	Ko-inf<%1 Süperinf >%5	%0.5-4 Gebede%15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Antikor</b>	Anti-HAV IgG	Anti-HBs	-	-	Anti-HEV IgG	-	-
<b>Laboratuvar tanısı</b>	Anti-HAV IgG	HbsAg AntiHBc IgM AntiHBc IgG	AntiHCV	AntiHDV IgM AntiHDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV RNA	TTV-DNA
<b>Aşı</b>	IG İnaktive	HBIG Rekombinant	Yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

## 2.2. Kronik Hepatit B

### Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hippocrates epidemik (infeksiyöz) sarılığı tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (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 "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ" dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yuzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflastırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan infektif 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 virusun 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).

## HBV ÖZELLİKLERİ

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

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

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

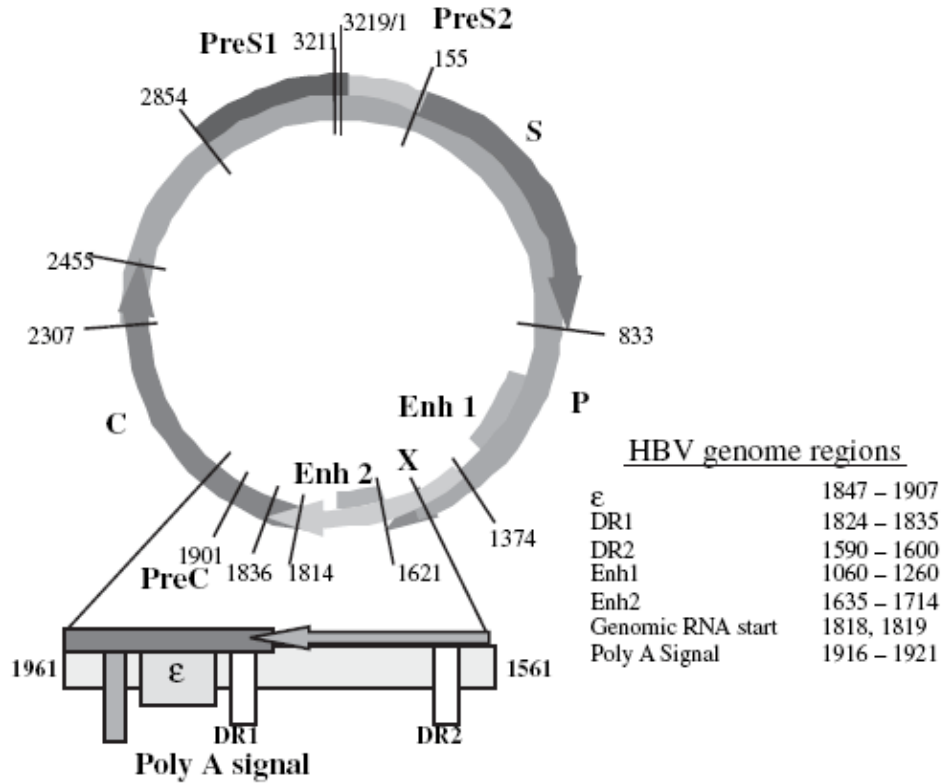
**c-** Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan, 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-infeksiyöz, tübüler partiküller.

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

HBV küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarfı yer alır. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (18). Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden

meydana gelir. Virus muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen replikasyon için reverse transcriptase sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV-DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transcriptase enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transcriptase enzimi aracılığı ile HBV-DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (17).

HBV'nin genel yapısı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1 : HBV genel yapısı.

HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

**1. S geni:** Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan 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 ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

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

**4. X geni:** Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir.

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

## **HBV ANTİJEN VE ANTİKORLARI**

### **HBsAg**

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

sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (20).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikordur. 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 AntiHBs oluşmamaktadır (10). Kandaki AntiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (20).AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (21). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına AntiHBs pozitifliği saptanır (10).

### **HBcAg**

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (21).İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (10).

### **AntiHBc**

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra Anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede Anti-HBc IgM antikoru tanıya yardımcıdır (22). Kronik enfeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar saptanabilir düzeylere çıkabilir. AntiHBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir ( 21).

### **HBeAg**

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç



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

### **AntiHBe**

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (10).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (20).

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

### **EPİDEMIYOLOJİ**

HBV enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması açısından halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (24,25). Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

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

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

**3. Yüksek endemisite bölgeleri;** HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (26,27).

HBV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerindedir. Bugün dünyada iki milyardan fazla kişinin bu virüs ile temas etmiş olduğu ve bunların 400-500 milyonunun HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (28). Hepatit B virüsünün bilinen karsinojenler arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer aldığı ve HBV infeksiyonu sonucu oluşan akut ve kronik hepatit, siroz ve kanser gibi nedenlerle her yıl 1 milyona yakın insanın hayatını kaybettiği bildirilmektedir (29).

Türkiye'de 1972 yılından günümüze kadar donörler, donör dışı normal populasyon, çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda HBsAg seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre, Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile, bölgeden bölgeye değişmek üzere, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (30). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV infeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaşıldığını göstermektedir (31).

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

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

**1. Perkütan (parenteral) bulaşma:** En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girmektedir (34).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (32).

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

salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (32).

**2. Cinsel temasla bulaşma:** Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozularsa kolaylıkla bulaşma olmaktadır. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar (35).

**3. Perinatal bulaşma:** HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (36). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (37). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kaniyle temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (38).

**4. Horizontal bulaşma:** Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır (32,38). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (39). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (40). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (41). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (40)

## PATOLOJİ

Hepadnavirus enfeksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğerin yapısı, fonksiyonları, akut ve kronik hasar durumlarında gelişen mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Karaciğer; enerji depolanması, kan homeostazi, 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

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

Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferasyon olduğunu ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilediğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış 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 enfekte 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 adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselir (bazen dalgalı aşırı yükselmeler görülebilir, enfekte 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 virus 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.

## 2.6. Klinik Özellikler

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

Akut HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları: Akut viral hepatitte enfeksiyonun seyri inkübasyon dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört kategoride incelenebilir. Akut HBV enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 60-180 gün olarak belirlenmiştir. Akut HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri pek çok duruma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden bir başka hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu önemli faktörlerdendir. Akut HBV enfeksiyonuna spesifik, diğer akut viral hepatit sebeplerinden ayrımı sağlayan klinik bulgu yoktur. Sarılıkla gelen bir hastada sarılıklı hasta ile temas, intravenöz ilaç bağımlılığı, kan transfüzyonu öyküsü, geçirilmiş cerrahi ya da hastanede yatış, kronik karaciğer hastalığına ait aile öyküsü ve viral hepatit etkeni ile olası temas anamnezde araştırıldığında pozitif veri elde edilirse, akut viral hepatit araştırılmalıdır. HBV ile enfekte olan erişkinlerin sadece %5-20 kadarında akut hepatit klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Sarılığın görülme olasılığı ise beş yaşın altındaki çocuklarda %10 civarında iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde olguların %50 sinde sarılık görülür.

Bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, yorgunluk ve halsizlik, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı en belirgin semptomlar arasındadır. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İmmun kompleks oluşumuna bağlı olarak gelişen ve üritikeryal veya makulopapüler raş, artraljinin eşlik ettiği bu tabloda, sıklıkla romatoid faktör pozitifliği de mevcuttur. Akut hepatit B seyrinde nadiren de olsa, hastalığın akut fazında pankreatit kliniğine rastlanılabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği de saptanabilir. Nadiren de olsa miyokardit, perikardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit ve polinörit bildirilen diğer klinik bulgulardandır. Preikterik dönemdeki bu semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. Bu dönemde ayrıca iştahsızlığa eşlik eden yemek ve sigara tiksintisi, hepatiti akla getirecek semptomlar arasındadır. İkterik dönemde, preikterik dönemdeki hastaya rahatsızlık verici bu bulgularda genellikle görülen düzelmeye birlikte sarılık, hafif kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Serum bilirubini 2,5-3 mg üzerinde olduğu durumda skleral ikter klinik olarak aşikar hale gelir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede, minimal nonspesifik bulgulara rastlanılabileceği gibi, sarılık ve genellikle hassasiyetin de eşlik ettiği hepatomegali (%10), lenfadenopati (%5), ve splenomegali (%5) saptanabilir (43,44,45,46,46,47,48). Vaskülit, immün kompleks nefriti, artrit, poliarteritis nodosa, Gianotti hastalığı, glomerulonefrit, eritema nodosum, Guillain Barre Sendromu gibi genellikle immün kompleks fenomenini yansıtan ekstrahepatik bulgulara da rastlanabilir (49,50,51,52,53,54). Akut HBV enfeksiyonu geçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV enfeksiyonun gidişatı konağın HBV'ye karşı sergilediği immün cevap ile bağlantılıdır. Akut hepatit B öyküsü tanımlanmamakla birlikte, tarama amacı ile alınan serumlarda saptanan yüksek oranda taşıyıcılık, hastalığın daha büyük oranda asemptomatik geçirildiğinin bir göstergesidir. HBV ile infekte hepatositlerin nekrozu, viral replikasyonun gerçekleştiği HBV ile infekte hepatositlere karşı konağın immün saldırısı sonucudur. İmmunolojik aktiviteden, hepatosit yüzey membranında yer alan HBcAg'ye karşı yönelen konağın sitotoksik T hücreleri sorumludur. Direk sitopatik etkiye sahip olmadığından, HBV'ye karşı cevapta, hücre hasarı ve viral klirenste sağlam immün sistemin rolü çok önemlidir (55,56,57).



Primer infeksiyonda HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası kanda belirlemeye başlar ve bunu kısa süre sonra HBV kor antijenine karşı antikorların (Anti-HBc antikorları) kanda görülmesi izler. Bu antikorlar erken infeksiyonda esas olarak IgM tipi antikorlardır. Virüsün akut infeksiyonda mililitredeki miktarı  $10^{10}$  viriyon civarında oldukça yüksektir. Çoğu vakada serumda HBeAg saptanır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HBeAg'nin pozitif saptandığı durumda hepatositlerin %75-100'ünün infekte olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu dönemde hem vertikal, hemde horizontal bulaş olasılığı çok yüksek oranlardadır. Primer infeksiyonda T-hücre bağımlı immün cevap ortaya çıkana kadar ALT düzeylerinde yükselme görülmez. Bu cevap geliştikten sonra virüs titresi hem kanda, hem de karaciğerde düşmeye başlar. Nonsitolitik klirens mekanizmalarının gücü ile bağlantılı olarak masif hepatik destrüksiyon olmaksızın, bütün hepatositlerden infeksiyon temizlenebilir. İnfeksiyonun klirensi ile birlikte dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları serumda saptanmaya başlar. Kendi kendine sınırlanmış bir infeksiyon kliniğinde, viral antijenlerin kaybından sonra ve anti HBs antikorlarının görülmesinden sonra dahi, kanda düşük düzeyde HBV DNA, tüm yaşam boyu olmasada yıllar boyu saptanabilir (43-45). Bu DNA'nın bütün viriyonları ya da bütün HBV genomunu içerip içermediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu serumun inokulasyonu infeksiyon ile sonlanmamıştır (58).

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

Akut hepatit B infeksiyonunu seyirinde bir diğer olası durum fulminan hepatittir. Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (59,60). Ancak fulminan hepatit patogenezinde tek faktörün bu olamayacağı, konağa ve virüse bağlı pek çok faktörün düşünülmesi gerekliliği kanısına varılmıştır (61). Akut HBV infeksiyonuna eşlik eden HCV veya HDV infeksiyonu durumunda da fulminan seyir olasılığının yüksek olabileceği göz ardı edilmemelidir. İkteer başladıktan genellikle 2 hafta içerisinde veya

semptomları takiben ilk 8 hafta içerisinde gelişen hepatik ensefalopati, fulminan gidişin ilk bulgusu olabilir. %0.1 civarında görülebilen bu klinik tabloda karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile birlikte yüksek mortalite oranı dikkati çekmektedir. Uykuya meyil, dalgınlık hali ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri, fizik muayenede flaping tremor, karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeyinde ani azalma protrombin zamanında uzama, oligüri, azotemi ve asit gelişmiş olması önemli bulgulardandır. Ayrıca ateş, lökositoz, hemorajiler ortaya çıkabilir (7).

## **2.7. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik Bulguları**

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

yapılamaz. Bu durumda HBV DNA düzeyleri düşüktür veya saptanamaz, aminotransferazlar normal seviyededir. Bu klinik tablo 'inaktif HBsAg taşıyıcılığı' olarak anılır. Eğer HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri yüksek ise HBeAg negatif kronik hepatit kliniği söz konusudur (62,63).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (64). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (65,66).

Görülebilir diğer semptomlar ise; sarılık, spider anjiom, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. Kronik hepatit B infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve Anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (44, 45,60).

Kronik viral hepatit B'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. Kronik hepatit B infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatoselüler karsinoma saptanır. Kronik HBV infeksiyonu olan olguların her yıl %1- 10 kadarında spontan HBeAg/anti HBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1- 2 civarındadır (43, 44, 67,68).

## 2.8. Tanı

### 2.8.1. Serolojik Tanı Yöntemleri

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

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve 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 kalıyorsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür(69, 62,70).

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 kronikleşeceği belirtilisidir. 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 iyileşeceği 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 diğeri sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır(62,70).

Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4- 8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-

HBc IgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Diğer bir önemli özelliği kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyrederek. Anti-HBc IgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (69, 62,70 ).

Tablo 2. Viral hepatit B göstergeleri ve önemleri

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

### 2.8.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

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

kopya/ml) saptamamalarıdır. Hedef amplifikasyon teknikleri ise oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir. Ancak çeşitli kantitatif test sonuçları arasında standardizasyon sorunu bulunmaktadır (62,70).

### **2.8.3. Patolojik Tanı**

Histolojik olarak Kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (70). 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 (72,73).

Morfolojik sınıflama, temelde, günümüzde genellikle interface aktivitesi olarak tanımlanan, sınırlayıcı membran ( portal alan ile parankim arasındaki hayali membran) parçalanmasının varlığına dayanmaktadır( 73,74,75). Daha sonraki yıllarda kronik hepatit etiyojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş. Ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etiyojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (73).

Kronik hepatit hastalarında dereceleme ve evreleme öncelikle hastalığın etiyojisini, hastalığın aktivitesini belirten derecelemeyi ve bağ doku artışı ile meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemeye çalışmaktır (76)

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(77).

b)İnterface hepatitis: Portal iltihap ile birlikte ve portal mesafelerin bağ dokusunun sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya grup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterface hepatit sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı( apoptosis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir (78). İnterface hepatitis hafif, orta ve şiddetli derecede olabilir. Çoğunluğu CD8+ supresor T lenfositler oluşturmaktadır (77).

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 (72, 73 ).

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 (72).

## 2.9. Laboratuvar

Akut hepatit B'de laboratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hematokrit veya hemoglobine rastlanır. Lökosit sayısı normal, granulositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir (9, 56). 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 (9, 56,81). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır, ancak prognostik

faktör değildir. Serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Serum albumin ve globulin konsantrasyonu genelde normaldir (9,56). Akut viral hepatitlerde protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminan hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 saniye üzerine yükselmesi prognozun ciddiyetini gösterir ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmelidir (80,79).

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 (82,81).

## **2.10. Tedavi**

### **2.10.1. Kronik Hepatit B Tedavisi**

Kronik HBV infeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

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

Kronik B hepatitinin tedavisinde amaç hepatit B virüsü (HBV) replikasyonunu baskılayarak karaciğerdeki nekroinflamasyonu azaltmak, dolayısı ile fibrogenesisini durdurup siroz ve kanser gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemektir. Bu amaca ulaşmanın bir yolu sınırlı bir süre kullanılan bir ilaç ile tam ve devamlı bir viral temizlenme sağlanıp hastalığın ilerlemesinin durdurulmasıdır. Bu hedef için en uygun ilaç olan IFN ile kalıcı virolojik cevap oranları ne yazık ki düşüktür. İkinci yol ise uzun süre ilaç kullanarak tam bir viral temizlenme sağlanamasa bile virüs replikasyonunu baskı altında tutmak ve böylece komplikasyonların gelişmesini önlemeye çalışmaktır. İlaçların kesilmesi ile reaktivasyonların sık görüldüğü nükleosid ve nükleotid analogları



bu yol için daha uygundur. Fakat ilaçların çok uzun yıllar kullanılması zorunluluğu ve bu süre içinde direnç ve yan etki gelişme olasılığının arttığı bu ikinci yolun önündeki engellerdir. IFN'lar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünmodulator etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. IFN'ların başlıca, anti-viral, immünomodulator ve antiproliferatif (anti-tumoral) etkileri vardır.

IFN'ların immün sisteme çeşitli etkileri vardır; hücrel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, natural killer hücre aktivitesini artırma. IFN'ların belki de en önemli immünoregulator etkisi, hücre yüzeyindeki major histokompatibilite (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu artırmasıdır.

IFN, hepatosit yüzeyinde MHC klas I moleküllerini artırarak infekte hepatositin yüzeyindeki virüs antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve infekte hepatositin yok edilmesini sağlar. IFN yokluğunda infekte hepatosit tanınmamakta ve dolayısıyla yok edilemediğinden enfeksiyon eradike edilememektedir. Yani bir nevi immüntolerans olmaktadır. HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik ya da edinsel IFN üretiminde bir defekt olması en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Gerçekten de HBsAg taşıyıcılarında, kronik HDV ve HCV hepatitlerinde endojen IFN üretim defekti tespit edilmiştir (86,87).

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

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

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

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

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

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

Ribavirin, HBV replikasyonun zayıf bir inhibitörüdür.

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

### **Lamivudin**

Sitozin analogudur.(83,84) Monofosfat formunu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. HBV DNA titresini 4.4 log<sub>10</sub> azaltır. İnterferondan farklı olarak, lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azlamaları nispeten eş zamanlıdır; sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. HBV tedavisinde önerilen doz PO 100 mg/gün'dür. Pediyatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün(maksimum 100mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir.

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

HBeAg negatif kronik HBV hepatitinde HBV DNA ve ALT yanıtı, HBeAg pozitif hastalıkla aynıdır. Ancak tedavi kesildiğinde hastaların büyük çoğunluğunda nüks söz konusudur. Tedaviye devam edilmesi ise lamivudine direnç gelişmesi riski taşır. Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. M204V veya M204I mutasyonları, C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L,L180M) ile bir arada olabilir. YMDD variantların oranı 1.yılda %15-25, 2.yılda %35-40, iken, 4.yılda %70'e erişir. YMDD variantlar HBV DNA ve ALT artışı, histolojik düzelmenin bozulması ile bir aradadır. Dolayısı ile, tedavinin 1.yılında ALT normalliği %96 iken, direnç gelişimine paralel olarak 2.yılda %60'a kadar geriler.(84,85)

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

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

### **Adefovir dipivoksil**

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid)'dür. Adenosin monofosfatın fosfanat nükleotid analogu olan adefovirin, PO etkili 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 log<sub>10</sub> azaltır. HIV tedavisi için gerekli dozlarda nefrotoksiktir. HBV tedavisinde ise daha düşük dozlarda kullanıldığı için, böyle bir etki minimaldir. Lamivudin ve entecavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az

olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2/ 2 yıl). Direnç gelişiminden sorumlu N236T ve A181V olmak üzere 2 mutasyon tanımlanmıştır.

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

### **Entekavir**

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid), siklopentil guanosin analogudur. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. HBV DNA titresini 4.6 log<sub>10</sub> azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Bioyararlanımı çok iyidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile infeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0.5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Gıdalar emilimini geciktirir ve AUC %20 oranında azalır. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solusyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz:/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

### **Tenofovir İsoproksil Fumarat**

HIV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV infeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV infeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil- HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmesi üzerine çalışmalar başlatılmıştır. HBV DNA titresini 6.6 log<sub>10</sub> azaltır. HIV infeksiyonunun tedavisinde PO dozu 300 mg/gün'dür. 245 mg tenofovir disoproxil 'e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i,

değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile  $Cl_{cr} < 50$  ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

### **Emtrisitabin (FTC)**

Sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini  $3 \log_{10}$  azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. HBV DNA kaybı, HBeAg serokonversiyon oranları, histolojik düzelme ve YMDD mutasyon gelişme hızı açısından lamivudinden farklı bulunmamıştır. Dolayısı ile kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Kombinasyon tedavisi olarak ise araştırmalar devam etmektedir.

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

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

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

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

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

### **Alamifovir**

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

### Pradefovir, remofovir

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

### LB80380

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

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

HBeAg	HBV-DNA	ALT	Önerilen tedavi yaklaşımı
+	>20.000IU/mL	≤ 2xNÜS (normalin üst sınırı)	Güncel tedavi etkisi düşüktür. İzle, ALT düzeyi yükseldiğinde tedavi için değerlendirilir. Karaciğer hastalığının aile öyküsü var veya kişi 40 yaşın üstünde ve kalıcı 1-2 kat yüksek ALT düzeyleri var ise karaciğer biyopsisi için değerlendirilir. Biyopsi belirgin fibroz veya orta/şiddetli inflamasyon gösteriyor ise tedavi için değerlendirilir.
+	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	3-6 ay izle, spontan HBeAg kaybı yok ise tedavi başla. Kompanse ise tedaviden önce karaciğer biyopsisi için değerlendirilir. Klinik dekompanse veya sarılık var ise acil tedavi başla. Başlangıç tedavisi için IFNα/peg IFNα, lamivudin, adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavinin son noktası HBeAg serokonversiyonudur. Tedavi süresi IFNα için 16 hafta,peg IFNα için 48 hafta,

			lamivudin, adefovir ,entekavir ve telbivudin için en az 1 yıl önerilmektedir (HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 ay devam edilmelidir). IFN $\alpha$ 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN $\alpha$ değiştirilebilir.
-	>20.000IU/mL	> 2xNÜS	Başlangıç tedavisi için IFN $\alpha$ /peg IFN $\alpha$ , lamivudin,adefovir, entekavir veya telbivudin kullanılabilir (İlaç rezistans oranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). Tedavi son noktası belirsizdir. Tedavi süresi IFN $\alpha$ /peg IFN $\alpha$ için 1 yıl, lamivudin, adefovir, entekavir ve telbivudin için 1 yıldan fazla önerilmektedir. IFN $\alpha$ 'ya cevapsız veya kontrendike ise adefovir veya entekavir ile IFN $\alpha$ 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	Kompanse: HBV-DNA > 2.000 IU/mL ise lamivudin, adefovir, entekavirveya telbivudin ile tedaviye başlanabilir (İlaç rezistansoranının yüksekliği nedeniyle lamivudin ve telbivudin tercih edilmez). HBV-DNA < 2.000 IU/mL ise ALT yükselince tedavi için değerlendir. Dekompanse:Lamivudin + adefovir veya entekavir önerilir. Karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir.
+/-	Saptanamaz	siroz	Kompanse ise izle. Dekompanse ise karaciğer transplantasyonu için sevk et.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2011 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 117 kronik hepatit B hastasında, nükleozid analogu olan Tenonofovir ile tedavi alanlarda tenofovir'e karşı direnç ve etkinliğin incelenmesidir.

Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı daha önce 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, abdominal ultrasonografi incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve nükleotid, nükleozid analoglarından sadece birini kullanan 40 (% 34,2) kadın , 77 (% 65,8)107 erkek toplamda 117 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1. ,3. ,6. ,9. ,12. aylardaki HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, HBV-DNA, AST, ALT değerleri kontrol edildi.

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



### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Dekompanse sirozlu, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, daha önce organ nakli yapılmış olan, dekompanse kardiyovasküler 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 hastalarda Tenofovir etkinliği, HbeAg pozitifliği ve başlangıç, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay daki AST, ALT, HBV DNA, Histolojik Aktivite İndeksleri (HAI) ve Fibrozis (FİB) skoru bakıldı.

### **3.ve 6. ay Tedavi Sonuçlarını Değerlendirme Kriterleri**

Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log<sub>10</sub> azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç olarak kabul edildi. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması, parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olması olarak kabul edildi. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır.

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

İstatistiksel Analiz verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortanca (minimum-maximum) ile sunuldu. Ölçülebilir verilerde tanımlayıcı ölçütleri testi kullanıldı. Bazı değişkenlerin normal dağılım gösterdiği ( $p>0.05$ ), bazı değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ( $p<0.05$ ). Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede Wilcoxon testi ve Mc Nemar test kullanıldı.  $p<0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

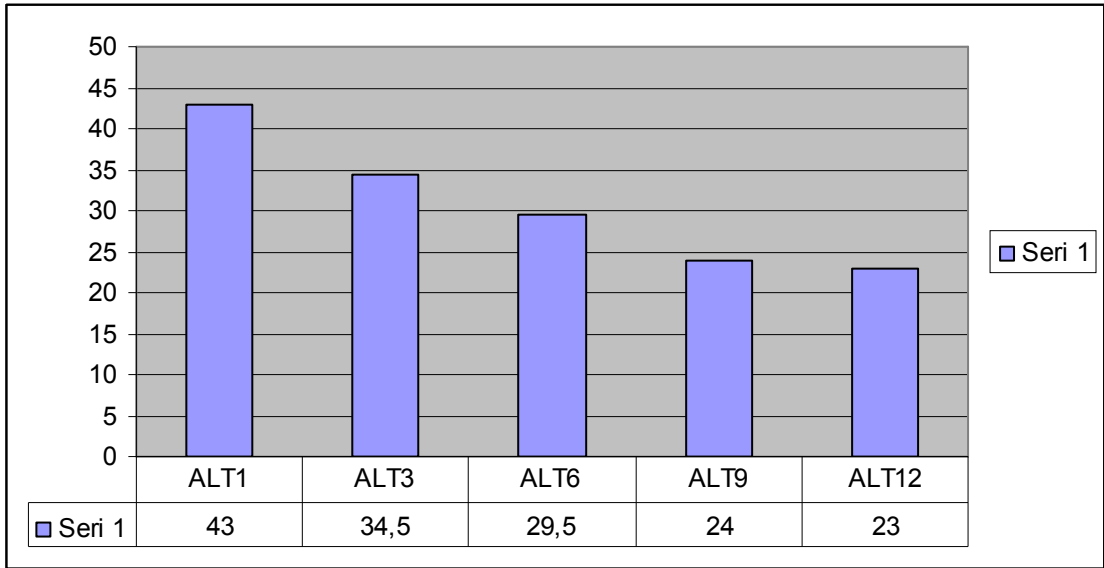
Çalışmaya Tenofovir alan 117 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ı (% 34,2 ) kadın , 77 'si ( % 65, 8) erkek olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $42,0171 \pm 14,61694$  olarak belirlendi. 117 hastadan 1 hasta Peginterferon , 1 hasta Adefovir , 16 hasta lamuvudin tedavisi almıştır.

**Tablo 4: Tenofovir alan hastalarda yaş ortalaması**

	N	Minimum	Maximum	Ortalama		Standart sapma
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std.Error	Statistic
Yaş	117	19,00	77,0	42,0171	1,35134	14,61694

#### 4.1. ALT Sonuçları

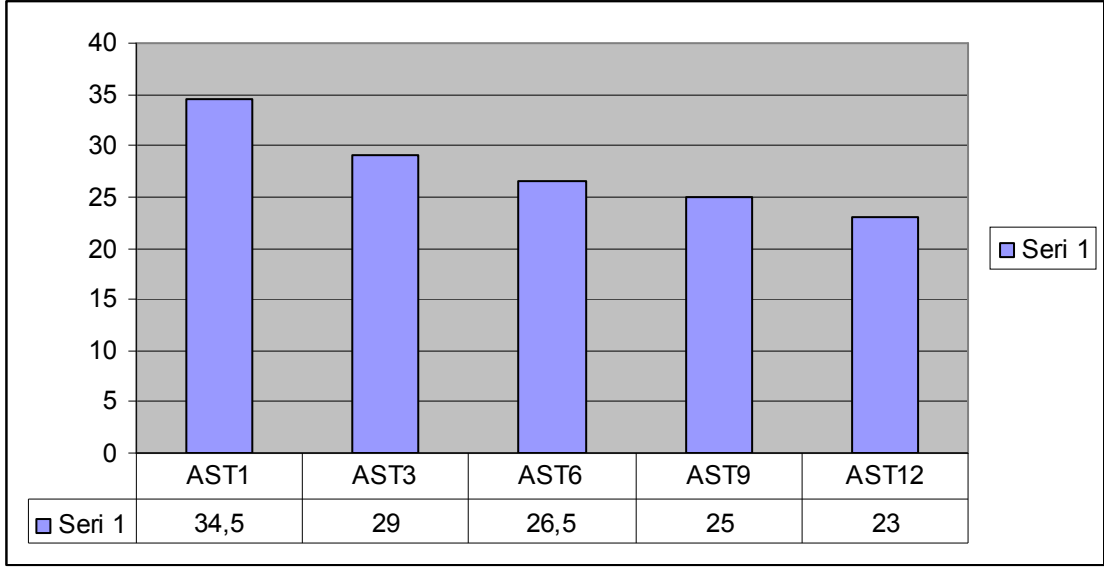
Tenofovir alan hastaların 1. ay ,3. ay ,6. ay, 9. ay ,12. ay ALT ortancaları karşılaştırıldı. Hastaların 1. ayda ALT 43,0 IU/ml (14-796), 3. ayda ALT 34,5 IU/ml (12-249) 6. ayda ALT değerleri 29,5 IU/ml (11-136), 9. ayda ALT değeri 25,0 IU/ml (10-67) ,12. ayda ALT değeri 23,0 IU/ml (11-129) olarak değerlendirildi. 1. ay ,3. ay , 6. ay , 9. ay, 12. ay ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı( $p<0.05$ ). 12. aydaki ALT normalizasyonu % 80,4 olarak değerlendirildi.



Şekil 2: 1. ay , 3. ay ,6. ay, 9. ay ve 12. ay ortanca ALT değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

#### 4.2. AST Sonuçları

Tenofovir alan hastaların 1. ay ,3. ay ,6. ay, 9. ay ,12. ay AST ortancaları karşılaştırıldı. Hastaların 1. aydaki AST değerleri ortancası 34,5 (16-873), 3. ay AST ortalaması 29,0 (15-126), 6. ay AST ortancası 29,5 (11-136), 9. ay AST ortancası 25,0 (10-67), 12. ay AST ortancası 23,0 (14-83) olarak değerlendirildi. 1. ay ,3. ay , 6. ay , 9. ay, 12. ay AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı( $p<0.05$ ).



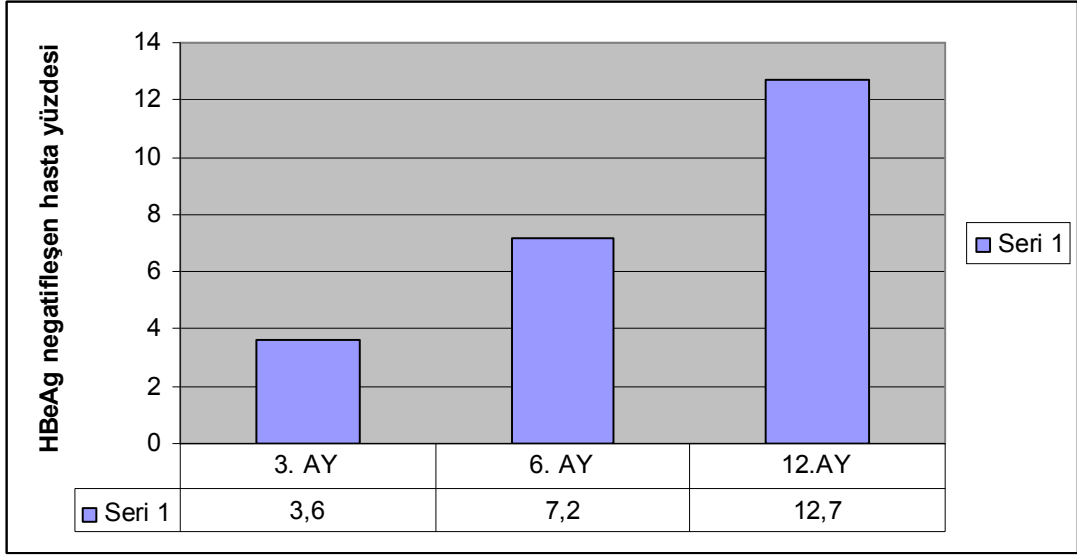
Şekil 3: . 1. ay ,3. ay , 6. ay , 9. ay, 12. ay AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı

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

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay , 6. ay , 9. ay ve 12. ay HBsAg durumları karşılaştırıldı. Hastanın tamamında 1. ayda HBsAg pozitif iken 9. ayda 1 (% 0.85) hastada HBsAg negatifliği gözlemlendi.

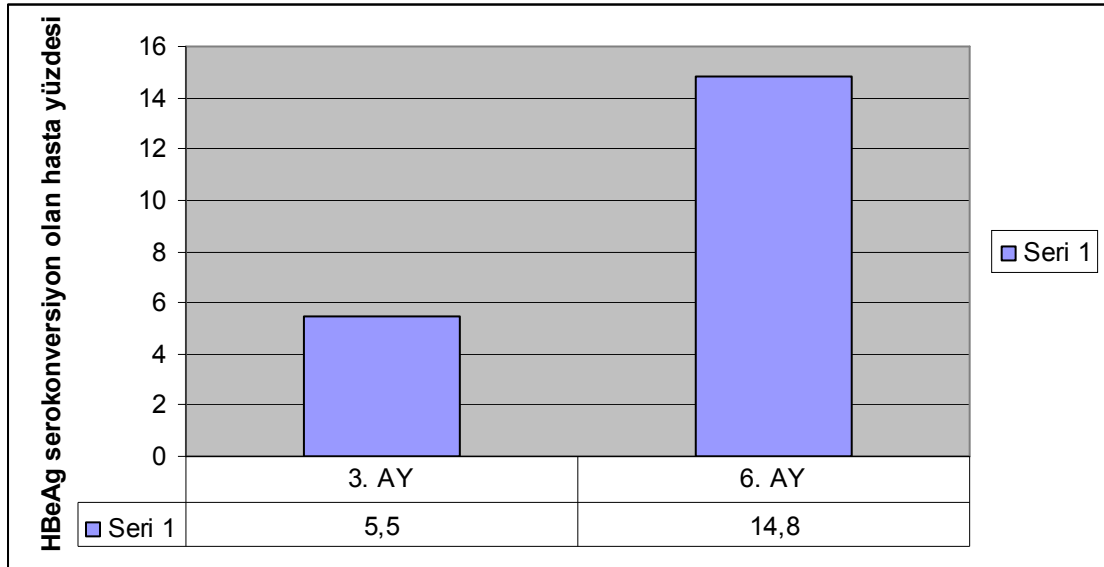
Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay , 6. ay , 9. ay ve 12. ay Anti-HBsAg durumları karşılaştırıldı.. 1. ayda AntiHBsAg tüm hastalarda negatif iken 9. ayda 1 (% 0.85) hastada AntiHBsAg pozitifliği gözlemlendi.

Tenofovir alan hastaların HBeAg sonuçları değerlendirildiğinde 1. ayda 57 (%50,9) hastanın HBeAg negatif, 55 (% 49,1) hastanın HBeAg pozitif olarak değerlendirildi. Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 2 (%3,6) hastanın, 6. ayda 4 (%7.2) hastanın , 12. ayda 7 (%12,7) hastanın dahil HBeAg' si negatifleşti.



Şekil 4: . Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 2 (%1,7) hastanın, 6. ayda 4 (%3,8) hastanın , 12. ayda 7 (%7,36) hastanın dahil HBeAg' si negatifleşti.

Tenofovir alan hastaların AntiHBe sonuçları değerlendirildiğinde 1. ayda 58 (%51,8) hastanın AntiHBe' si negatif , 54 (% 48,2) AntiHBe ' si pozitif olarak tesbit edildi. Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 3 (% 5,5)hastanın , 6. ayda 8 (% 14,8) hastanın AntiHBe pozitifliği , serokonversiyonu olduğu görüldü.

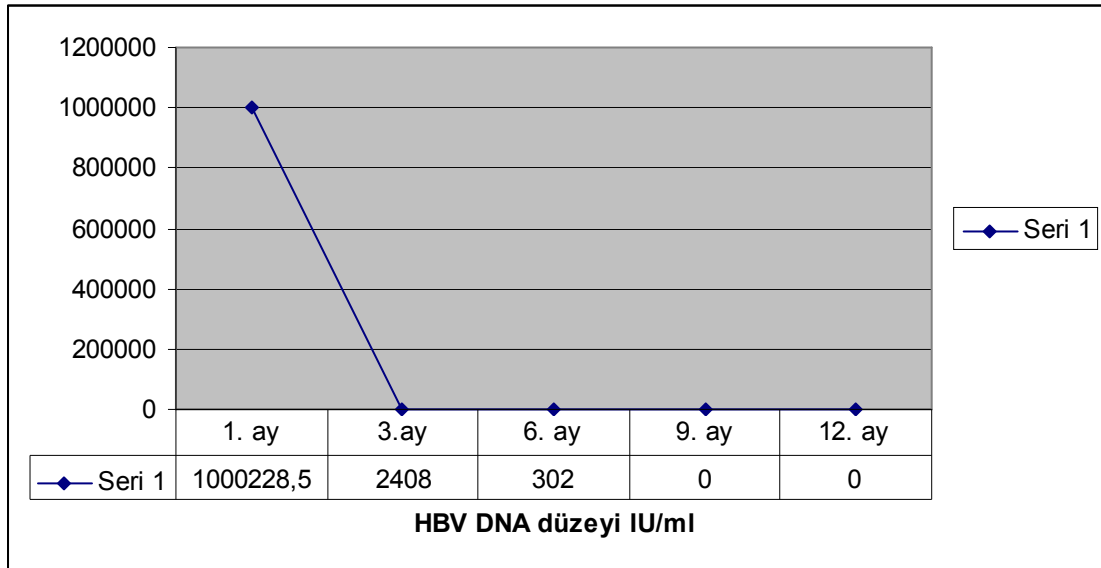


Şekil 5: Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 3 (% 5,5 )hastanın , 6. ayda 8 (% 14,8) hastanın AntiHBe pozitifliği , serokonversiyonu olduğu görüldü.

#### 4.4. HBV DNA Sonuçları

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan 117 hastanın 1. ay ortanca HBV DNA değerleri 1000228,5 IU/ml , 3. ay ortanca HBV DNA değerleri 2408 IU/ml (0-5000405), 6. ay ortanca HBV DNA değerleri 302 IU/ml (0-5730000), 9. ay ortanca HBV DNA değerleri 0 IU/ml (0-239573), 12 . ay HBV DNA değerleri 0 IU/ml (0-191573) olarak değerlendirildi.Tedavi öncesi çalışmaya alınan 117 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log<sub>10</sub>'dan daha fazla HBV DNA düşüşü mevcuttu.Primer cevapsız hasta saptanmadı.

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında 1. ay , 3. ay , 6. ay ,12. ay HBV DNA düzeylerinde istatikselsel olarak anlamlı şekilde düşme sağlanmıştır.(p < 0.05).

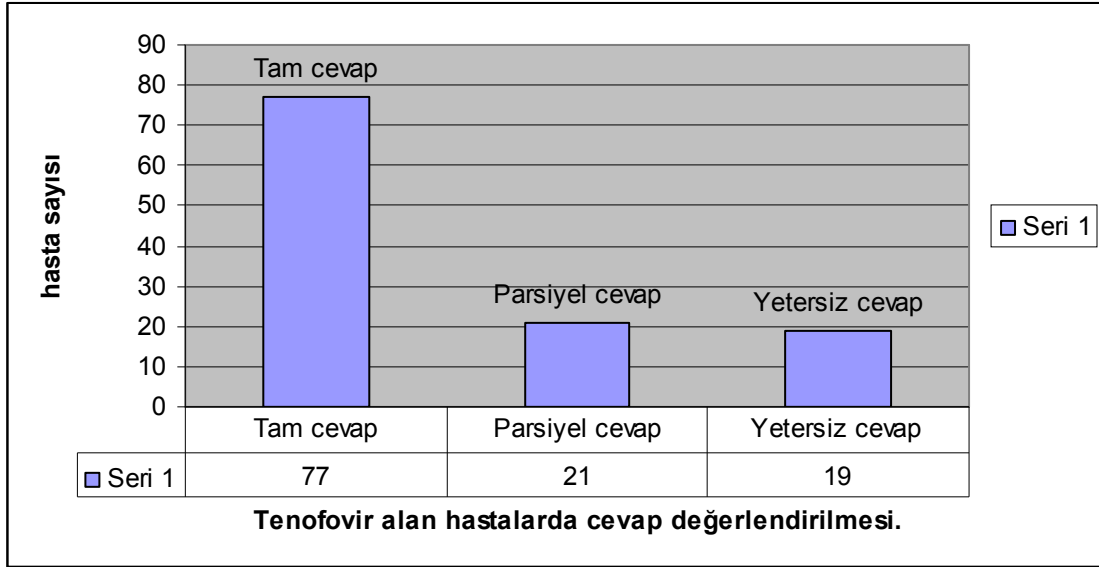


Şekil 6: Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay HBV DNA değerinin ortanca grafiksel görüntüsü

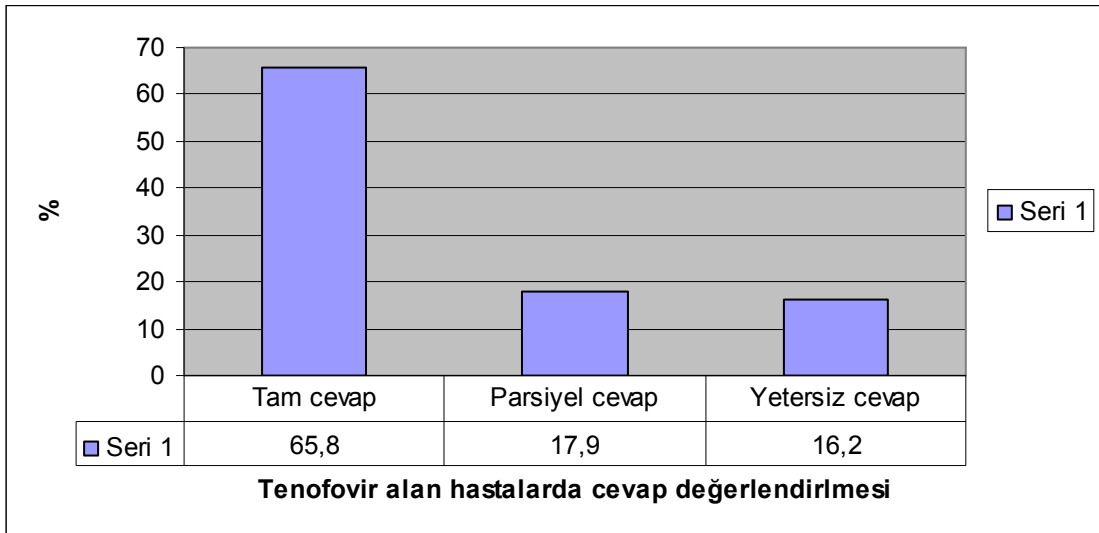
Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log<sub>10</sub> azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç olarak kabul edildi. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması, parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir

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

Tedavinin 6. ayında 77 hastada (% 65,8) tam cevap , 21 hastada (% 17,9) parsiyel cevap , 19 hastada (% 16,2) yetersiz cevap olduğu saptandı.

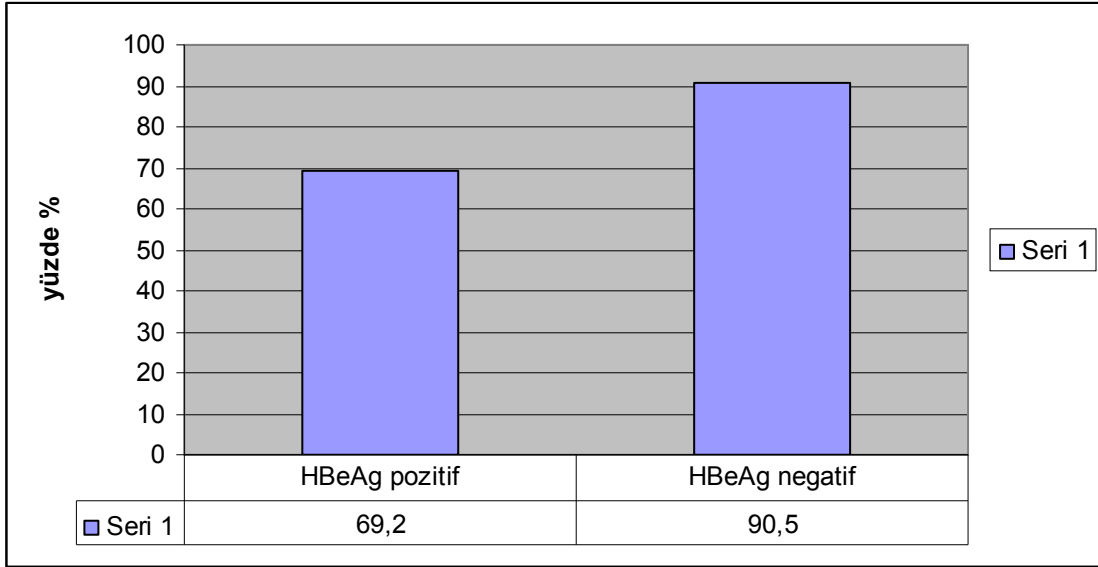


Şekil 7: Tenofovir alan hastalarda 6. aydaki cevap değerlendirilmesi (hasta sayısı).



Şekil 8: Tenofovir alan hastalarda 6. aydaki cevap değerlendirilmesi (%).

Hastaların 12. ayda bakılan saptanamayacak kadar düşük HBVDNA seviyesi olan hasta sayısı 84 (%71,4 ) olarak saptandı. HBeAg pozitif olan hastaların 12. ay sonunda HBV DNA ölçülemeyecek seviyede olan hasta sayısı 52 (%69,2) , HBeAg negatif olan hastaların 12. ay sonunda HBV DNA ölçülemeyecek seviyede olan hasta sayısı 53 (%90,5) olarak değerlendirildi.



Şekil 9: HBeAg pozitif ve negatif olan hastalarda 12. ay sonunda HBV DNA seviyelerinin negatif olduğu hasta yüzdesi.



## 5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B virus infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de epidemiyolojik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı bulunmaktadır ( 88). İnaktif HBV aşısının kullanımı ile birlikte bu virus ile mücadelede önemli yol katedilmiştir. Kronik hepatit B’li kişiler siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma (HCC) riski altındadırlar. HBV infeksiyonu siroz zemininde veya siroz olmaksızın HCC gelişim riskini artırmaktadır. En yüksek morbidite ve mortalite yeni doğan ve erken çocukluk döneminde enfeksiyonun kazanıldığı durumlarda görülmektedir.

Hastalık, bazı hastalarda görülen sürekli düşük seviyede HBV replikasyonu ile seyreden selim bir infeksiyondan, siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC’ye yol açan ağır kronik hepatite kadar çok geniş bir yelpazede yer alan davranış göstermektedir. Kronik Hepatit B infeksiyonu HBeAg-negatif veya HBeAg-pozitif (vahşi tip) kronik hepatit şeklinde ortaya çıkabilir. HBeAg-pozitif hastalık erken infeksiyonu dönemini yansıtırken, HBeAg-negatif hastalığa HBV varyantlarının replikasyonu neden olmaktadır. Bu viruslarda genomun precore ve/veya temel core promotor bölgelerinde nükleotid substitüsyonu vardır ve genelde ileri yaşlarda görülen HBV infeksiyonunu

temsil eder (89). Kronik HBV infeksiyonunun en yaygın formu HBeAg-negatif hastalıktır ve bazen inaktif HBV taşıyıcılığından ayırt etmek güç olabilir. Bizim çalışmamamızdaki hastaların %50,4 HBeAg negatif, % 49,5 HBeAg pozitif olarak değerlendirildi.

Kovalen kapalı dairesel DNA'nın infekte hepatositlerin çekirdeğine kalıcı olarak bağlanması nedeni ile HBV infeksiyonunu eradike etmek mümkün değildir. Hepatit B replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ilerleyici kronik hepatit B riskini azalttığı görüşü birçok tedavi kılavuzunun temelini oluşturmaktadır. Bu kılavuzlarda HBV DNA düzeyinin mümkün olan en düşük düzeyde ve PCR ile saptanma sınırının altına düşürülmesi önerilmektedir. Gerçek zamanlı PCR analizleri kullanarak HBV DNA düzeylerinin saptanması tanı, tedavi kararı ve antiviral tedavi sonrası hastaların takip edilmesi için zorunludur. HBeAg-negatif veya HBeAg-pozitif hastalarda tedavinin ideal sonlanım noktası anti-HBs' ye serokonversiyon veya bu olmadan kalıcı HBsAg kaybıdır. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (80).

Kronik hepatit B tedavisine karar vermede en önemli parametreler serum HBV DNA konsantrasyonu, serum ALT düzeyi ve histolojik derece ve evredir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (60). Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV-DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (62,25). İnterferonlar antiviral, immunomodulator ve antiproliferatif etkiye sahipken, nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler (3-5). Viral direnç antiviral ajanlara karşı primer veya sekonder direnç şeklinde ortaya çıkabilir (90). Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log<sub>10</sub> azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç varlığını gösterir. Sürekli ilaç alımı esnasında en düşük HBV DNA düzeyinden en az 1 log<sub>10</sub> artış olması sekonder direnç veya virolojik kırılma olarak tanımlanır.

Kronik HBV infeksiyonunun komplikasyonlarını ve ilaç direncinin önlenmesi için antivirallere karşı direnç ve tedavi başarısızlığının erken tanınması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda virolojik cevabın ayrıntılı takibi gerekmektedir. Primer tedavi başarısızlığını dışlamak için 12 hafta sonra ve viral replikasyonun yeterli baskılandığını saptamak için 24. haftada HBV DNA düzeyi saptanmalıdır. 24. Haftada tedavi yanıtı tam, parsiyel veya yetersiz virolojik cevap olarak sınıflandırılabilir. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması durumudur. Parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olmasıdır. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır. Bizde bu kriterleri göz önüne alarak çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almış veya almamış 117 hastayı aldık. Bu hastalarda Tenofovir tedavisi altında retrospektif olarak 1. ay , 3. ay , 6. ay , 9. ay ve 12. ayda ki HBV DNA sonuçlarını değerlendirdik.

Tedavi öncesi çalışmaya alınan 117 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log<sub>10</sub>'dan daha fazla HBV DNA düşüşü oldu. Primer cevapsız hasta saptanmadı.

Tenofovir alan hastaların 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında 1. ay, 3. ay , 6. ay ,12. ay HBV DNA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme sağlanmıştır.(p < 0.05). Tedavinin 6. ayında 77 hastada (% 65,8) tam cevap , 21 hastada (% 17,9) parsiyel cevap , 19 hastada (% 16,2) yetersiz cevap olduğu saptandı.

İbrahim Başarır ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Kronik Hepatit B hastalarında tedavi yanıtları değerlendirilmiş olup Tenofovir alan 20 hasta 1 yıl boyunca değerlendirilmiştir. 1 yıl sonunda ALT normalizasyonu %80, HBV DNA ölçülemeyecek düzeye inmesi %75, HBeAg serokonversiyonu %33 olarak değerlendirilmiştir (91).

Güzelbulut ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 48 hafta boyunca Entekavir ve Tenofovir alan hastalar değerlendirilmiştir. ALT normalizasyonu %85, HBV DNA ölçülemeyecek düzeye inmesi %75, HBeAg serokonversiyonu %50 olarak değerlendirilmiştir (92).

Marcellin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 266 hasta 48 hafta süre ile izlenmiştir. 125 hasta Tenofovir , 41 hasta Adefovir tedavisi almıştır. HBeAg pozitif olan hastaların % 76'sı , HBeAg negatif olan hastaların % 82'sinde HBV DNA seviyeleri ölçülemeyecek ( <69 IU/ml ) değer altına inmiştir(93).

Matthews ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 12 hasta Tenofovir , 13 hasta Lamuvudn tedavisi almıştır. Çalışma 48 hafta sürmüştür. Tenofovir alan hastaların %75 HBV DNA seviyeleri ölçülemeyecek düzeye gelmiştir. HBeAg kaybı %43, HBsAg kaybı % 8 olarak değerlendirilmiştir (94).

Gloria Woo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma 12 ay sürmüştür. HBeAg pozitif olan hastalarda HBV DNA'nın ölçülmeyecek seviyeye gelen hasta yüzdesi % 88 olarak değerlendirilmiştir. ALT normalizasyonu %66, HBeAg serokonversiyonu % 20, HBsAg kaybı %5 olarak değerlendirilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda 12 ay süre ile 117 hasta retrospektif olarak tarandı. ALT normalizasyonu %80,4 olarak değerlendirildi. 1 hastada( % 0,85) hastada HBsAg kaybı gözlemlendi. 1 (% 0,85) hastada AntiHBsAg pozitifliği gözlemlendi. %12,7 hastada HBeAg kaybı gözlemlendi. % 14,8 hastada HBeAg serokonversiyonu gözlemlendi. %71,4 HBV DNA seviyesi ölçülemeyecek düzeye geldi. HBeAg pozitif olan hastaların % 71,4, HBeAg negatif olan hastaların %90,5'inde HBV DNA seviyeleri ölçülemeyecek düzeye geldi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hepatit B virus enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de epidemiyolojik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı bulunmaktadır ( 88). . Kronik hepatit B’li kişiler siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma (HCC) riski altındadırlar. HBV enfeksiyonu siroz zemininde veya siroz olmaksızın HCC gelişim riskini artırmaktadır. En yüksek morbidite ve mortalite yeni doğan ve erken çocukluk döneminde enfeksiyonun kazanıldığı durumlarda görülmektedir(89).

Kronik hepatit B tedavisine karar vermede en önemli parametreler serum HBV DNA konsantrasyonu, serum ALT düzeyi ve histolojik derece ve evredir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (60). Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV-DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV’nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (62,25).

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2011 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 117 kronik hepatit B hastasında, nükleozid analogu olan Tenonofovir ile tedavi alanlarda tenofovir'e karşı direnç ve etkinliğin incelenmesidir.

HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, HBV-DNA, AST, ALT, abdominal ultrasonografi incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve nükleotid, nükleozid analoglarından sadece birini kullanan 40 (% 34,2) kadın , 77 (% 65,8)107 erkek toplamda 117 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1. ,3. ,6. ,9. ,12. aylardaki HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, HBV-DNA, AST, ALT değerleri kontrol edildi.

Tenofovir alan hastalarda . 1. ay ,3. ay , 6. ay , 9. ay, 12. ay ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı(p<0.05). 12. aydaki ALT normalizasyonu % 80,4 olarak değerlendirildi.

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay , 6. ay , 9. ay ve 12. ay HBsAg durumları karşılaştırıldı. Hastanın tamamında 1. ayda HBsAg pozitif iken 9. ayda 1 (% 0.85) hastada HBsAg negatifliği gözlemlendi.

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay , 6. ay , 9. ay ve 12. ay Anti-HBsAg durumları karşılaştırıldı.. 1. ayda AntiHBsAg tüm hastalarda negatif iken 9. ayda 1 (% 0.85) hastada AntiHBsAg pozitifliği gözlemlendi.

Tenofovir alan hastaların HBeAg sonuçları değerlendirildiğinde 1. ayda 57 (%50,9) hastanın HBeAg negatif, 55 (% 49,1) hastanın HBeAg pozitif olarak değerlendirildi. Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 2 (%3,6) hastanın, 6. ayda 4 (%7.2) hastanın , 12. ayda 7 (%12,7) hastanın dahil HBeAg' si negatifleşti.

Tenofovir alan hastaların AntiHBe sonuçları değerlendirildiğinde 1. ayda 58 (%51,8) hastanın AntiHBe' si negatif , 54 (% 48,2) AntiHBe ' si pozitif olarak tesbit edildi. Takipler sırasında 1. ay ile kıyaslandığında 3. ayda 3 (% 5,5)hastanın , 6. ayda 8 (% 14,8) hastanın AntiHBe pozitifliği , serokonversiyonu olduğu görüldü.

Tenofovir alan hastaların 1. ay , 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında 1. ay , 3. ay , 6. ay ,12. ay HBV DNA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme sağlanmıştır.(p < 0.05).

Tedavinin 6. ayında 77 hastada (% 65,8) tam cevap , 21 hastada (% 17,9) parsiyel cevap , 19 hastada (% 16,2) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Hastaların 12. ayda bakılan saptanamayacak kadar düşük HBVDNA seviyesi olan hasta sayısı 84 (%71,4 ) olarak saptandı. HBeAg pozitif olan hastaların 12. ay sonunda HBV DNA ölçülemeyecek seviyede olan hasta sayısı 52 (%69,2) , HBeAg negatif olan hastaların 12. ay sonunda HBV DNA ölçülemeyecek seviyede olan hasta sayısı 53 (%90,5) olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak Kronik Hepatit B nedeni Tenofovir ile tedavi edilen hastalarda direnç yoktur. Hastaların AST, ALT, HBV DNA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. HBsAg ve HBeAg serokonversiyonunda istenen değerlere ulaşamamıştır.

Bunun için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### Giriş ve Amaç

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

### Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Tenofovir kullanan 117 kronik hepatit B hastası dahil ettik. Hastalarda ALT, AST ,HBV DNA, HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe düzeyini araştırdık. 1., 3., 6., 9., 12. aydaki HBV DNA, ALT , AST, HBsAg, AntiHBs, HBeAg, AntiHBe düzeylerini karşılaştırdık.

### Bulgular

Tenofovir tedavisi alan hastaların 1. ay, 3. ay , 6. ay,9. ay ve 12. aydaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde 1 log<sub>10</sub>'dan daha fazla düşüş mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 6. ayında 77 hastada (% 65,8) tam cevap , 21 hastada (% 17,9) parsiyel cevap , 19 hastada (% 16,2) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Tenofovir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri ile tedavinin 6. ay, HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında HBV DNA düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tenofovir alan hastaların 1. ay, 3.ay, 6.ay, 9. ay ve 12. ay AST ve ALT ortalamaları karşılaştırıldı. AST ve ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (  $p < 0.05$  ).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayındaki HbsAg ve AntiHBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında AntiHBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada AntiHBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi.



Tenofovir tedavisi alan hastaların tedavinin 1. ayı ve tedavinin 12. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Tedavinin 1. ayında 54 hastada AntiHBeAg pozitif olan hastaların 12. aydaki takiplerinde 62 hastada AntiHBeAg serokonversiyonu saptandı.

### **Sonuç**

Sonuç olarak Kronik Hepatit B nedeni Tenofovir ile tedavi edilen hastalarda direnç yoktur. Hastaların AST, ALT, HBV DNA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. HBsAg ve HBeAg serokonversiyonunda istenen değerlere ulaşamamıştır.

Bunun için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit B, Lamivudin, HBV DNA

## 8. SUMMARY

### **Aim**

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

### **Material and method**

We reviewed 117 chronic Hepatitis B patinets and compared HBV DNA, ALT and AST, HBeAg, AntiHBe, HBsAg, AntiHBs levels at 1., 3., 6., 9. and 12 months after the start of Tenofovir treatment.

### **Results**

We compared first, third, sixth, ninth, twelfth month levels of HBV DNA. At third month, HBV DNA level dropped more than 1 log<sub>10</sub>. There were non unrespondes patient at third month

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

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

HBsAg and AntiHBsAg status of study patinets was also compared.

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

HBeAg status of study patients at the first months and twelfth mounths were compared 54 out of 62 HBeAg positive patinets became serologically anti HBeAG positive at twelfth mounth of treatment.

### **Conclusion**

As a result of Chronic Hepatitis B is because there is no resistance in patients treated with Tenofovir. Patients with AST, ALT, HBV DNA levels have been meaningful statistical olark decline. HBsAg and HBeAg serokonversiyonunda desired values accuracy . To do this, you need a wider in the series.

**Key Words:** Chronic Hepatitis B, Lamivudine, HBV DNA

## KAYNAKLAR

1. Biringel S, Tekeli E(2007): Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar(s. 11-22). Ankara: Bilimsel tıp yayınevi
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089-94.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-1745.
4. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(1):S125-S129.
5. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
6. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlık, 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 Savaşım Derneği; 2003: 129-134
8. Mahoney Fj. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis Bvirus 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: 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: 67-78.
16. Akarca U. S. Hepatit B vir • □ 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; 121-128.
18. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (Eds.). Manual of Clinical Microbiology. 6. Ed., Washington DC: ASM Pres; 1995: 1035-1044.
19. Korkutan İ. (2006). Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
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; 15-37.
22. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996: 641-700
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; 1-40.
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: 1350-1370.

25. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
26. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi, 1998; 19(6): 610-619.
27. Tabak F. Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak F (Eds). Gunumuzde virus hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulasıcı Hastalıklarla Savas Derneği; 1998: p.21-30
28. Saveci E. (2006). Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
29. Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1995; 345: 27-
30. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ, (Eds.). Viral Hepatit 2003. 1.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savasım Derneği; 2003: 86-120.
31. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health 2000;114:411-412.
32. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör).Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206
- 33.. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrisons Princiğle of Internal Medicine. 13 th edition. New York:McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478
34. Özdener H. Hepatit Virüslerinin moleküler biyolojisi. Viral Hepatit Dergisi 1997; (1): s;1-18
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 eantigen 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): s;56-58
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;135:759-768.
39. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics Liver Dis* 2003; 7: 521-536.
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;118:191-194.
43. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem* 1997; 43: 1500-6.
44. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitapevi Yayınları, 2002: 16- 23.
45. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118- 29.

46. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4: 829- 35.
47. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529- 45.
48. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS, Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol* 1994;68: 5792-803.
49. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187- 92.
50. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1: 192- 5.
51. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111:479- 83.
52. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic, and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663- 76.
53. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine* 1990;69: 200- 16.
54. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4.th Edition USA, Churchill- Livingstone; 1995: 1406- 1439.
55. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733- 45.
56. Jung M-C, Diepolder HM Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 641- 50.



57. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092- 3.
58. Prince AM, Lee D-H, Brotman B. Infectivity of blood from BCR-positive, HBsAg negative anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection *Tranfusion* 2001;41: 329- 32.
59. Liang TJ, Hasegawa K, Remon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705- 9.
60. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;39: 1281- 7.
61. Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis. *Hepatology*. 1998;28: 1390- 7.
62. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 39: 3-25.
63. Chwla Y, Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005;28: 82.
64. Foster GR, Goldin RD, Tomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes asignificant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27: 209- 12.
65. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 27- 31.
66. Akagi G, Furuya K, Otsuka H. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982;49: 678- 82.
67. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797- 801.
68. Bilgiç A, Özacar T: Hepatit B virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, DoğanayM(Ed'ler).İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi cilt 2, Nobel TıpKitabevleri 2. Baskı, Ankara 2002;1350- 1367.
69. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(ed'ler). *Viral Hepatit* 2007. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını* 1. Baskı, İstanbul 2007;124- 134.
70. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. *Patology of the liver*, 4th.ed. London, Churchill Livinstone, 2002,pp313- 363.

71. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis, *Liver Int* 2007; 27: 681- 6.
72. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31(1):241- 6.
73. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4):598- 607.
74. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 2007;20: 3- 14.
75. Knodell Rg, Ihsak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431- 435.
76. Babbista A, Bianchi L, De Groote J, et al. The Diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and Inflammation. *Histopathology*. 988 Jun; 12(6): 569- 79.
77. Ihsak KG. pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;13: 40- 55.
78. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A Through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. 6th Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 123-1170.
79. Sherlock S, Dooley J: *Chronic Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System*. 10.th Edition, London, The Blackwellscience, 1997: 303- 335.
80. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008;6(12):135- 1341.
81. 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.
82. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
83. Chien RN, Yeh CT, Tsai S L, Chu CM, Liaw Y F: Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy, *Hepatology* 2003;38 (5):1267-73.
84. Aydın K. Kronik hepatit B' de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20: 203-207.

85. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B' de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
86. Eddleston ALWF and Dixon B. Interferons in the treatment of chronic viralinfection of the liver, 1. edit, UK, Pennine Press 1990.
87. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. J Hepatol 5-10, 1990
88. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997 Dec 11;337(24):1733-45.
89. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. Mol Aspects Med. 2008 Feb-Apr;29(1-2):72-84.
90. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology. 2007 Jul;46(1):254-65.
91. İbrahim Başarır ve ark. (2011). Kronik Aktif Hepatit B hastalarında tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, Zonguldak
92. Güzelbulut F, Kurdas Övünç AO, Cetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, DeđerimenciSaltürk AG, Sezikli M, Ozkara S, Cetinkaya F. Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Chronic Hepatitis B. Hepatogastroenterology. 2011; 59: 1-14.
93. Marcellin, P., Heathcote, E.J., Buti, M., Gane, E., de Man, R.A., Krastev, Z. et al. (2008) Tenofovir disoproxilfumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 359: 2442\_2455.
94. Matthews, G.V., Avihingsanon, A., Lewin, S.R., Amin, J., Rerknimitr, R., Petcharapirat, P. et al. (2008) A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand. Hepatology 48: 1062\_1069.
95. Gloria Woo, George Tom Linson, Yasunari Nishikawa, Matthew Kowgier, Morris Sherman, David K.H. Wang, Ba Pham, Wandy J. Ungar, Thomas R. Einorson, E. Jenny Heathcote, Murray Krahn. (October 2010) Tenofovir and Entecavir are the most effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B : Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. Gastroenterology: 1218-1229.

