



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELİKLER,  
ANTİVİRAL TEDAVİ VE TEDAVİYE YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Diğdem ÖZER YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2014**



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELİKLER,  
ANTİVİRAL TEDAVİ VE TEDAVİYE YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Diğdem ÖZER YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Reşit MISTIK**

**BURSA-2014**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş .....	1
Tarihçe .....	1
Sınıflandırma .....	2
Viryon Yapısı .....	2
Genomun Yapısı.....	4
Virüs Replikasyonu.....	5
Subtip ve Genotipler.....	7
Mutant Virüsler.....	7
Precore/core mutasyonları.....	8
S Gen Mutasyonları.....	8
P Gen Mutasyonları.....	8
X Gen Mutasyonları.....	9
Patogenez .....	9
Hepatit Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	10
Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik.....	14
Akut Hepatit Dönemi.....	14
Kronik Hepatit Dönemi.....	14
Kronik Hepatit B'nin Klinik Seyri.....	15
İmmün Toleran Dönem.....	15
İmmün Temizlik (Yanıt) Dönem .....	16
İnaktif Dönem.....	16
Reaktivasyon Dönemi.....	17
HBV'de Tanı.....	18
Serolojik Tanı Yöntemleri.....	18
Alanin Aminotransferaz.....	21
Moleküler Tanı Yöntemleri.....	21
Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi.....	21

Tedavi.....	23
İnterferon.....	25
Nükleot(z)it Analogları.....	26
Lamivudin.....	27
Adefovir.....	28
Entekavir.....	29
Telbivudin.....	30
Tenofovir.....	30
Gereç ve Yöntem.....	32
Hasta seçimi.....	32
Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	32
Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri ve	
Verilerin Toplanması.....	32
Biyokimyasal Veriler.....	33
Viral Belirteçler.....	33
Moleküler Testler.....	33
Karaciğer Biyopsi Verileri.....	33
Kullanılan İstatistik Yöntemleri.....	34
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	44
Kaynaklar.....	51
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

## ÖZET

Hepatit B hastalığı dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en fazla görülen sebebidir ve hepatosellüler karsinom, siroz ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Antiviral tedavilerin amacı hastalığın progresyonunu önlemektir. Bunu da viral yükü ve fibrozisi azaltmakla yaparlar. Tedavi için interferon, nükleosid (lamivudine, entecavir, tenofovir) ve nükleotid analoglarını (adefovir, tenofovir) içeren çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu seçenekler HBV DNA düzeyleri, ALT, karaciğer histolojisi, HBeAg ve HBsAg üzerine değişik etkiler göstermekte ve farklı hasta gruplarında farklı düzeylerde tedavi yanıtı oluşturmaktadır.

Bu çalışma kronik hepatit B nedeniyle en az bir yıldır tedavi alan hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve süreleri, tedavi değişiklikleri, yan etki profilleri, moleküler, serolojik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri karşılaştırılarak tedavi grupları arasındaki benzer ve farklı özelliklerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2005-31.12.2012 tarihleri arasında başvurup kronik hepatit B nedeniyle tedavi alan 134 hasta dahil edildi. 22 hastanın interferon (%16,4), 48 hastanın lamivudin (%35,8), 45 hastanın entekavir (%33,5), 10 hastanın tenofovir (%7,4), 5 hastanın telbivudin (%3,7), 1 hastanın adefovir, 1 hastanın lamivudin+adefovir, 1 hastanın interferon+entekavir ve 1 hastanın tenofovir+entekavir tedavisi aldıkları saptandı.

İnterferon tedavisi alan hastaların ortalama tedavi süresi 8,7 ay; lamivudin alanların 34,6 ay; entekavir kullananların 36,5 ay; tenofovir alanların 37,8 ay; telbivudin grubunun ise 13 ay bulundu. Adefovir tedavisi alan hasta sayımız az olduğundan ortalama tedavi süresi değerlendirilmesi yapılmadı.

İnterferon alan 22 hastanın 12'sinde (%54), lamivudin alan 48 hastanın 15'inde (%31,2), entekavir alan 45 hastanın 6'sında (%13),

telbivudin alan 5 hastanın 1'inde (%20), adefovir alan 1 hastada ve lamivudin+adefovir alan 1 hastada tedavi değişikliği yapıldığı gözlemlendi. Tenofovir tedavisi alan hastaların hiçbirinde tedavi değişikliği yapılmadığı saptandı.

Tedavinin 1. yılında HBV DNA negatifleşmesi açısından lamivudin ile interferon ve lamivudin ile entekavir arasında istatistiksel fark saptanırken (sırasıyla  $p < 0,026$  ve  $p < 0,05$ ); lamivudin ile tenofovir tedavisi arasında istatistiksel fark gözlenmedi ( $p = 0,356$ ).

Tedaviye direnç açısından tenofovir alan hastalarımızda direnç saptanmazken lamivudin alan hastalarda çeşitli çalışma sonuçlarına göre daha düşük (48 hastanın 15'inde (%31,2)), entekavir alan hastalarımızda daha yüksek (45 hastanın 5'inde (11,1)) direnç oranları görüldü.

İlaç yan etkileri açısından değerlendirildiğinde entekavir kesilerek tenofovir'e geçilen 1 hastada osteopeni, 1 hastada fosfor düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği görüldü. Sadece tenofovir kullanmış bir hastada osteopeni, 1 hastada ise osteoporoz saptandı. Entekavir kullanan bir hastada kreatinin yüksekliği nedeniyle doz ayarı yapılırken; interferon kullanan bir hastada derin trombositopeni olması nedeniyle tedavi kesildiği, 1 hastada ise allerjik reaksiyon nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı tespit edildi. Telbivudin alan 1 hastada kreatinin fosfokinaz (CK) yüksekliği olması nedeniyle tedavisi kesilmek zorunda kalındığı gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit B, direnç, tedaviye yanıt.

## SUMMARY

### **Demographic Characteristics in Patients with Chronic Hepatitis B, Antiviral Treatment and Comparison of Response to Therapy**

Hepatitis B disease is the most common cause of chronic liver disease in the world and can lead to hepatocellular carcinoma, cirrhosis and liver failure. The aim of antiviral therapy is to prevent progression of the disease. And they do it by reducing the viral load and fibrosis. For the treatment the various treatment options that interferon, nucleoside (lamivudine, entecavir, tenofovir) and nucleotide analogues (adefovir, tenofovir) contains are available. These options show different effects on HBV DNA levels, ALT, liver histology, HBeAg and HbsAg and different patient groups' response to treatment in different levels.

The aim of this study is to determine similar and different features between the treatment groups by comparing patients' who receive treatment because of hepatitis B at least one year, demographic characteristics, treatment and duration, treatment changes, adverse effect profile, molecular, serological, biochemical and histological characteristics.

In this study, 134 patients who get treatment of Hepatitis B at least one year and were admitted to Uludag University School of Medicine the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department between 01.01.2005-31.12.2012 were analyzed retrospectively. Study designed with Uludag University Faculty of Medicine Research Ethics Committee approval.

When patients classified by treatment; 22 patients were interferon (16.4%), 48 patients lamivudine (35.8%), 45 patients entecavir (33.5%), 10 patients tenofovir (7.4%), 5 patients telbivudine (3.7%), 1 patient adefovir, 1 patient lamivudine + adefovir, 1 patient interferon + entecavir and 1 patient was tenofovir + entecavir treatment group.

Patients' interferon treatment's mean duration time was 8.7, lamivudine's 34.6, entecavir's 36.5 and tenofovir's 37.8, telbivudine's 13

months. Our number of patients receiving adefovir therapy is few that's why the mean time of treatment didn't evaluate.

There were treatment changes observed at the 12 (54%) of 22 in interferon group, 15 of 48 (31.2%) in lamivudine group, 6 of 45 in entecavir (13%) group, 1 of 5 in telbivudine (20%) group and 1 patient who took adefovir and and 1 patient who took lamivudine+adefovir. None of the patients treated with tenofovir had treatment changes.

In terms of HBV DNA becoming negative at first year of treatment, there was statistical difference between lamivudin-interferon and lamivudin-entecavir ( $p < 0,026$  ve  $p < 0,05$ ); and there is no statistical difference between lamivudin and tenofovir ( $p = 0,35$ ).

None of the tenofovir-treated patients developed resistance with treatment. In lamivudin group, lower resistance levels (15 of 48 patients (%31,2)), in entecavir group, higher resistance levels (5 of 45 patients (%11,2)) was seen compared with other studies.

When we detected side effects; osteopenia was seen at a patient whos entecavir switched to tenofovir, phosphorus impairment and creatinine elevation in one patient, osteopenia in one patient and ostroporosis in one patient who use tenofovir. One patient who used entecavir was made dose adjustment because of high level of creatinine and one patient's who used interferon therapy was stopped because of deep thrombocytopenia, and one patients' therapy was changed because of allergic reaction. In 1 patient who took telbivudine, creatine phosphokinase (CK) elevation because it was observed that the treatment had to be interrupted.

**Key words:** Hepatitis B, resistance, treatment response.



## GİRİŞ

Hepatit B hastalığı dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en fazla görülen sebebidir. Kronik hepatit B hepatosellüler karsinom, siroz ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilir (1). Hepatit B'yi engellemek için etkin aşılar bulunmakla birlikte hala dünya üzerinde 350 milyondan fazla kişi kronik taşıyıcıdır (3). Hastalık progresyonunda bireysel ve çevresel çeşitli faktörler rol oynamakla birlikte bunlardan en önemlisi hepatit B virüs (HBV) DNA düzeyleridir. Antiviral tedavilerin amacı hastalığın progresyonunu önlemektir. Bunu da viral yükü ve fibrozisi azaltmakla yaparlar (2). Tedavi seçenekleri: İnterferon, nükleosid (lamivudine, entecavir, tenofovir) ve nükleotid analoglarını (adefovir, tenofovir) içermektedir (1, 3).

### 1. Tarihçe

Viral hepatitler ilk defa M.Ö. beşinci yüzyılda tanımlanmıştır. Kan ve kan ürünleri yoluyla salgın oluşturduğu ise 1883 yılında Almanya Bremen' de çiçek aşılama sırasında saptanmıştır. Lurman'ın insan lenf sıvısı kullanarak hazırladığı aşı ile denizcilerin yaklaşık dörtte birinin sekiz aylık sürede sarılık hastalığı geçirdiği gösterilmiştir (4). Hepatit ve salgınlarının insan serumlarından hazırlanan sarı humma aşuları ile devam ettiği bildirilmiştir (5). İlk defa Mc Donalt 1908'de bu sarılığın bakterilerden daha küçük viral bir etkenle oluştuğunu düşünmüştür (6).

Hepatit B virüsü kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk kez Blumberg ve Alter'in 1965'te Australia Antijeni'ni bulmasıyla tanımlanmıştır. Avustralya kökenli lösemili bir hastanın serumunda immünopresipitasyon ile hepatit B virüsü yüzey antijenini gösteren ve bu antijeni Australia Antijeni (Au Ag) olarak tanımlayan araştırmacılar buluşları ile Nobel Ödünü'nü kazanmıştır (6, 7). Bunun arkasından akut hepatit B geçiren bir hastada aynı antijen gösterilmiş ve enfeksiyon için spesifik bir test olarak tanımlanmıştır.

Dane ve arkadaşları 1970'de viral partiküllerden adına daha sonra 'Dane partikülleri' denen yapıları göstermişlerdir. Dane partikülünün HBV olduğu, yüzeyinde Australia Antijeni olarak daha önce tanımlanmış yüzey antijeni bulunduğu ve bir çekirdek antijeni içerdiği saptanmıştır. Krugmen 1971'de HBV yüzey antijeni pozitif serumların aşı olarak kullanılabileceğini göstermiş ve ardından 1972'de Magnius ve Espmark virüsün 'e antijeni'ni tanımlamışlardır. Bu buluşların son yıllarda giderek ilerlemesi ile HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi için çok büyük gelişmelere yol açılmıştır (7).

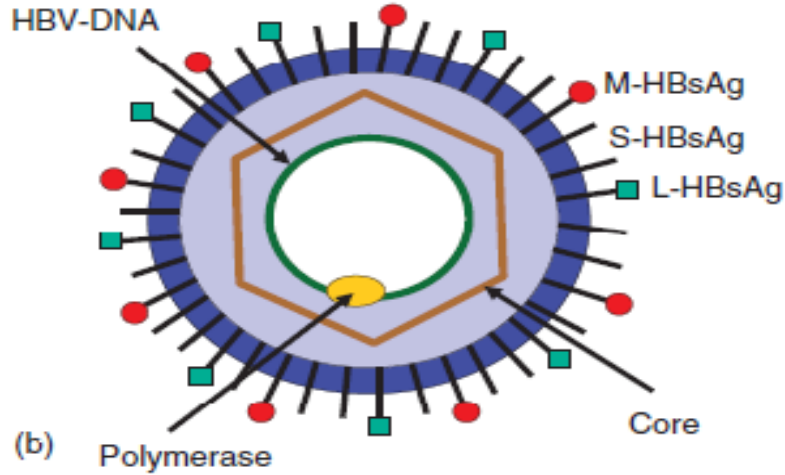
## 2. Sınıflandırma

HBV, *Hepadnaviridea* (Hepatitis Associated DNA Virüs) ailesinin *Ortho hepadnavirüs* cinsinde yer alır. Ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virüsleri gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder (7). Bu ailedeki virüslerin genomlarında DNA vardır ve replikasyonu hepatositler içinde olur. Bu nedenle '*Hepadnaviridae*' adı verilmiştir (8).

## 3. Viryon Yapısı

HBV 42 nm çapında küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Hepatositlere tropizmi nedeni ile karaciğerde replike olur ve hepatit oluşturur. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift sarmallı çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur (7). Kapsid dışında konak hücreden kazanılmış lipid yapılı zarf yer alır (9). Lipit zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni mevcuttur: Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S). Küçük yüzey proteini Dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteinidir. Yalnız başına sferik partikülleri, orta yüzey proteini ile filamatöz partikülleri oluşturur. Enfekte kişilerde fazla miktarda bulunan sferik ve filamantöz partiküller antikorlarla kompleks oluşturur ve hastalık sırasında görülen immünkompleks sendromlarına neden olur. Virüs kapsidi; çekirdek

antijeni-kor antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini, örtülü şekilde bulunan e antijenini ve virüs DNA sına kovalan bağlarla bağlı bir polipeptid içerir (7, 10) (Şekil-1).



**Şekil-1:** HBV viryonunun yapısı. Viryon ve komponentleri (Kaynak 68'den alınmıştır).

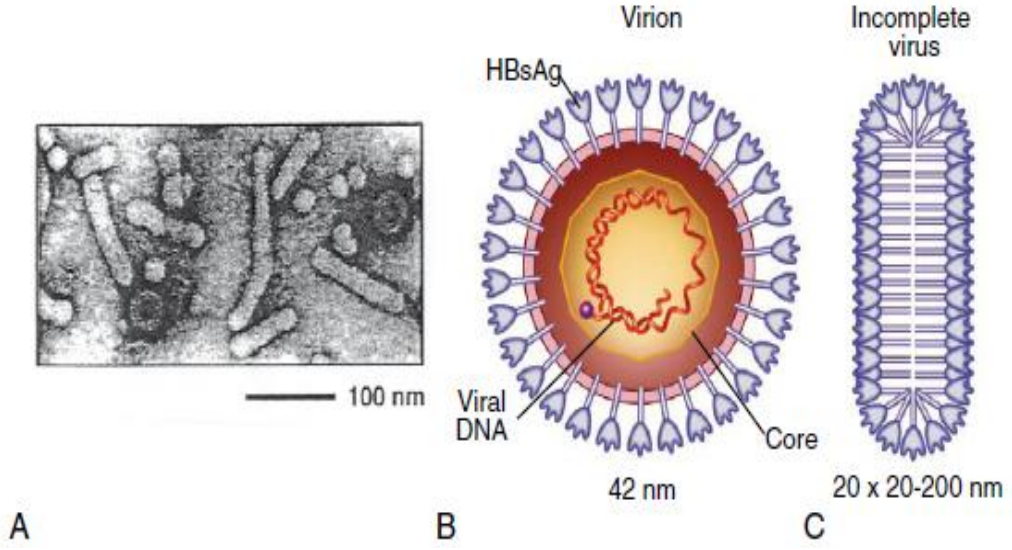
Deterjan ya da proteolitik enzimlerle kor partiküllerinin parçalanması ile HBeAg ortaya çıkar (10). HBeAg serumunda yüksek düzeyde HBV bulunan hastalarda gösterilebilir ancak replikasyon için gerekli değildir. HBcAg sadece karaciğer dokusunda saptanmasına karşın HBeAg hücreden dışarı salınır. Konak immün yanıtını virüsle enfekte hücrelerden uzak tutma görevinin üstlendiği düşünülmektedir. Konakta immün tolerans gelişmesine neden olur ve kronikleşmeyi destekler (7, 8).

.HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskopi ile 3 tip viral partikül gösterilmiştir (Şekil-2).

- 42-47 nm çapındaki yuvarlak partiküller, tam bir viriyon olup enfeksiyözdür. Dane partikülü olarak adlandırılan bu partiküller 25-27 nm çapında elektron yoğun bir çekirdek ve yaklaşık 7 nm kalınlığındaki lipid zarf yapısı nedeniyle çift katmanlı olarak görünür.

- 17-25 nm çapında ve değişken uzunluktaki filamatöz yapılar

- 17-25 nm çapındaki küçük yuvarlak partiküller ise HBV yüzey antijeninin farklı formlarını (küçük ve orta yüzey antijenleri) içerir ve enfeksiyöz değildir



**Şekil-2:** HBV ile ilişkili yapılar: A, HBV'nin elektron mikroskopik görüntüsü. B, 'Dane partikülü'. C, 'filamentöz yapılar (Kaynak 69'dan alınmıştır).

#### 4. Genomun Yapısı

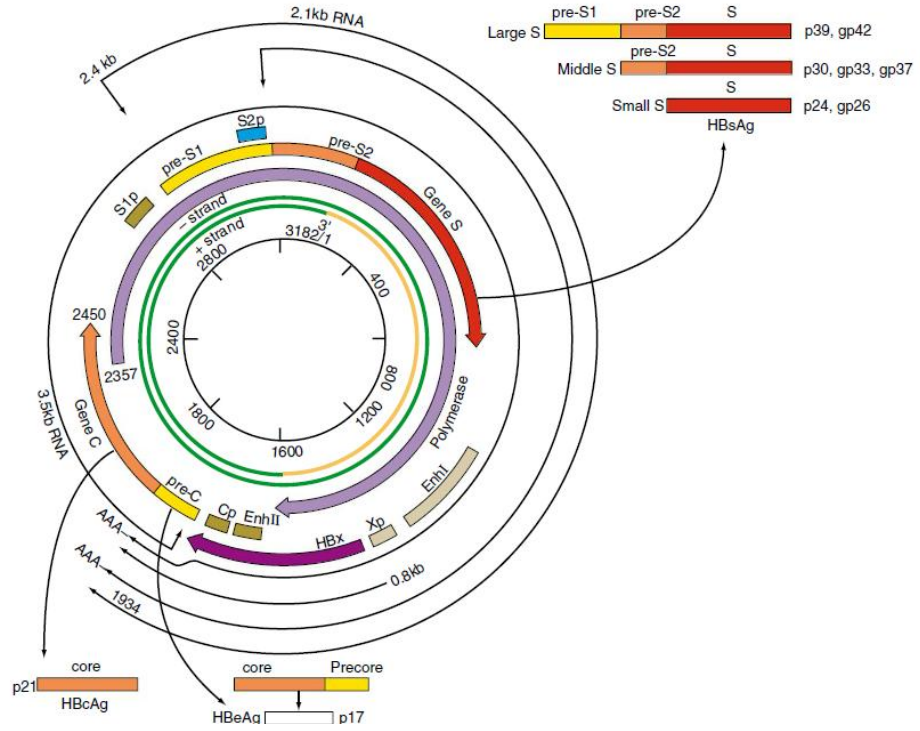
Viral genom 3200 bp uzunluğunda kısmi çift sarmallı çembersel DNA'dan oluşmaktadır. Farklı HBV suşları %90-98 oranında nükleotid dizi homolojisi gösterirler (11). Pozitif polariteli iplikçik (S ya da kısa iplik ) negatif iplikçikten (L ya da uzun iplikçik) daha kısadır ve değişken uzunluktadır. Negatif ve pozitif iplikçikler 5' ucundaki hidrojen bağları ile birarada tutulur. Genom içerisindeki proteinleri kodlayan 4 açık okuma alanı (open reading frame: ORF) mevcuttur (7, 10) (Şekil-3). Bunlar;

S geni: Büyük, orta ve küçük yüzey proteinlerini kodlar.

C geni: Çekirdek proteini HBcAg ve pre C ürününü taşıyan enfektivite proteini HBeAg sentezlenir.

P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ile RNAz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

X geni: X proteinini kodlar. X proteini de sitoplazmada mitojenik sinyal yolunu aktive etmekte, çekirdekte ise transkripsiyon faktörlerini etkileyerek hepatokarsinogenezi desteklemektedir (7, 10).

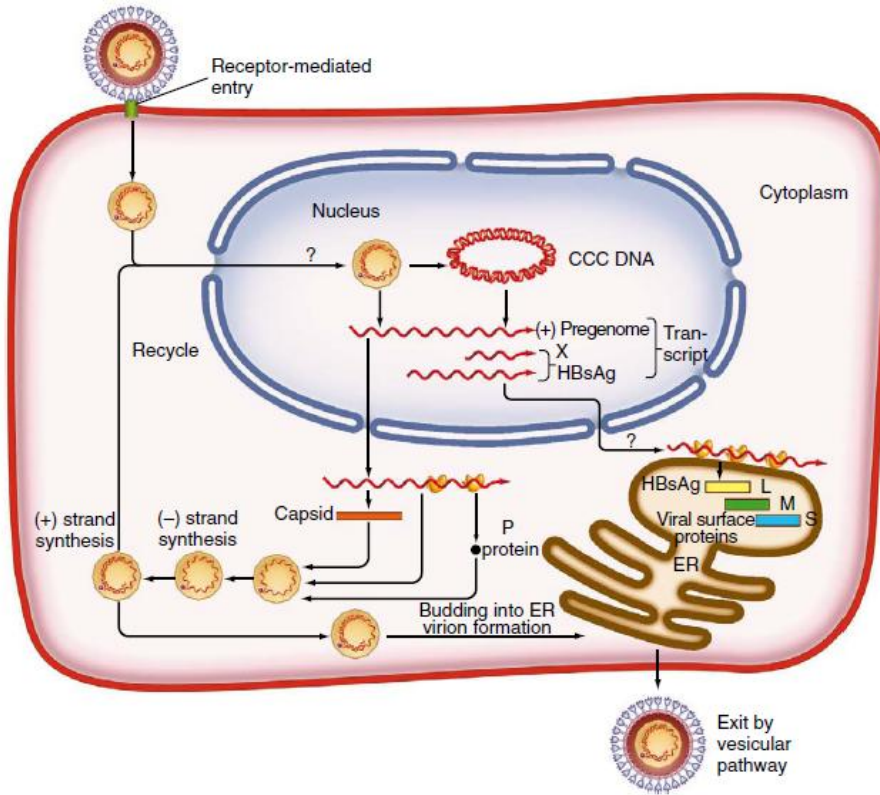


**Şekil-3:** HBV genomik organizasyonu ve sentezlenen RNA'lar (Kaynak 69'dan alınmıştır).

## 5. Virüs Replikasyonu

HBV'nin replikasyon kapasitesi yüksektir ve günde  $10^{11}$  -  $10^{13}$  virüs salınır. Kronik HBV enfeksiyonunda hergün vücutta bulunan virüslerin %50'si yeniden oluşur. Virüsün plazma yarı ömrü 4 saattir ve hepatosite girdikten sonra replikasyon 17-36 saat kadar sürer. HBV replikasyonu sitopatik değildir ve hücrede belirgin morfolojik değişiklik yapmaz. Prodüktif enfeksiyon çok kısıtlı hücrede gerçekleşir ve HBV'nin tek kanıtlanmış replikasyon bölgesi hepatositlerdir. Safra kanalı epitelyum hücreleri, pankreasın bazı endokrin ve ekzokrin hücreleri, böbrek ve lenfoid doku da enfeksiyon hedefi olabilir; fakat hepatosit dışı replikasyon bölgelerinin viral patogeneze rolü olmadığı düşünülmektedir. Lenfositlerdeki replikasyon, virüs persistansı için ikincil bir rezervuar olabilir (12-14).

Replikasyon hepatosite tutunma ile başlar ve serbest virüs salınımına kadar devam eder (Şekil-4). Viral tutunma ve hücre içine girişi için henüz tanımlanmamış olan hepatosit reseptörü ile virüsün preS proteini etkileşir. PreS1 ve preS2 proteinlerinin hepatosite özgü bölümleri tanımlanmıştır. PreS2 serum albuminine bağlanır ve hepatosite bağlanmada albumini aracı olarak kullanır. Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsit sitoplazmaya girer, pasif difüzyon ve tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Enfeksiyöz viryonun hücreye tutunmasının ardından nükleusta çift iplikli viral genom kovalan olarak kapalı çembersel DNA (cccDNA)'ya dönüşür. Nüveler içerisinde negatif iplikçikli bir DNA kopyasının revers transkripsiyonu ile viral polimeraz sentezlenir. Polimeraz pozitif DNA iplikçigini sentezlemeye başlar. Ancak süreç tamamlanmaz. Nüveler HBsAg içeren kılıfları kazanarak pre-golgi membranlarından tomurcuklanırlar ve hücreden dışarı çıkabilirler. Alternatif olarak nüveler tekrar nükleusa taşınırlar ve aynı hücrede bir başka replikasyon döngüsüne katılırlar (7, 11).



**Şekil-4.** HBV replikasyonu (Kaynak 69'dan alınmıştır).

## 6. Subtip ve Genotipler

HBV, HBsAg'nin antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. HBsAg'nin tüm HBV kökenlerinde ortak olan a determinantından başka iki determinantı daha tanımlanmıştır. Biri 122. aminoasitte olup 'd' (lizin) ya da 'y' (arginin) özgülüğünde, diğeri ise 160. aminoasitte ve 'w' (lizin) ya da 'r' (arginin) özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonları ile dört ana subtip oluşur: adw, ayw, adr, ayr. 'w' determinantının 127. aminoasite göre dört ayrı tipinin bulunması ile subtipler sekize, q determinantının da saptanmasıyla dokuzaya ulaşmıştır. HBV'nin subtipleri monoklonal antikörlerle serolojik olarak ayırt edilebilir. Serolojik subtiplerin coğrafi dağılımı farklıdır. Serolojik subtiplerin saptanması enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önemlidir (7).

HBV'nin S proteinin determinantlarına göre ayrılan subtiplerinin yanı sıra tüm genom dizisinde %8, S geninde ise %4 ten fazla farklılık taşıyan A'dan H'ye 8 majör genotipi mevcuttur. HBV genotipleri ve subtipleri arasında ilişki bulunamamıştır. Serolojik subtipler bir veya daha fazla genotipte olabilir. Ayrıca S geninde olan mutasyonlar subtip değişikliklerine neden olabilir. Ülkemizde en sık genotip D ve subtip ayw2 saptanmıştır (7).

HBV genotipleri de subgenotiplere ayrılır. Subgenotiplerin genetik dizileri arasında %4'ten fazla farklılık bulunur. Genotip G ve E dışındaki genotiplerde yaklaşık 24 subgenotip bildirilmiştir (7).

## 7. Mutant Virüsler

Revers transkripsiyon ile çoğalma sırasında viral genomda mutasyonlar oluşmakta ve böylece çeşitli mutasyonlar içeren HBV alt-türleri ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlardan bazıları virüs tahrip edici olmakla birlikte, bazıları da virüsün yaşamı ile uyumludur. Bu mutasyonların çoğu fonksiyonel olarak belirgin değişikliklere yol açmamakla birlikte, bazıları üst üste binen genler ve onların translasyonel ürünlerinde değişikliklere neden olabilmektedir (15).

### **7.1. Precore/core Gen Mutasyonu**

Bu mutasyonlar HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır. Prekor mutasyonları prekor gen bölgesinde (c1814 - c1901 sıralı nükleotitler) translasyonel stop-kodon mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Prekor geninin 1896 sıralı nükleotitte tek baz değişimi ile TGG, TAG'ye dönüşür ve TAG stop-kodon fonksiyonunu üstlenir. Böylece HBeAg üretimi baskılanır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir. 'e negatif' hepatit olarak fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır. Diğer bir mutasyon grubu olan kor mutasyonu, c1742 - c1849 nükleotit grubunu içeren bazal core promoter'i etkilemekte ve transkripsiyonel prekor ve kor mRNA azalmasına neden olmaktadır. Böylelikle HBeAg salınımı % 70 oranında azalmaktadır (7, 15).

### **7.2. S Gen Mutasyonu**

HBV'ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden a determinantındaki 124-147. aminoasitler arası tüm subtiplerde oldukça korunmuş bir bölgedir. 145. pozisyonda bulunan glisinin arjinine dönüşmesine neden olan mutasyon virüste büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg'nin üç boyutlu yapısında olan bu değişiklik, anti HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olur. Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklendiği için "aşı kaçak mutantlar" olarak adlandırılmıştır. HBV reenfeksiyonunu önlemek için karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) kullanımı sırasında da 12 ay içinde hastaların %20'sinde 'a mutantları' seçilmektedir. A determinantı mutantları, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamamaktadır. Bu durumda da 'tanısal kaçak mutantlar' olarak adlandırılırlar (7).

### **7.3. P Gen Mutasyonu**

Hepatit B tedavisinde nükleotid/nükleozit analoglarının kullanımından sonra görülmeye başlanmıştır. P geni en uzun genidir, genomun % 80'ini kapsar. Kodladığı polimeraz proteini multifonksiyonel bir proteindir: reverse



transkriptaz, DNA polimeraz ve RNAz H aktivitelerine sahip bölümleri bulunur. Enzimin reverse transkriptaz aktivitesi gösteren C katlantısında yer alan tirozin (Y), metiyonin (M), aspartat (D), aspartat (D) aminoasitlerinden oluşan bölümü (YMDD motifi) nükleotid bağlayan katalitik bölgesidir. Lamivudin kullanımı ile bu bölgedeki metiyoninin izolösin veya valine değişmesi virüsün replikasyon kapasitesini düşürür (7).

#### **7.4. X Gen Mutasyonu**

Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (7).

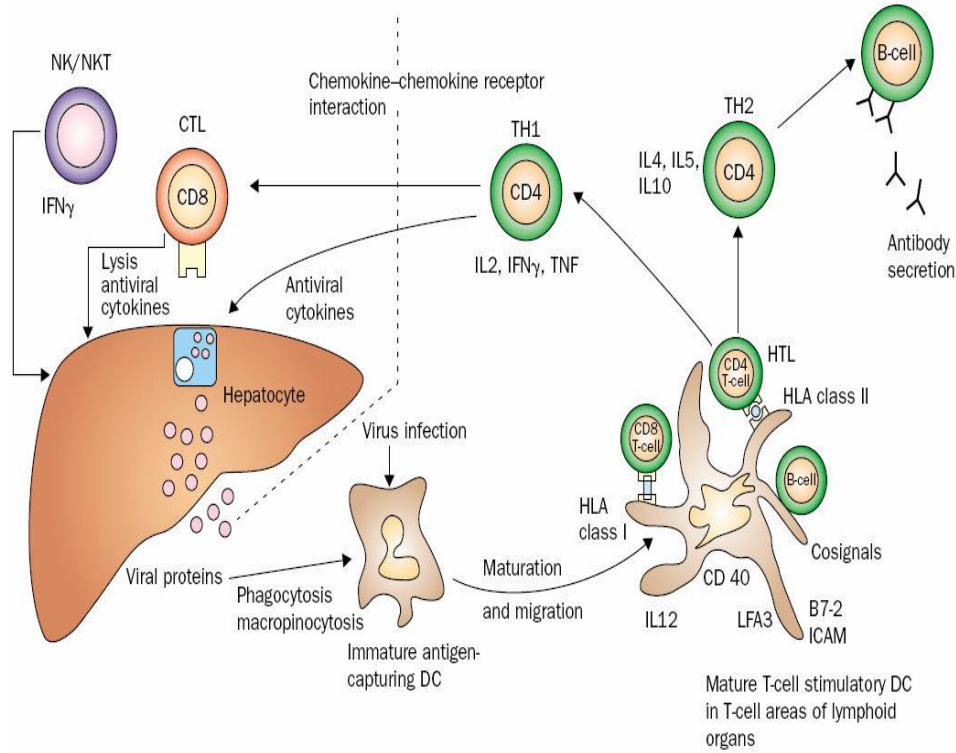
### **8. Patogenez**

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. HBV enfeksiyonunu doğumda alan yenidoğanlarda yüksek viral replikasyon ve yüksek kronik enfeksiyon oranına rağmen karaciğerde hafif hasar saptanmaktadır. Bunun tam tersi HBV'ye bağlı fulminan hepatitlerde görülmektedir. Bu olgularda düşük HBV DNA düzeyine rağmen yaygın hepatosellüler nekroz mevcuttur. Yenidoğanlarda virüse karşı immün yanıt yokken, fulminan hepatitte güçlü bir immün yanıt vardır (7).

Yapılan araştırmalar, virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarının, özgül immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T hücre yanıtları özellikle çekirdek ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (7). Sitotoksik T lenfositleri enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlarken diğer taraftan karaciğer hasarına katkıda bulunarak aminotransferazların düzeyleri artmakta ve hastalığın kliniği ortaya

çıkılmaktadır (47, 48). T helper 2 yanıtı ile İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgısı başlayan immün yanıt virüsün sitotoksik T lenfositlerince temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirir. HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri, intrahepatik yerleşim gösterir ve enfeksiyonun aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (47).

HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde doğal bağışıklık aktivasyonu gerçekleşir. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aydınlatılması için hayvan deneyleri yapılmış ve bu çalışmalarda; interferon-gama, TNF-alfa, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yollar kullanılmadan viral replikasyonun baskılandığı ve bu baskılanmanın adaptif bağışıklıktan önce başladığı gösterilmiştir (47-49) (Şekil-5).



**Şekil-5:** HBV'nin patogenezi ve bağışık yanıt (Kaynak 70'den alınmıştır).

## 9. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon hepatit B olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 500-

700 kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir. Hepatit B' ye bağlı akut hepatitlerin ortalama %10'nun kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü; sirozlu olgularda da hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinen bir gerçektir (18, 19). Karaciğer sirozu vakalarının % 57'si ile primer karaciğer kanseri olgularının %78'i HBV ve HCV enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Dünya genelinde HBV prevalansı açısından önemli farklılıklar gözlenmektedir. Bununla birlikte uygulanmakta olan uluslararası aşılama programları sayesinde HBV enfeksiyonu ve bununla ilişkili hastalıkların oldukça yüksek olduğu bölgelerde bile HBV ilişkili morbidite ve mortalitede azalma mevcuttur. Ancak yine de dünya genelinde yeni HBV enfeksiyonu olguları görülmeye devam etmektedir. Bunun başlıca nedenleri toplumun genelinde HBV geçişinin iyi bilinmemesi, dünyanın uzak ve kaynağı kısıtlı bölgelerine HBV aşısının sağlanma güçlüğü olarak belirtilmektedir (16).

HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve yaygın bulaşma yolu dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir (7). Buna göre dünya ülkeleri üç gruba ayrılır. Düşük endemite özelliği gösteren bölgelerde (Kuzey Amerika, Batı Avrupa ülkeleri gibi), toplum genelinde HBsAg pozitifliği %2'nin altındadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu ve orta endemik özelliğe sahip yörelerde (Ortadoğu, Kuzey Afrika ülkeleri gibi) bu oran %2-7 arasında değişmektedir; yüksek endemik ülkelerde (Orta ve Güney Afrika, Uzakdoğu Asya ülkeleri) ise HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Bu sayısal farklılığın yanı sıra, söz konusu üç bölgede başlıca bulaş yollarının ve enfeksiyonun toplumda yayılmasının farklı olduğu bilinmektedir. Geçirilmiş enfeksiyonların toplumun %4-15 kadarında görüldüğü düşük endemik özelliğe sahip ülkelerde perinatal bulaş ender olarak görülür; bu bölgelerde enfeksiyona daha çok erişkin yaşlarda ve belirli risk gruplarında (sağlık çalışanları, seks işçileri vs.) rastlanılmaktadır. Buna karşın orta ve yüksek prevalans özelliğine sahip ülkelerde, seropozitiflik oranları sırasıyla %16-55 ve %40- 90 düzeyindedir; bu bölgelerde enfeksiyon daha çok çocukluk çağlarında görülmektedir ve ana bulaş yolu enfekte anneden bebeğe geçiş şeklindedir (7, 17, 21).

Ülkemizde hepatit B enfeksiyonları orta endemik bölgelerin genel özelliklerini göstermektedir. Ülkemizin batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %3-4 arasında değişirken, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde pozitiflik oranı %8'ler civarındadır (21). Sosyoekonomik koşullardaki düzelme ve 1998'den beri hepatit B aşısının ulusal rutin çocuk aşılama programına dahil edilmesi nedeniyle taşıyıcılık oranında azalma mevcuttur (22).

**Tablo-1:** Dünyada HBV endemisitesi\*.

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
HBsAg pozitiflik oranı (%)	8	2-7	2
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0,1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo Bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

\*71 numaralı kaynaktan alınmıştır.

HBV enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının deri ve mukoza ile teması sonucu bulaşır. HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır (7, 17).

**Parenteral:** Enfekte kan ve kan ürünleri nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlılarında ortak enjektör kullanımı, diğer ortak kullanılan kesici, delici aletler aracılığı ile bulaşma en önemli bulaş yollarıdır (7). Hepatit B'nin "e" antijeni (HBeAg) negatif kanla bulaşık iğne

batması sonrası HBV bulaşma riski %5 iken HBeAg pozitif olduğunda risk 4 kat daha artıp %20'yi bulmaktadır. Kan ile bulaşmaya bağlı olarak diş fırçaları, tıraş bıçakları, kaşık-çatal, havlu, yapay solunum aygıtları, endoskoplar ve laboratuvar aletleri parenteral geçişte rolü olduğu bilinen araçlardır (20). Semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs gösterilmesine rağmen semen ve tükürük gibi salgılar dışında virüs yoğunluğu çok daha düşük bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamaz (7, 16, 17).

**Cinsel Temas:** Erişkinler arasında yüksek riskli cinsel ilişki HBV enfeksiyonunun sık görülen nedenlerinden biridir. Öyküsünde erkek homoseksüelle ilişkisi bulunan kişilerde HBV enfeksiyonu sıktır ama heteroseksüel ilişki de erişkinlerdeki akut hepatit B enfeksiyonunda en sık karşımıza çıkan nedendir. Başka cinsel hastalığın bulunması durumunda risk daha da artmaktadır (7, 16).

**Perinatal-vertikal:** Transplasental (in utero), perinatal ya da post natal anne sütü aracılığı ile bulaşma olabilir. In utero bulaşma perinatal bulaşmaların %2'sini oluşturur. Bulaş; nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrası olabilir. En sık doğum sırasında enfekte kan ve salgılar aracılığı ile bulaşma olmaktadır. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olur. Bunlarda enfeksiyon %90 kronikleşir. HBeAg negatif anneden doğanların ise %10-40'ı enfekte olur. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiştir ve süt teorik olarak bulaştırıcıdır ama bu durum çocuğu süttten kesmeyi gerektirmez (7, 17).

**Diğer Bulaş Yolları:** Aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında da HBV bulaşmaktadır. Özellikle HBV taşıyıcılarının aile bireylerinde saptanan ve diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı olgularda ortak yaşam koşullarının bulaşmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu horizontal bulaş yolu özellikle 7-14 yaşlarında görülen seroprevalans artışından sorumlu tutulmaktadır. HBV ile enfekte kişinin deri çizikleri ve diğer lezyonlarından ya da tükürük ve idrardan bulaşma olduğu düşünülmektedir (7).

## **10. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik**

### **10.1 Akut Hepatit Dönemi**

İnkübasyon dönemi alınan virüs miktarına ve kişinin immünite durumuna bağlı olarak 45-120 gün arasında değişir. Akut enfeksiyon; asemptomatik enfeksiyon, sarılıklı kolestatik hepatit, nadiren de fulminan hepatit şeklinde seyredebilir (7). Klinik seyir ve sonuçlar özellikle enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir. Neonatal veya erken yaşta alındığında kronikleşme fazla olmakta hastalık genellikle subklinik (asemptomatik, anikterik) geçirilmekte, erişken yaşta alındığında ise kronikleşme oranı azalmakta ancak semptomatik geçirme oranı artmaktadır. Yaklaşık 4-10 haftalık bir inkübasyon dönemini takiben HBsAg serumda ölçülebilir hale gelmekte ve hemen ardından Anti HBc IgM de pozitifleşmektedir. Bu dönemde HBV DNA düzeyleri oldukça yüksektir. Yenidoğan ve erken çocuklukta neredeyse tamamı asemptomatik geçirilirken erişkinde yaklaşık %30-50'si ikterik geçirilmektedir. HBV ile akut enfekte olan olguların yaklaşık %0.5-1'inde fulminan hepatit oluşmaktadır (23). Semptomatik olgularda yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları, hafif ateş, kokulardan rahatsız olma, bulantı ve/veya sarılık ve hepatomegali gibi hepatik fonksiyon bozukluğu belirtileri görülür. Nadiren fulminan seyreden enfeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir. Akut HBV enfeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde antijen-antikor komplekslerine bağlı olarak ekstrahepatik belirtiler görülür. Bunlar: Serum hastalığı benzeri sendrom, poliarteritis nodosa, membranoproliferatif glomerulonefrit ve çocuklarda papüler akrodermatittir. Birçok olguda virüs karaciğerden temizlenir ve iyileşme gözlenir. Oluşan anti HBs antikorları kişiyi yeni enfeksiyonlardan korur (7).

### **10.2. Kronik Hepatit B**

Akut enfeksiyon sonrasında olguların bir kısmında HBV'nin karaciğerden temizlenmesi başarısızdır. Bu kişilerde HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon olarak kabul edilir. Anti HBs antikorları saptanamaz. Enfeksiyonun kronikleşmesi ile yaş ve immün sistemin durumu

arasında sıkı bir ilişki vardır. Doğumda enfeksiyon alan bebeklerde kronikleşme %80-90, altı yaşın altında enfekte olanlarda % 30, erişkinlerde ise %5-10 civarındadır. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olgularda ise en önemli semptom yorgunluktur. Diğer semptomlar bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları şeklindedir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırılmama, uykusuzluk ve depresyon görülebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda dolaşımda HBsAg ve anti HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir. Poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, glomerulonefrit, ateş, poliartralji gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir (7, 24).

Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz; aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile ilgilidir. Aktif viral replikasyonu ve aminotransferazları yüksek olan olguların %15-20'sinde beş yıl içinde siroz gelişir. Kronik enfekte olguların her yıl % 7-20'sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBeAg negatifleşmesi karaciğer hastalığının alevlenmesi ile birliktedir. HBsAg'nin spontan kaybolması ise daha nadirdir; her yıl olguların %1-2'sinde görülebilir. HBsAg'nin negatifleşmesine karşın bu hastalar ömür boyu enfekte olarak kalırlar (7).

### **10.2.1 Kronik Hepatit B'nin Klinik Seyri**

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde birbirini izleyen dört farklı dönem mevcuttur (Şekil-7).

**10.2.1.1 İmmün Tolerans Dönemi:** Doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ya da erişkin dönemde de olabilmektedir. HBV alabildiğine replike olmakta fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu nedenle transaminaz değerleri normal olmaktadır. HBeAg pozitifdir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur; ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit B gözlenir. Bu dönem genellikle çok düşük spontan HBeAg serokonverisyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir (23).

**10.2.1.2 İmmun Temizlik (klirens-yanıt) Dönemi:** İmmün sistem matür hale geldikçe genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılıklı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselir (bazen dalgalı aşırı yükselmeler görülebilir), HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek ya da dalgalı seyirli ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları mevcuttur. Bu dönemde bazen hastalar asemptomatik olabilirken bazen de semptomatik olup akut hepatiti taklit eden ve fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen ataklar ile sonuçlanabilir. HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivite remisyona girebilir veya HBV DNA'da geçici azalma ile sonuçlanabilir. Ancak her alevlenme HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz. Bu hastalar intermittant HBV DNA kaybı ile birlikte tekrar tekrar bu durumu yaşayabilirler ve bu da siroz ve HSK gelişim riskini artırır. Bu dönemde enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg serokonversiyonu meydana gelir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hasarı açısından daha büyük risk altındadır. Bu kişilerin yaklaşık %12-20'si hepatitin süresi ve atak sıklığına bağlı olarak 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarına sahip olurlar (23).

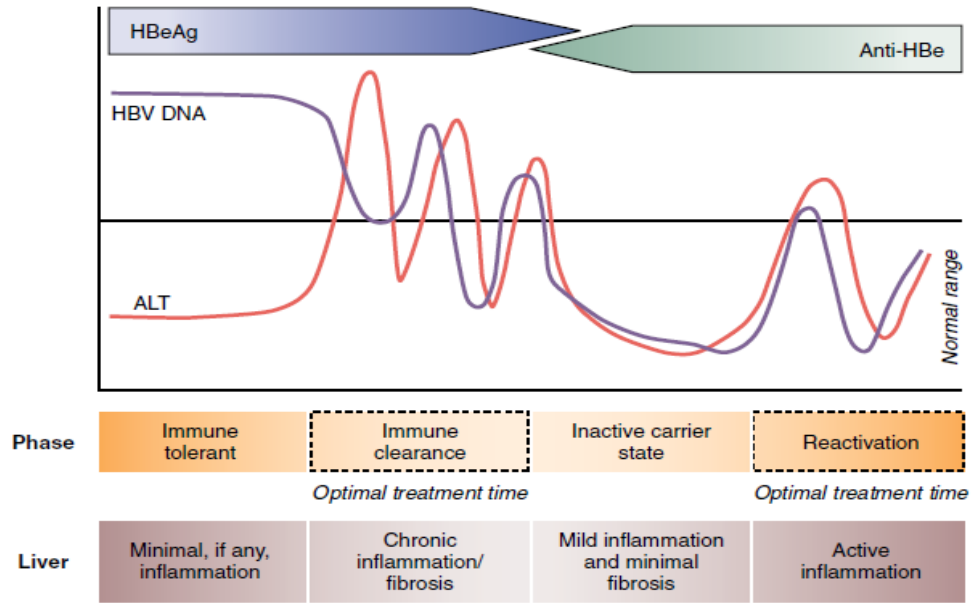
**10.2.1.3 İnaktif Dönem:** İmmün klirens döneminin sonunda infekte hücre kitlesi ve virüs replikasyonunun azalması ile immün cevabın yatışması sonunda transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile olsalar hastalar siroz olarak karşımıza gelirler. Aksi halde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur ve prognozu çok iyidir (23).

#### **İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı Tanı Kriterleri (AASLD 2009)**

- 1.>6 ay HBsAg pozitifliği
- 2.HBeAg negatif ve Anti HBe pozitif olması
3. Serum HBV DNA <2000 IU/ml olması
4. Sürekli normal AST/ALT değerleri



## 5. Karaciğer biyopsisinde belirgin hepatit bulgularının olmaması



**Şekil-6.** Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 69'dan alınmıştır).

### 10.2.1.4 Reaktivasyon Dönemi (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B):

İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş sözkonusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (25).

Siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinom (HCC) HBV enfeksiyonunun seyri sırasında görülebilecek en önemli komplikasyonlardır.

Olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise HCC saptanır (26).

HBeAg serokonversiyonu olguların her yıl %1-10 kadarında spontan görülebilir ve genellikle transaminazlardaki alevlenme ile birlikte dir. HBsAg serokonversiyonu ise yılda %1-2 oranında görülebilir (26).

## 11. HBV'de Tanı

Kronik HBV'de tanı; serolojik, biyokimyasal parametreler, moleküler yöntemler ve histopatolojik incelenmelerle yapılmaktadır. Biyokimyasal parametrelerden ALT yüksekliği, serolojik parametrelerden HBsAg, HBeAg pozitifliği, HBV-DNA düzeyleri ve histopatolojik parametrelerden histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skoru tanıda önemli role sahiptir (Tablo-2). Bu kriterler hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde büyük önem taşır (39, 40).

**Tablo-2:** Enfeksiyon tanısında ve izlenmesinde enfeksiyon periyotları ve serolojik göstergeler\*.

Gösterge	İnkübasyon periyodu	Akut enfeksiyon	Eski enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	+/-	+	-	+	-
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	+/-	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	+/-	-
HBeAg	+	+	-	+/-	-
Anti-HBe	-	-	+/-	+/-	-
HBV-DNA	+/-	+	+/-	+	-

\* Kaynak 72'den alınmıştır.

### 11.1 Serolojik Tanı Yöntemleri

HBV'ye ait antijenlerin ve antikörlerinin hasta serumunda saptanması enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. Virüse ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok 'enzyme immunoassay' kiti aracılığı ile saptanabilir. Viral HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamamaktadır. Viral

antijenlere karşı gelişen antikorlar (anti HBcIgM, total anti HBc veya anti HBcIgG, total anti HBs ve anti HBeIgG) yine ticari kitler kullanılarak saptanabilir. Bu testler, Tablo-2'de görüldüğü gibi HBV enfeksiyonunun akut ve kronik dönemlerinin ayrılmasında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, immünitenin araştırılmasında, kan ve organ vericilerinin taranmasında rutin olarak kullanılmaktadır (7).

HBsAg akut enfeksiyonda semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve sonra 4-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner. HBsAg'nin saptanması HBV enfeksiyonu olduğunu gösterir; fakat akut ve kronik enfeksiyonu, viral partiküller ile non enfeksiyöz partikülleri ayırt edemez. Akut enfeksiyondan sonra HBsAg'nin altı aydan fazla pozitif kalması kronik enfeksiyon geliştiğini gösterir (7).

HBeAg, akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, genellikle HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg'nin pozitif olması kanda virüsün fazla miktarda olduğunu, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır. Akut enfeksiyonda HBeAg pozitifliğinin 8-10 haftadan uzun sürmesi, hastalığın kronikleştiğini gösterir. Kronik enfeksiyonda ise HBeAg'nin pozitif olarak devam etmesi, ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırır. Enfeksiyon eskidikçe hastaların % 50'sinde aktif viral replikasyon azalır, HBeAg kaybolur, anti HBe antikorları saptanır (7).

HBeAg'ye karşı antikorlar, erken nekahat döneminde, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Akut enfeksiyonda anti HBe'nin saptanması, viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye yönlendiğinin habercisi olarak kabul edilir. Anti HBe antikorları, hastaların üçte birinde altı ay içinde saptanamayacak düzeye iner; diğerlerinde ise 4-6 yıl kadar devam eder. Anti HBc ve anti HBs antikorları ile birlikte saptanması, yakında geçirilmiş akut hepatit B enfeksiyonunu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda anti HBe antikorlarının oluşması da enfektivite ve viral replikasyonun azaldığının

göstergesi olarak kabul edilmekteydi ancak prekor mutantları varlığında HBeAg sentezi durmasına karşın viral replikasyon sürmekte ve anti HBe ile beraber HBV DNA pozitifliği görülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ile HBeAg'nin kaybolması, anti HBe antikollarının oluşması hedeflenmektedir. Bu nedenle anti HBe tedavi izleminde HBsAg ve HBV DNA ile birlikte önemli bir göstergedir (7).

Anti HBc IgM, akut HBV enfeksiyonu göstergesidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. Anti HBc IgM HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. 'Pencere dönemi' olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş fakat bu antijenlere karşı antikolar saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonlarının akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti HBc IgM antikoları tekrar artarak saptanabilir (7).

Akut HBV enfeksiyonunda anti HBc IgG, anti HBc IgM'i izleyerek pozitifleşir ve erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır; hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalır. Anti HBc IgG, akut enfeksiyon döneminde pozitifleştiği ve hayat boyu saptanabildiği için akut, kronik veya önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesidir ve kişinin HBV ile karşılaştığının göstergesidir (7).

Anti HBs, iyileşme ile sonlanan akut enfeksiyonda, HBsAg kaybolduktan sonra saptanabilir düzeye ulaşır. Anti HBs antikollarının oluşması, hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir ve anti HBc antikoları ile birlikte genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır. HBV aşılamasından sonra da anti HBs antikoları gelişir; bu durumda anti HBc antikoları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için anti HBs titrelerinin izlenmesi gerekir (7).

## **11.2 Alanin Aminotransferaz (ALT, Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz, SGPT)**

Hepatosit içinde sadece sitoplazmada mevcuttur ve karaciğer dışındaki dokularda düşük konsantrasyonda olduğu için yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. AST'de yükselme olmaksızın ALT'nin hafif veya orta derecede yüksekliği kronik hepatitlerin ve karaciğer yağlanması özelliğidir. ALT ve AST hücre membranındaki permeabilite artışına ya da hücre hasarına bağlı olarak salınım gösterir. Tedavi alacak hasta seçiminde serum ALT düzeyi önemlidir (41).

## **11.3 Moleküler Tanı Yöntemleri**

Serolojik göstergeler HBV enfeksiyonunun tanısında bazen yetersiz kalabilir. Gizli HBV enfeksiyonu ya da mutant virüs enfeksiyonlarında viral replikasyonun gösterilebilmesi için HBV DNA araştırılmalıdır. Antiviral tedavi endikasyonu ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de HBV DNA miktarının ölçülmesi gerekir (7). Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme HBV-DNA testlerinin sensitivitesini arttıran "real time PCR" tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem sayesinde sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (42, 43).

## **11.4 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojisi**

Karaciğer biyopsisi kronik hepatit tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite (grade), fibrozisin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Karaciğer hastalıklarının diğer nedenlerinin dışlanması için de gereklidir (44).

Kronik viral hepatit, tüm karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, rejenerasyonu ve fibrozis gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bulgular karaciğerde nekroinflamasyonun ve fibrozis ile değerlendirilir (45). İltihabi infiltrasyon; portal, periportal bölgelerde ve

lobüllerin içinde daha yoğundur. Çoğunlukla lenfosit baskındır fakat bazen plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositler de eşlik edebilirler (46).

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Orjinal Knodell sınıflamasının yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmış ve bu modifikasyonlar da yaygın kullanılmıştır (73).

**Tablo-3: Knodell Sınıflaması\*.**

<b>Periportal +/- köprüleşme nekrozu (piecemeal nekrozis)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif piecemeal nekrozis	1
Orta derecede piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den az olacak şekilde)	3
Belirgin piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den fazla olacak şekilde)	4
Orta derecede piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrozis	10
<b>Intralobüler dejenerasyon ve fokal nekrozis</b>	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve/veya lobül veya nodülün 1/3'den az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmında fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'den fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
<b>Portal iltihap</b>	
Yok	0
Hafif (İltihap hücreleri portal alanın 1/3'den az kısmında belirgin)	1
Orta (İltihap hücreleri portal alanın 1/3-2/3 kısmında belirgin)	3
Şiddetli (İltihap hücreleri portal alanın 2/3'den fazlasında belirgin)	4
<b>Fibrozis</b>	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

\*73 numaralı kaynaktan alınmıştır.

**Tablo-4: Metavir Sınıflaması\*.**

		<b>GRADE (A)</b>
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=0	A=0
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=1	A=1
Piecemeal nekroz=0	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=0,1	A=1
Piecemeal nekroz=1	Lobüler nekroz=2	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=0,1	A=2
Piecemeal nekroz=2	Lobüler nekroz=2	A=3
Piecemeal nekroz=3	Lobüler nekroz=0,1,2	A=3

\*73 numaralı kaynaktan alınmıştır.

**Tablo-5: Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak)\*.**

<b>Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
<b>Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz 1	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz 2	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz 3	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme 4	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme 5	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
<b>Portal inflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4

\*73 numaralı kaynaktan alınmıştır.

## 12. Tedavi

Kronik hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu baskılamak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HCC'ye

ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir. Tedavinin hedefleri HBeAg pozitif ve negatif hastalarda farklıdır. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu beklenen hedeflerden biridir. Aslında arzulanan sonlanım noktası HBsAg serokonversiyonu olmakla birlikte günümüzdeki mevcut ilaçlarla bu sonuca ulaşmak az sayıda hastada mümkün olmaktadır. Hedefe ulaşmak için kullanılan ilaçlar interferon alfa ve nükleozit-nükleotid analogu antiviral ajanlardır. Kronik HBV enfeksiyonunu tam olarak eradike etmek, enfekte hepatositin nukleusunda cccDNA'nın (covalently closed circular DNA) persistansı nedeniyle mümkün görünmemektedir (27, 28).

KHB tedavisinde günümüzde standart interferon (IFN)  $\alpha$ , 2a ve 2b, pegile interferon (peginterferon-PEG-IFN)  $\alpha$ , 2a, lamivudine, adefovir, entekavir, telbuvudin ve tenofovir kullanılan tedavi seçenekleridir (27).

İnterferon tedavisi ve oral antiviral ilaçlar arasında HBsAg serokonversiyonu farklılık göstermektedir. Metaanalizlerde HBsAg serokonversiyonunun interferon alfa ile tedavi edilen hastalarda tedavi edilmeyenlerden altı kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Lamivudin ve adefovir ile bir yıl tedavi edilen hastalarda ise HBsAg serokonversiyonu plasebodan farklı bulunmamıştır. Oral antivirallerle bu sonuca ulaşmak için uzun yıllar ilaç kullanmak gerekir (28).

Hekimin uygun tedaviyi belirlemede serum ALT seviyesi, serum HBV DNA düzeyi ve karaciğer histolojisinin yanısıra ilaç yan etkileri ve hastanın tolerasyonu, yaş, diğer komorbid faktörler ve izlem için ayrılacak zaman esas alınmalıdır. İnterferonların en önemli avantajı belirli bir süre kullanılmasıdır. Oral antiviral ilaçlarda ise viral supresyon için tedavinin sürekliliği esastır. Kılavuzlar histolojik olarak orta ve ciddi hepatitte tedavi önermektedir (28).

Hastanın kronik HBV enfeksiyonu ve tedavi için aday olduğunu söyleyebilmek için en azdır altı aydır serum HBsAg pozitifliği olduğunun doğrulanması gerekir. İkinci aşamada HBeAg ve Anti HBe durumu belirlenmelidir. HBeAg pozitifliği wild (yabanıl) tip HBV ile aktif viral replikasyonu gösterir. Anti HBe pozitifliği ise inaktif taşıyıcılığı ve düşük



düzyeyde HB replikasyonunu gösterebildiği gibi prekor veya kor mutant HBV enfeksiyonunu ve aktif viral replikasyonu gösterir. Karaciğerde aktif viral replikasyonun varlığı veya yokluğu HBV DNA ölçümü ile belirlenebilir. Tedavi adayları kılavuzlara göre değişiklik gösterse de HBeAg pozitif ve negatif hastalar için optimal tedaviler belirlenmiştir. AASLD kılavuzu, ALT seviyeleri normalin en az iki katı ve serum HBV DNA>20000 IU/ml olan HBeAg negatif ve pozitif kronik HBV hastalarına tedavi önermektedir (28).

HBeAg negatif hastalar için eğer ALT normalin 1-2 katı kadar yüksekse ve HBV DNA 2000-20000 IU/ml arasında ise karaciğer biyopsisi önerilir (28).

### **12.1 İnterferonlar**

İnterferon alfa 1992'de lisans almıştır. Kullanım süreleri bellidir ve nükleid analoglarından farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar immün modülatör özelliği olan ilaçlardır. Bu etkisini konağın hücresele immün yanıtını güçlendirip virüsün klirensini sağlayarak gösterir. İnterferon, enfekte hepatosit yüzeyinde HLA klas 1 antijen ekspresyonun arttırır ve CD8+ sitotoksik T lenfosit aktivitesini zenginleştirir. Böylelikle viral DNA sentezini inhibe ve antiviral enzimleri aktive eder. Bu etkiler HBV cccDNA'nın miktarını azaltmada önemli olabilir ve interferon tedavisi alan hastaların %5-8'inde görülen HBsAg kaybını açıklayabilir. İnterferon tedavisi sırasında serum ALT alevlenmeleri tanımlanmış olup bu alevlenmeler virolojik cevapla ilişkili olabilir. ALT alevlenmeleri yüksek viremili hastalarda kalıcı virolojik cevabın habercisi olarak değerlendirilebilir (28-30).

Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferonlar, hem daha etkili olması hem de uygulama kolaylığı nedeniyle standart interferonların yerini almıştır. Tolerans ve yan etkiler standart interferon ile aynıdır. HBeAg pozitif hastalarda 6 ay, negatif hastalarda ise 12 ay olan standart kullanma süresi, antiviral tedavilere göre bir avantajdır (31). Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg, peginterferon alfa-2a 180 µg haftada tek doz uygulanır (28). Direkt antiviral etkinliğin yanı sıra immün sistem üzerine de etkili olması nedeniyle, antiviral tedavilere göre daha yüksek oranda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ile HBsAg kaybı söz konusudur. Direnç gelişiminin de olmaması önemlidir.

Ancak antiviral tedavilere göre HBV DNA'yı daha düşük oranda baskılaması, subkutan enjeksiyon sıkıntısının yanında interferon kullanıma bağlı oluşan yan etkiler bu tedavinin en önemli dezavantajlarıdır. Kısa vadede; grip benzeri sendrom ile kemik iliği supresyonuna bağlı, anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkilerle karşılaşılırken, uzun vadede psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerle karşılaşılmaktadır. Ciddi depresyon, otoimmün hastalık, kontrol altında olmayan hipo veya hipertiroidi varlığı interferon tedavisi için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Oral antivirallerle karşılaştırıldığında pegile interferon tedavilerinin daha yüksek oranda HBsAg ve HBeAg kaybı sağladığı, ancak HBV-DNA'nın saptanamaz düzeye indirilmesinde oral antivirallerin daha etkili olduğu görülmektedir (31).

Pegile interferon tedavilerine iyi yanıtta bir takım faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar; kadın cinsiyet, düşük HBV-DNA düzeyi, yüksek ALT düzeyi, karaciğerde yüksek inflamatuvar skor ile düşük fibroz skorlarının varlığıdır. Son yıllarda bu faktörlerin içine HBV genotipleri de eklenmiştir. Yapılan çalışmalarda HBV genotiplerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak özellikle pegile interferon tedavisine yanıtta etkili olduğu bildirilmektedir. Buna göre tedaviye en iyi kalıcı yanıt Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklıkla saptanan genotip olan A ile daha sonra da genotip B ve C'de sağlanmaktadır. Ülkemizde, Hindistan ve Kuzey Afrika'da daha yaygın olarak saptanan genotip D'de ise pegile interferon tedavisine kalıcı yanıt, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha kötüdür (31).

## **12.2 Nükleot(z)id Analogları**

HBV'nin replikasyonunu durdurarak etkilerini gösterirler. Nükleosid analogları mükemmel biyoyararlanıma sahiptir. Özellikle dekompanse sirozlu hastalarda interferonlar kullanılamayacağı için alternatifi olmayan ilaçlardır. Nükleosid ve nükleotid analogları HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedir. Bu ilaçlar viral reverse transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ancak uzun süreli monoterapide en büyük risk

ilaç direnci ve çapraz direnç gelişmesidir. Nükleot(z)id analoglarının cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle bu ilaçlarla bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir. İnterferonlardan en önemli farkı immün sistem üzerine etkili olmamalarıdır (28).

### **12.2.1 Lamivudin (LAM)**

Lamivudin, 1998 yılında kronik hepatit B tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiş olan ilk L-nükleozit analogudur. Bir siklik nükleozit analogu olan lamivudin, intrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyon durmaktadır. Lamivudinin HBeAg'i pozitif ve negatif kronik HBV infeksiyonlarında, kompanze ya da dekompanze sirozlu hastalarda ve çocuklardaki kronik HBV infeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (31).

LAM; HBV supresyonu için 100 mg/gün oral kullanılır ve vücutta yarı ömrü yaklaşık 6 saat kadardır (32). Lamivudin tedavisi sırasında en istenmeyen dezavantaj tedavi süresi ile artan LAM direnci gelişmesidir. HBV polimerazının primer katalitik bölgesi "revers transkriptaz" enzimidir. Bu enzim A, B, C ve D domainleri içerir. C domaininin rt203-rt206 kodonlarını oluşturan tirozin(Y), metiyonin(M), aspartat(D), aspartat(D) motifinde oluşan mutasyonlar lamivudin direnci ile bağlantılı mutasyonlar olarak bilinmektedir. 204. pozisyondaki metionin aminoasitinin başka bir aminoasit ile değişimine sebep olan mutasyonlar ilacın da etkili olamamasına yol açmaktadırlar (47,50-52). Genotipik direnç, bir yıldır lamivudin alan hastalarda % 14-32 arasında görülmektedir ve tedavinin 5. yılında % 50-60'lara yükselmektedir (31). Genotipik LAM direnci tedavinin 49. gününden itibaren gelişebilir fakat fenotipe yansması ancak mutasyon gelişiminden 3-4 ay sonra görülebilir (33). Direnç genellikle tedavi öncesi HBV-DNA'sı yüksek olan ve uzun süre tedaviye rağmen yüksek kalan hastalarda daha çoğunlukla görülür (34). Lamivudin; gebeliğin son trimestrinde olan, sirozlu, karaciğer nakilli, kemoterapi alan ve immünsüpresif tedavi kullanan hastalarda tedavi ve aktivasyonu engellemek için kullanılabilir. Diğer nükleotid analoglarına göre

daha ucuz olmakla birlikte ilaca karşı gelişen direnç ve buna bağlı olarak zamanla tedaviye yanıtın azalması dezavantajdır (35).

Lamivudin genellikle çok iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda ilacın kesilmesini gerektiren bir yan etkiye rastlanmamıştır. İlaça alerjik reaksiyon gelişen kişilerde tedaviye devam edilmemesi önerilir (36).

**12.2.2 Adefovir Dipivoksil (ADV):** Asiklik nükleosit fosfonatın oral biyoyararlanımı yüksek bir üyesidir. Eylül 2002 tarihinden itibaren kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif formu, hem reverse transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. İn-vitro ve klinik çalışmalarda hem vahşi tip virüsü hem de lamivudin dirençli kökenleri inhibe ettiği gösterilmiştir (31). 52 haftalık tedavi sonunda elde edilen HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu lamivudinden daha düşük bulunmuştur. Yavaş etkili bir ilaç olup etkinlik için tedavinin ikinci yılında değerlendirme yapmak gerekir. Lamivudinden farklı bir direnç profiline sahiptir. HBV polimeraz geninin B ve D domainlerinde nokta mutasyonlar (A181V, N236T) meydana gelerek direnç geliştiği gösterilmiştir. N236T mutasyonu gelişen hastalarda lamivudin duyarlılığı, dolayısıyla telbivudin ve entekavir duyarlılığı devam etmektedir. Adefovir klinik ve virolojik olarak lamivudin direnci olan HBV enfeksiyonlarında, dekompanse siroz ve transplantasyon sonrası rekürrens olan vakalar dahil etkili bulunmuştur. Adefovir dirençli mutasyonların lamivudin duyarlılığı devam eder (28).

Potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır (28). Adefovir günde 10 mg dozu ile iyi tolere edilmektedir. Dört-beş yıllık adefovir tedavisi sonrası kompanse karaciğer hastalığı olanların % 3'ünde, transplant hastalarının % 12'sinde, dekompanse sirozlu hastaların ise ilk yıl içinde % 28'inde nefrotoksisite saptanmıştır. Son iki grupta yüksek nefrotoksisite oranlarının, adefovirin direkt toksik etkisi ya da diğer nefrotoksik ilaçların bir arada kullanılması veya primer hastalığın ilerlemesi ile ilgili olup olmadığı netleşmemiştir. Adefovir kullanan hastalarda her 3-4 haftada bir kreatinin düzeylerinin kontrolünden ayrı, bir yılın üzerinde ilaç kullanılacak her hastanın, renal yetmezlik açısından predispoze faktörlerin varlığı yönünden araştırılması önerilmektedir (31).

Son yıllarda onay olarak kullanımda olan bir diğer nükleotit analogu olan tenofovirle ilgili çalışmalarda, HBeAg negatif ve pozitif hastalarda, etkinlik açısından adefovirden üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle son yıllarda yayınlanan tedavi rehberlerinde adefovirin, yerini tenofovire bıraktığı gözlenmiştir (31).

### **12.2.3 Entekavir (ETV)**

Entekavir, A.B.D.'de 2005, Türkiye'de ise 2007 yılında ruhsat olarak kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogudur ve konak hücre sellüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekavir trifosfat (ETV-TP) formuna dönüşür. Yarılanma ömrü, lamivudine benzer olarak 15 saattir. ETV-TP, HBV replikasyonunu, diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. HBV'nin üç basamaklı inhibisyonu, HBV-DNA'nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış, in-vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir (31). Wild tip ve lamivudin dirençli HBV'ye etkilidir. Naiv hastalarda 0,5 mg kullanılırken lamivudin deneyimli hastalarda 1 mg önerilmektedir. Entekavir lamivudin ve adefovirden daha güçlüdür. Tedavi naiv hastalarda bir yıllık tedavi sonunda HBeAg pozitif olanların %67'sinde, HBeAg negatif olanların %90'ında HBV DNA saptanamayan düzeylere inmiştir. İlave bir yıllık tedavi bu oranları daha da arttırmıştır (28). Hepatoma hücrelerinden oluşan hücre kültürlerinde entekavirin, lamivudine göre 30-2200 kat daha fazla oranda viral replikasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Entekavir direncinin gelişmesi için lamivudin direnç mutasyonlarının yanında (rt M204V ve rt L180M) HBV polimerazda ek mutasyonların (rt I169T, rtT84S/A/I/LG/C/M, rt S202G/C/I, rt M205I/V) da olması gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıldan uzun süredir entekavir kullanan hastalarda düşük direnç oranlarının (<%1), entekavirin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısına da bağlı olduğu bildirilmektedir (31).

Entekavir genellikle iyi tolere edilir. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, bulantı yapabilir. Tek başına veya diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte

verildiğinde laktik asidoz ve hepatomegali yapabileceği unutulmamalıdır. Yemekler emilimini azaltır (38). Kreatin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir (36, 37).

**12.2.4 Telbivudine (LdT):** Telbivudin ya da L-deoksitimidin (LdT), timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası aktif formu, HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. 2006 yılında A.B.D.'de kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda, telbivudinin lamivudine oranla hepatit B replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorundur ve lamivudine göre daha düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir (31). Tedaviden bir yıl sonra HBeAg pozitif hastaların %5'inde, HBeAg negatif hastaların %2'sinde, 2 yıl sonra ise sırası ile %25 ve %11'inde genotipik direnç gelişmiştir. Telbivudin direnci ya tek başına M204I ya da L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç lamivudini de etkilediğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilmez (28). Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlanması gereklidir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzerdir. Telbivudin için önemli bir özellik prelinik toksikolojik testlerde embriyo üzerine mutajenik ya da karsinojenik etkinliği olduğu saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir (31).

**12.2.5 Tenofovir (TDF):** Öncelikle HIV/AIDS ve HIV/HBV koenfekte hastalarda kullanıma giren tenofovir, yapılan çalışmalarda hem vahşi hem de lamivudin dirençli kökenlere karşı etkili olduğunun saptanması üzerine 2008 yılında A.B.D. ve ülkemizde kronik hepatit B'nin tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır. Kırk sekiz haftalık tenofovir veya adefovir tedavisi sonunda HBV-DNA düzeyinin <10<sup>5</sup> kopya/ml olması yönünden iki ilaç karşılaştırıldığında, tenofovirin adefovirden

daha üstün olduğu saptanmıştır (% 100'e karşı %44). Nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahiptir (31). Tenofovire karşı naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir (28).

Tenofovir genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir (38). Uzun süreli tenofovir tedavisi HIV ile enfekte hastalarda kemik kaybına ve kemik dansitesinde azalmaya neden olmuştur. Yaşlı ve renal yetmezliği olan hastalarda renal tübüler hasar ve Fanconi Sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir (28).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 01.01.2005-31.12.2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran, hepatit B nedeniyle en az bir yıldır (interferon tedavisi için bir süre yok) tedavi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu 13.11.2013 tarih ve 2013-18/11 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

### 1. Hasta seçimi

01.01.2005-31.12.2012 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, en az bir yıldır hepatit B nedeniyle tedavi alan hastaların dosyaları incelendi.

#### 1.1 Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Onsekiz yaş altındaki hastalar
- Dekompense karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser olanlar
- İmmünsupresif ve steroid tedavisi alacağı için antiviral tedavi başlanan hastalar

- Takipleri dış merkezde yapıp tetkik amaçlı başvuranlar

#### 1.2 Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Verilerin Toplanması

- 18 yaş üzeri hastalar
- En az bir yıldır, hepatit B nedeniyle antiviral tedavi alanlar
- Sadece interferon tedavisi alanlar çalışmaya dahil edildi.

Tedavi alan tüm hastaların cinsiyet, yaş, hepatit B süresi, karaciğer biyopsisi ve fibrozis skoru (Knodell veya Ishak), HBeAg, anti HCV, anti HDV, anti HAV IgG, hepatit B için son kullandığı ve daha önce kullandığı tedaviler, tedavi süreleri, albumin, hemoglobin, trombosit, lökosit, alfa fetoprotein değerleri, kanama zamanı, bilirubin değerleri, tedavilerin başlangıç, 6, 12 ve 24. aylarındaki ALT ve HBV DNA değerleri ile tedaviye bağlı gelişen yan



etkiler elektronik hasta dosyalarından taranarak kaydedildi. Direnç testi yapılan hastaların sonuçları kaydedildi. HBV DNA düzeyleri 50 IU/ml veya 300 kopya/ml'nin altında saptananlar negatif olarak kabul edildi.

## **2. Biyokimyasal Veriler**

Serum ALT, albumin, bilirubin; spektrofotometrik yöntemle (Abbott- C 16000 cihazında), AFP; kemilüminesan mikropartikül immünoteknik yöntemi ile (Abbott-i 2000 cihazında) çalışıldı. Hemogram Cell Dyn 3700 ve Cell Dyn sapphire cihazlarında çalışıldı.

## **3. Viral Belirteçler**

Hasta serumlarında HBeAg, anti HCV, anti HIV ve anti HAV IgG varlığı ticari olarak temin edilen ELISA kitleri kullanılarak belirlendi. Yöntem mikropartikül ELISA prensibine dayanmakta olup, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Architect / 2000 SR (Abbott, Diagnostics Division) sisteminde gerçekleştirildi. Anti HDV DIA.PRO marka ticari kit ile enzim immunoassay yöntemi ile araştırıldı.

## **4. Moleküler Testler**

HBV-DNA real time PCR tekniği ile ticari olarak temin edilen PCR kitleri kullanılarak (Abbott RealTime HBV kiti Abbott m 2000 sp ve Abbott m 2000 rt cihazları kullanılarak) kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı.

## **5. Karaciğer Biyopsi Verileri**

Hastanemiz patoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilen biyopsi verileri elektronik dosya ortamından tarandı. Biyopside iSHAK ve KNOCELL sınıflaması kullanıldı.

## 6.Kullanılan İstatistik Yöntemleri

Verilerin analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) değerler ile ifade edilirken, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ s.sapma ile göstermeyenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile belirtildi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında iki örneklem t testi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımını değerlendirmek için Fisher'in Kesin Kikare testi, Pearson Kikare ve Yates Düzeltmeli Kikare analizleri yapıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ve analiz sonuçları bu değere göre yorumlandı.

## BULGULAR

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2005-31.12.2012 tarihleri arasında başvurup kronik hepatit B nedeniyle tedavi alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve süreleri, tedavi değişiklikleri, yan etki profilleri, moleküler, serolojik, biyokimyasal ve histolojik özellikleri karşılaştırılarak tedavi grupları arasındaki benzer ve farklı özellikler araştırıldı.

Çalışmaya 134 hasta dahil edildi. Hastaların 48'i kadın (%35), 86'sı erkekti (%64). Kadınların yaş ortalaması 47 (sd:12,9), erkeklerin yaş ortalaması 46 (sd:10) idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p=0,768$ ).

**Tablo-6:** Hastaların cinsiyete göre sayı ve yaş dağılımları.

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>
<b>Sayı</b>	48	86
<b>Yaş (ort)</b>	47	46

**Ort:** Ortalama.

Hastalar ortalama olarak 8,1 (sd:5,06) yıldır HBV enfeksiyonu olduklarını biliyorlardı.

134 hastadan 131'inin HBeAg tetkik sonucu mevcuttu. Bu hastaların 98'inin (%74) HBeAg'si negatif saptanırken 33'ünün (% 25) pozitif bulundu. Kadınların 32, erkeklerin 66'sının HBeAg'si negatifken, kadınların 14, erkeklerin 19'unun pozitif olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasından HBeAg pozitifliği açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,4$ ).

HBeAg negatif hastaların yaş ortalaması (49, sd:10,2), pozitiflere göre (38, sd:10,6) daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

**Tablo-7:** HBeAg pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.

	<b>HBeAg pozitif</b>	<b>HBeAg negatif</b>	<b>Toplam</b>
<b>Kadın</b>	14	32	46
<b>Erkek</b>	19	66	85

HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında HBeAg pozitif olan hastalarda başlangıç HBV DNA düzeyleri daha yüksek, negatif olanların ise daha düşük saptandı. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). (HBeAg negatif hastaların HBV DNA'sı ortalama 4 346 020 IU/ml (negatif-110 000 000 IU/ml), pozitif olanları ise 48 723 902 IU/ml (44-460 000 000 IU/ml) ).

Hiçbir hastanın anti HCV'si pozitif saptanmazken 4 hastanın anti HDV sonuçları pozitif bulundu.

Hastaların 87'sinin anti HAV IgG sonucu mevcuttu. 87 hastanın 5'inin anti HAV IgG si negatifken, 82'sinin pozitif bulundu. Kadınlar ve erkekler arasında anti HAV IgG pozitifliği açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=1$ ).

134 hastanın ortalama ALT değeri 106 İÜ/L bulundu. İnterferon alan hastaların ortalama ALT değeri 88 İÜ/L, lamivudin alanların 63 İÜ/L, entecavir alanların 160 İÜ/L, tenofovir alanların ise 136 İÜ/L saptandı.

Hastaların lökosit düzeyleri incelendiğinde kadınlarda ortalama 6658 K/ $\mu$ L (3380-14500), erkeklerde 6820 K/ $\mu$ L (3680-14700) bulundu. Kadınlar ve erkekler arasında ortalama lökosit değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,478$ ).

Hastaların hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde, kadınların hemoglobin düzeyi ortalama 12,5 g/dL (10-14), erkeklerinki 14,3 g/dL (12-17) saptandı. Kadınlar ve erkeklerin hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Ortalama trombosit değerleri incelendiğine kadınlarda 216 291 K/ $\mu$ L (sd:59176), erkeklerde 215569 K/ $\mu$ L (sd:50177) bulundu. Kadın ve erkeklerin ortalama trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p=0,9$ ).

AFP ve bilirubin yüksekliği olan hasta saptanmadı.

**Tablo-8:** Cinsiyete göre lökosit, hemoglobin ve trombosit ortalama değerlerinin dağılımı.

	<b>Lökosit (K/<math>\mu</math>L)</b>	<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	<b>Trombosit ( K/<math>\mu</math>L)</b>
<b>Kadın</b>	6658	12,5	216 291
<b>Erkek</b>	6820	14,3	215 569

Hastaların 16'sında albumin düzeyi 4 g/dL'nin altında saptandı. Serum albumin düzeyi 4'ün altında olan hastaların fibrozis düzeyleri ile albumin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde 2 hastanın fibrozis düzeyinin 0, 4 hastanın 1, 4 hastanın 2, 1 hastanın 3, bir hastanın 5, ve 3 hastanın 6 olduğu saptandı. Albumini 4'ün altında olan 1 hastanın fibrozis skoru bulunamadı. İstatistiksel olarak serum albumin düzey düşüklüğü ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,833$ ).

Albumini 4'ün altında olan hastaların trombosit düzeylerinin incelemesinde trombosit düzeyi ortalama 193 250 K/ $\mu$ L bulundu. Trombosit düzeyi ile albumin düşüklüğü arasında istatistiksel bağlantı bulunamadı ( $p=0,370$ ).

**Tablo-9:** Serum albumin düzeyi 4'ün altına olan hastaların fibrozis skorlarının dağılımı.

<b>Albumin&lt;4</b>	2	4	4	1	-	1	3
<b>Fibrozis skoru</b>	0	1	2	3	4	5	6

Hastalar kullandıkları tedaviye göre sınıflandıklarında 22 hastanın interferon (%16,4), 48 hastanın lamivudin (%35,8), 45 hastanın entekavir (%33,5), 10 hastanın tenofovir (%7,4), 5 hastanın telbivudin (%3,7), 1 hastanın adefovir, 1 hastanın lamivudin+adefovir, 1 hastanın

interferon+entekavir ve 1 hastanın tenofovir+entekavir tedavisi aldıkları saptandı.

İnterferon tedavisi alan hastaların ortalama tedavi süresi 8,7 ay; lamivudin alanların 34,6 ay; entekavir kullananların 36,5 ay; tenofovir alanların 37,8 ay; telbivudin grubunun ise 13 ay bulundu. Adefovir tedavisi alan hasta sayımız az olduğundan ortalama tedavi süresi değerlendirmesi yapılmadı.

İnterferon alan 22 hastanın 12'sinde (%54), lamivudin alan 48 hastanın 15'inde (%31,2), entekavir alan 45 hastanın 6'sında (%13), telbivudin alan 5 hastanın 1'inde (%20), adefovir alan 1 hastada ve lamivudin+adefovir alan 1 hastada tedavi değişikliği yapıldığı gözlemlendi. Tenofovir tedavisi alan hastaların hiçbirinde tedavi değişikliği yapılmadığı saptandı.

Tedavi değişikliği yapılan hastalar sayılarına göre karşılaştırıldığında lamivudin ve entekavir tedavisi kesilerek farklı tedaviye geçilen hasta sayıları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,69$ ). Aynı farklılık lamivudin ve interferon ( $p=0,111$ ) ve lamivudin ve telbivudin ( $p=1$ ) arasında da gözlenmedi. Tenofovir tedavisi alan hiçbir hastanın tedavisi değiştirilmediğinden karşılaştırma yapılmadı.

**Tablo-10:** Aldıkları tedaviler ve tedavi değişimine göre hasta sayılarının dağılımı.

Tedavi	IFN	Lam	Ent	Ten	Tel	Ade	Lam+Ade	IFN+Ente	Ten+Ente
Değişen Sayı	12	15	6	0	1	1	1	0	0
Değişmeyen Sayı	10	33	39	10	4	0	0	1	1
Toplam Sayı	22	48	45	10	5	1	1	1	1

**IFN:**İnterferon, **Lam:**Lamivudin, **Ent:**Entekavir, **Ten:**Tenofovir, **Tel:**Telbivudin, **Ade:**Adefovir  
**Değişen:**Tedavi değişikliği yapılan, **Değişmeyen:**Tedavi değişikliği yapılmayan.

İnterferon tedavisi kesilerek farklı tedaviye geçilen 12 hastanın 10'unda interferon tedavisine yanıtızsızlık mevcutken (%83,3), 1 tanesinde derin trombositopeni (%8,3), 1'inde (%8,3) de interferon tedavisi ile allerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle tedavi değışikliği yapıldığı görüldü.

İnterferon tedavisi alan 22 hastanın 13'ünün (%59) HBeAg'si negatifken, 8'inin (%36,3) pozitif olduğu görüldü. Bir hastanın HBeAg tetkik sonucuna ulaşılamadı. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif 13 hastadan 5'inin (%71,4) HBV DNA'sının negatif olduğu görüldürken, tedavinin 12. ayında da 4'ünün (%57) HBV DNA'sının negatif olduğu saptandı. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif hastalardan 6'sının HBV DNA değeriine ulaşılamadı. HBV DNA'sı negatif olan bir hastanın HBeAg sonucu olmadığından herhangi bir gruba dahil edilmedi. Tedavinin 12. ayında 6 hastanın HBV DNA değeriine ulaşılamadı (bir kısmı tedavi değışikliği yapıldığından). HBeAg pozitif 8 hasta değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında hiçbir hastanın HBV DNA'sının negatifleşmediği görüldü. 1 hastanın HBV DNA değeriine ulaşılamadı. Bu hastalarda interferon tedavisine yanıtızsızlık düşünülerek tedavi değışikliği yapıldığı saptandı.

Lamivudin tedavisi kesilerek farklı tedaviye geçilen 15 hastadan 3 tanesinde (%20) genotipik direnç saptanırken (1 tanesinde YMDD mutasyonu saptanmış), 12 tanesinde (%80) fenotipik direnç düşünüldüğü gözlemlendi.

Entekavir tedavisi kesilerek farklı tedaviye geçilen 6 hastadan 1 tanesinde (%16,6) genotipik direnç saptanırken, 4 tanesinde (%66,6) fenotipik olarak direnç düşünüldüğü, 1 hastada gebelik planlanması nedeniyle tedavi değışikliği yapıldığı görüldü. Ancak direnç düşünülen hastaların 1'inin öncesinde lamivudin ve IFN, 1'inin dış merkezde entekavir, 1'inin de IFN kullanım öyküsü mevcuttu. 1 hastada ise HBV DNA'da yükselme olmaksızın ALT'de hafif yükseklik olması nedeniyle tedavi değışikliği yapıldığı görüldü.

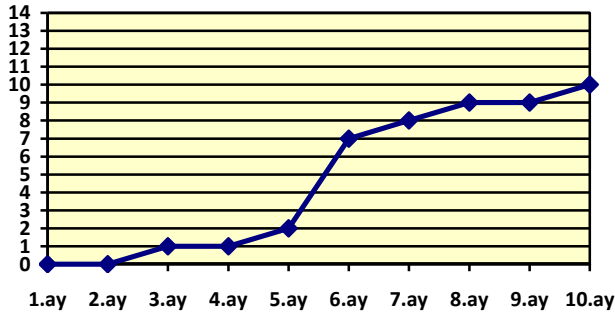
Telbivudin tedavisi kesilen 1 hastada kreatinin fosfokinaz (CK) enzim yüksekliği olması nedeniyle tedavi değışikliği yapıldığı saptandı.

Adefovir tedavisi alan 1 hastada da fenotipik olarak direnç geliştiği düşünülerek entekavir tedavisine geçildiği, adefovir ve lamivudin tedavisi alan

1 hastada lamivudin genotipik direnci (YMDD mutasyonu) saptanması nedeniyle tenofovir tedavisine değişim yapıldığı gözlemlendi.

İnterferon kullanan hastaların 1'inde 2; 1'inde 3; 1'inde 4; 1'inde 5; 5'inde 6, 1'inde 7; 1'inde 8 ve 1'inde 10. aylarda tedavi kesilerek farklı tedaviye geçildiği gözlemlendi (Tablo-11). Tedavisi 2. ayda kesilen hastada derin trombositopeni, 4. ayda kesilen hastada ise allerjik reaksiyon nedeniyle tedavi kesildiği, diğerlerinde IFN tedavisine yanıtızsızlık düşünöldüğü göröldü.

**Tablo-11:** IFN tedavisine yanıtızsızlık düşünölererek tedavisi kesilen hasta sayılarının tedavi sürelerine göre dağılımı.

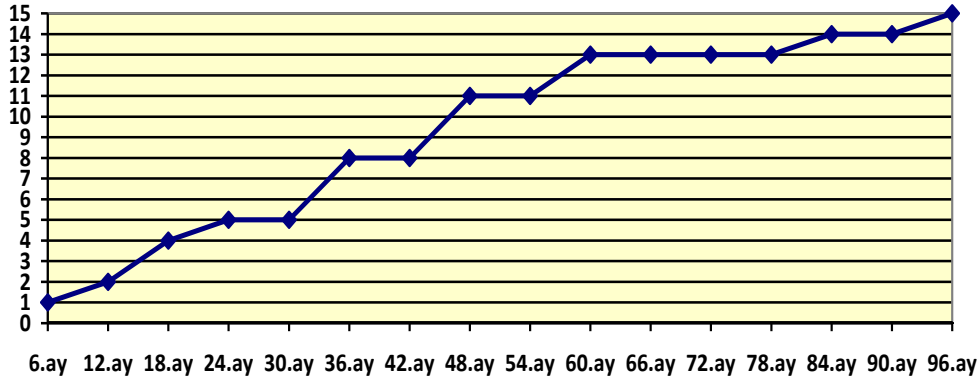


İnterferon tedavisine yanıtızsızlık olmadan tedavisini 48 haftaya tamamlayan hastaların tedavi sonrası 6. aydaki HBV DNA değerleri değerlendirildiğinde; 1 hastanın HBV DNA değerinin olmadığı, geriye kalan 9 hastadan 7'sinin (%77,7) 6. ay HBV DNA değerlerinin 2000 IU/ml'nin altında olduğu; HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'nin üzerinde olan bir hastanın izlemde HBV DNA'sının herhangi bir tedavi almadan negatifleştiiği; 2000 IU/ml'nin üzerinde olan bir hastanın ise izleme devam etmediği göröldü.

Lamivudin kullanan hastaların 1'inde 6; 1'inde 12; 2'sinde 18; 1'inde 24; 3'ünde 36; 3'ünde 48; 2'sinde 60; 1'inde 84 ve 1'inde 96. aylarda tedavinin kesildiği ve farklı tedaviye geçildiği gözlemlendi (Tablo-12). Tedaviye direncin yıllara göre dağılımı incelendiğinde ise; 1. yıl %4,1; 2. yıl %10,4; 3. yıl %16,6; 4. yıl %22,9; 5. yıl %27; 6. yıl %27; 7. yıl % 29; 8. yıl %31 bulundu.

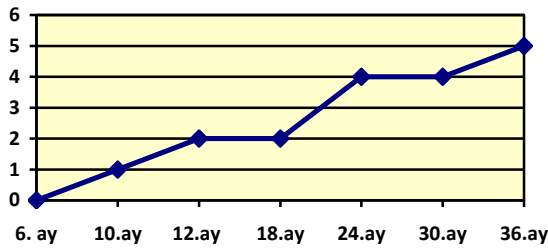


**Tablo-12:** Lamivudin direnci düşünülerek tedavisi kesilen hasta sayılarının tedavi sürelerine göre dağılımı.



Entekavir tedavisi kullanan hastaların 1'inin 10; 1'inin 12, 2'sinin 24 ve 2'sinin 36. aylarda tedavi değişikliği yapıldığı gözlemlendi (Tablo-13). Tedavisi 36. ayda kesilen bir hastada gebelik planlanması nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı saptandı. Entekavir direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde: 1. yıl %4,4; 2. yıl % 8,8; 3. yıl %11,1 bulundu.

**Tablo-13:** Entekavir direnci düşünülerek tedavisi kesilen hasta sayılarının tedavi sürelerine göre dağılımı.



Tedavinin 6. ayında HBV DNA negatifleşmesi açısından değerlendirildiğinde; lamivudin tedavisi alan hastaların 21'inin; interferon alanların 15'inin; entekavir alanların 26'sının 6. ay HBV DNA değerleri mevcuttu. Tenofovir ve telbivudin tedavileri alan hastaların çok az bir bölümünün 6. Ay HBV DNA değerleri olması nedeniyle değerlendirilmeye alınmadı. Lamivudin alanların % 80,9; interferon alanların % 53,3; entekavir

tedavisi alanların % 73'ünde tedavinin 6. ayında HBV DNA'nın negatifleştigi saptandı. Tedavinin 6. ayında HBV DNA negatifleşmesi açısından lamivudin tedavisi ile interferon ve entekavir tedavileri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,141 ve p=0,731).

12. ay HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında: Lamivudin alan 29, interferon alan 8, entekavir alan 33, tenofovir alan 7 hastanın 12. ay HBV DNA değerleri mevcuttu. Lamivudin alan hastaların %96,5, interferon alanların %62, entekavir alanların % 78,7 ve tenofovir alanların %85'inde tedavinin 12. ayında HBV DNA negatif olarak saptandı. Tedavinin 1. yılında HBV DNA negatifleşmesi açısından lamivudin ile interferon ve lamivudin ile entekavir arasında istatistiksel fark saptanırken (sırasıyla p<0,026 ve p<0,05); lamivudin ile tenofovir tedavisi arasında istatistiksel fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,356).

24. ay HBV DNA negatifleşmesi değerlendirildiğinde lamivudin alan hastaların 20, entekavir alanların 32, tenofovir alanların 4'ünün 24. ay HBV DNA değerlerine ulaşıldı. Lamivudin ve tenofovir alan hastaların %100'ünün, entekavir alan hastaların ise 93,7'sinin HBV DNA'sının negatif olduğu görüldü. Lamivudin ile entekavir tedavileri arasında 24. ay HBV DNA negatifleşmesi açısından istatistiksel fark görülmedi (p=0,517).

**Tablo-14:** HBV DNA negatifliği sağlanan hasta oranlarının aylara göre dağılımı.

	<b>6.ay</b>	<b>12. ay</b>	<b>24. ay</b>
<b>Lamivudin</b>	%80	%96,5	%100
<b>İnterferon</b>	%53	%62	-
<b>Entecavir</b>	%73	%78,7	%93,7
<b>Tenofovir</b>	-	%85	%100

İlaç yan etkileri açısından değerlendirildiğinde entekavir kesilerek tenofovire geçilen 1 hastada osteopeni, 1 hastada fosfor düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği görüldüğü; fosfor düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği olan hastaya ilaç doz ayarı yapılırken, diğer hastanın tedavisinin devam edildiği

gözlendi. Sadece tenofovir kullanmış bir hastada osteopeni, 1 hastada ise osteoporoz saptandı. Her iki hastanın da kemik dansite kaybının tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde olmadığı saptandı. Entekavir kullanan bir hastada kreatinin yüksekliği nedeniyle doz ayarı yapılırken; interferon kullanan bir hastada derin trombositopeni olması nedeniyle tedavi kesildiği, 1 hastada ise allerjik reaksiyon nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı tespit edildi. Telbivudin alan 1 hastada kreatinin fosfokinaz (CK) yüksekliği olması nedeniyle tedavisi kesilmek zorunda kalındığı gözlendi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit B hastalığı dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en fazla görülen sebebidir. Kronik hepatit B hepatosellüler karsinom, siroz ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilir (1). Hastalık progresyonunda bireysel ve çevresel çeşitli faktörler rol oynamakla birlikte bunlardan en önemlisi HBV DNA düzeyleridir. Antiviral tedavilerin amacı hastalığın progresyonunu önlemektir. Bunu da viral yükü ve fibrozisi azaltmakla yaparlar (2).

İnterferon alfa, lisans aldığı 1990 yılının başlarından beri hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının tedavisi için temel tedavi basamaklarından birini oluşturmaktadır. İnterferon molekülüne polietilen glikol molekülünün eklenmesi ile elde edilen pegile interferonun (PEG-IFN) da HBeAg pozitif hastalarda anti HBe serokonversiyonu açısından klasik interferon kadar etkin olduğu gösterilmiştir (58).

Nükloz(t)id analogları ile karşılaştırıldığında interferon tedavisinin avantajları ilaç direncinin olmaması, tedavi süresinin belli olması ve tedavi alanlarda yıllar içinde HBsAg klirens oranının daha yüksek olmasıdır. HBeAg pozitif genotip A hastalar, HBeAg ve HBsAg kaybı ve tedaviye yanıt açısından daha yüksek oranlara sahipken genotip D olan HBeAg negatif hastalarda interferon tedavisine yanıt oranları en düşüktür (63).

Yamazhan ve ark. nın (60) ülkemizde yaptığı bir çalışmada 34 HBeAg pozitif, 78 HBeAg negatif toplam 112 hastanın, 52 haftalık PEG-IFN tedavisine yanıtları değerlendirilmiştir. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 1 yıllık tedavi sonu yanıtlar sırasıyla %2,9 ve %60,2 olarak bulunmuş. HBeAg'si negatif olan 21, pozitif olan 1 hastada relaps görülmüş.

Bizim çalışmamızda ise interferon tedavisi alan 22 hastanın 13'ünün (%59) HBeAg'si negatifken, 8'inin (%36,3) pozitif olduğu görüldü. Tedavinin 6. ayında HBeAg negatif hastaların %71,4; 12. ayında da %57'sinin HBV DNA'sının negatif olduğu saptandı. HBeAg pozitif 8 hasta değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında hiçbir hastanın HBV DNA'sının

negatifleşmediği görüldü. Yamazhan ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda da HBeAg pozitif hastalarda interferon tedavisine yanıt oranlarının düşük olduğu saptandı.

Lanssen ve ark. (64) tarafından 266 HBeAg pozitif hasta ile yapılan çok uluslu bir çalışmada PEG-IFN  $\alpha$ -2b ile 52 haftalık tedavi sonrası hastaların %36'sında HBeAg; %7'sinde HBsAg kaybı gözlemlendiği bildirilmiştir. Benzer bir çalışma Lau ve ark. (65) tarafından 814 HBeAg pozitif hasta ile yapılmış ve PEG-IFN  $\alpha$ -2a ile 48 haftalık tedavi sonunda hastaların %32'sinde HBeAg kaybı, %3'ünde HBsAg kaybı saptanmıştır.

Marcellin ve ark. (66) tarafından 356 HBeAg negatif hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada PEG-IFN  $\alpha$ -2a ile 48 haftalık tedavi ile tedavi bitiminden 6 ay sonra hastaların %59'unda normal ALT düzeyi; %43'ünde HBV DNA 20000 kopya/ml'nin altında saptanmış ve %3 oranında HBsAg kaybı görülmüştür.

Bu üç çalışma incelendiğinde 1 yıllık PEG-IFN tedavisinin HBeAg pozitif hastaların 1/3'ünde HBeAg serokonversiyonu; HBeAg negatif hastaların %40'ında kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oluşturduğunu göstermiştir (63).

Bizim çalışmamızda PEG-IFN alan olgularımızın ise %77,7'sinde tedavi bitiminden sonraki 6. ayda HBV DNA değerlerinin 2000 IU/ml'nin altında olduğu saptandı. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle HBeAg pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel olarak ayırım yapılamaması bizim sonuçlarımızın daha yüksek çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Lamivudin kronik hepatit B tedavisinde dünya genelinde en çok kullanılan ilaçtır. Bir yıllık tedavi sonunda, HBV DNA'nın HBeAg negatif hastalarda %75'e ulaşan oranda ölçülebilir düzeyin altında saptanabildiği bildirilmiştir. Ancak tedavi süresinin uzaması ile direnç gelişme oranı da artmaktadır (1, 2, 3, 4, 5. yıllarda sırasıyla %14, %38,%57,%67 ve %70). Her ne kadar direnç sorunu lamivudinin popüler kullanımını kısıtlasa da uzun süreli lamivudin tedavisi, herhangi bir antiviral tedavi almayanlara göre kronik hepatit B 'nin major komplikasyon oranlarını azaltmaktadır (55).

Bizim çalışmamızda lamivudin tedavisi alan hastalarda direncin yıllara göre dağılımı incelendiğinde ise; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. yıllarda sırasıyla %4,1, %10,4, %16,6, %22,9, %27, %27, % 29, %31 bulundu. Yıllar içinde lamivudin direnç oranlarımızın artmakla birlikte %50 düzeyine bile ulaşmaması hasta popülasyonumuz için lamivudinin halen iyi bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürdü. Olgularımızın çoğunun HBeAg negatif olması ve SUT kurallarına göre düşük viral yükü olanlarda kullanıma zorunluluğu da direncin daha az oranda görülmesine neden olmuş olabilir.

Adefovir de kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda HBV DNA'da kalıcı yanıtlar oluşturmakta ve bunu diğer antiviraller gibi karaciğer histolojisinde iyileşme sağlayarak gerçekleştirmektedir. Kırksekiz haftalık tedavi ile HBeAg pozitif hastaların %21'inde HBV DNA'nın kaybolduğu; 5 yıllık tedavi ile %58 oranında HBeAg kaybı; %48 oranında serokonversiyon görülmüştür (55).

Bizim çalışmamızda adefovir tedavisi alan yeterli sayıda hastamız olmadığından bu konuda karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak son yıllarda tedavi seçeneklerinin artması ve adefovirin yavaş etkinlik göstermesi nedeniyle tedavi rehberlerinde geri planda alternatif tedaviler içinde yer aldığı görülmektedir.

Entekavir, kronik hepatit B tedavisinde kullanılan potent bir antiviraldir. Nükleoz(t)id naiv ve lamivudine refrakter HBV'li olgularda oldukça yüksek etkiye sahiptir (67). Viral süpresyonu sağlamadaki gücü yanında dirence karşı yüksek bariyer özelliği de kalıcı viral yanıtta önemli bir role sahiptir. Beş yıllık tedavide genotipik rezistans ve genotipik rezistansla ilişkili virolojik breakthrough oranları sırasıyla %1,2 ve %0,8 olarak bildirilmiştir. Lamivudin direnci olan hastalarda ise 5 yıllık entekavir tedavisine direnç oranları %51 bulunmuştur (55).

Ono ve ark.'nın (53) 2012 yılında Tokyo'da öncesinde nükleoz(t)id analogu kullanmamış 474 kronik hepatit B ve siroz hastası ile yaptığı, entekavir etki gücünün ve direnç gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada 4 yıllık izlem sonunda HBeAg pozitif hastaların %93, HBeAg negatif hastaların %100'ünde HBV DNA ölçülebilir değerlerin altında saptanmıştır. Üç yılın

sonunda 9 hastada HBV DNA ölçülebilir düzeyde bulunurken, 5 hastada virolojik breakthrough (virolojik yanıt alındıktan sonra HBV DNA düzeyinde  $>1 \log_{10}$  artış olması) görülmüş, bu hastaların 2'sinde entekavir direnci saptanmıştır. Bu çalışma ile direnç ve virolojik breakthrough sorununun uzun süreli entekavir tedavisi ile uzun süreli lamivudin tedavisine kıyasla daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda entekavir tedavisi kullanan 45 hastanın 5'inde (%11,1) fenotipik direnç düşünülmüş ve tedavi değişikliği yapılmış, 39 hastada ise HBV DNA ölçülebilir düzeyin altında saptanmıştır (%86,6). Bir hastanın ise gebelik istemi nedeniyle tedavisi değiştirilmiştir. Direnç düşünülen hastalar incelendiğinde 1'inin daha önce lamivudin ve IFN kullanım öyküsü olduğu, 1'inin entekavir kullanım öyküsü olduğu ve kestiği, 1'inin IFN tedavisine yanıtız olduğu, sadece bir hastanın ise entekavir tedavisi altında HBV DNA negatifleşmişken yeniden yükseldiği saptanmıştır. Entekavir direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde: 1. yıl %4,4; 2. yıl % 8,8; 3. yıl %11,1 bulunmuştur. Entekavir direnç oranlarımızdaki yükseklik, direnç gelişen hastalarımızda fenotipik direncin (ALT ve HBV DNA yükselmesi) genotipik direnci yansıtmadığı veya hastaların bahsetmedikleri daha önce kullandıkları lamivudin ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır.

Tenofovir kronik HBV tedavisinde en son kullanıma girmiş olan ilaçtır (55). Snow-Lampart ve ark.nın (57) yaptığı çalışmada virolojik breakthrough ve persistan viremi, 3 yıldan uzun süredir tedavi alan hastalarda nadiren görülmekle birlikte bu durum tenofovir direnci ile ilişkili bulunmamıştır.

Woo ve ark.'nın (56) naiv hastalarda oral antiviral ve interferon tedavileriyle ilgili derlemesinde 1 yıllık tedavi sonunda HBeAg pozitif hasta grubunda HBV DNA'yı ölçülebilir seviyenin altına indirme, ALT normalleşmesi, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı açısından tenofovir en etkin tedavi olarak saptanmış; HBeAg negatif hastalarda ise HBV DNA kaybı ve karaciğer histolojisinin düzelmesi açısından 1. sırada bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastaların tedavi sonrası kontrol karaciğer biyopsileri olmadığından bu konu ile ilgili yorum yapılamadı ancak 1 yıllık izlemde HBV DNA kaybı açısından ise en etkili tedaviler lamivudin ve tenofovir olarak bulundu. Tenofovir kullanan hastaların hiçbirinde tedavi ile direnç gelişimi görülmedi.

Bir nükleozid analogu olan telbivudinin, HBeAg pozitif ve negatif hasta grubunda lamivudine kıyasla daha güçlü viral supresyon sağladığı bulunmuştur (58). Ancak lamivudin gibi telbivudinle de direnç sorunu nedeniyle zamanla virolojik yanıt oranları azalmaktadır. Ayrıca telbivudin direnç mutasyonlarında lamivudine de çapraz direnç görülmesi nedeniyle kanıtlanmış lamivudin direnci olan hastalarda telbivudin kullanımı kısıtlanmaktadır. Lamivudinle olduğu gibi telbivudinle de zamanla virolojik yanıt oranlarında ilaç direnci gelişimine bağlı olarak düşme görülmektedir. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda bir yıllık tedavi ile sırasıyla %5 ve %2,5 olan direnç oranları 2. yılda %25 ve %11'e yükselmektedir (55).

Bizim çalışmamızda 5 hasta telbivudin tedavisi almış, 1 hastada CK yüksekliği olması nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır. Direnç nedeniyle tedavisi kesilen hasta olmamıştır. Her ne kadar lamivudin gibi direnç sorunu olsa da HBeAg serokonversiyonu ve lamivudine kıyasla daha güçlü antiviral etkisi olması nedeniyle telbivudine daha fazla şans verilmesi düşünülebilir.

Mateos ve ark. (54) tarafından 33 HBeAg pozitif kronik hepatit B hastası ile İspanya'da yapılan bir çalışmada ortalama 46 ay süre ile hastaların %39'una lamivudin, %24,2'sine tenofovir, %21,2'sine ise entekavir tedavisi verilmiştir. İlaç direnci gelişen 8 hastanın 7'sinin lamivudin grubunda olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalar dahil edildi. Kırksekiz hastanın lamivudin (%35,8), 45 hastanın entekavir (%33,5), 10 hastanın tenofovir (%7,4), 5 hastanın telbivudin (%3,7), 1 hastanın adefovir, 3 hastanın ise kombine oral tedavi aldığı saptandı. Lamivudin alan 15, entekavir alan 5, adefovir alan 1 hastada direnç geliştiği düşünülmekle birlikte hastaların çok az bir bölümünde direnç analizi yapılabildi.



Uluslararası kılavuzlar HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının tedavisinde PEG-IFN ya da nükleoz(t)id analoglarının kullanılabileceğini belirtmektedir. Yapılan çalışmalar ise HBeAg pozitif hastalarda entekavir ve tenofovir tedavilerinin viral replikasyonu baskılamada en güçlü ilaçlar olduğunu ve pegile interferondan daha başarılı olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda 48-52 haftalık tedavi ile entekavir alan hastaların %67, tenofovir alanların %76, PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve 2b ile sırasıyla %14 ve %7'sinin HBV DNA'sının 60-80 IU/ml'nin altında olduğu saptanmış; 5 yıldan uzun süreli entekavir ve tenofovir tedavisi ile bu oranların %98-99 düzeyine yükseldiği görülmüştür. Tedavi bitiminden sonra interferon alan hastaların çok küçük bir bölümünün düşük HBV DNA düzeylerini koruyabildiği; yaklaşık %13'ünün HBV DNA'sının 2000 IU/ml'nin altında olduğu bulunmuştur. Bir yıllık tedavi değerlendirmelerinde PEG-IFN ile %32, entekavir ve tenofovir tedavisi ile %21 oranında anti-HBe serokonversiyon oranları saptanmıştır (61).

Bizim çalışmamızda tedavi gruplarındaki hasta sayılarının az olması nedeniyle HBeAg pozitif ve negatif hasta grupları incelenememiş, veri yetersizliği nedeniyle HBsAg kaybı ve anti HBe serokonversiyonu değerlendirilememiştir.

Son yapılan çalışmalarda lamivudin kronik hepatit B tedavisinde 1. basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Aynı öneri düşük antiviral etkileri ve direnç sorunları nedeniyle adefovir ve telbivudin için de yapılmaktadır. Güçlü antiviral etkileri ve dirence karşı yüksek genetik bariyerleri nedeniyle entekavir ve tenofovir HBV'ye karşı öncelikli tercih edilen ajanlar olmaktadır. Ancak bu ilaçların da pahalı olması nedeniyle özellikle HBV'nin yaygın olduğu gelişmekte olan toplumlarda tedavi maliyetlerinin karşılanması mümkün görünmemektedir. Bu nedenlerle Soriano ve ark. (62) lamivudinin daha stratejik kullanımını önermektedir. Bunun için de rölatif olarak daha düşük HBV DNA'sı olan ( $<10^6$  İÜ/ml), sirozu olmayan veya sirozlu olup HBV DNA'sı  $10^5$  İÜ/ml'nin altında olan ve ALT'si normalin iki katının altında olan hastaların lamivudin alabileceğini belirtmektedir. Böylelikle çok sayıda HBeAg negatif hastaya lamivudinin güvenle birinci basamak tedavi olarak

verilebileceği belirtilmektedir. Gerçekten olgularımızda HBeAg negatifliği ve düşük viral yük veya hasta sayımızın az olması nedeniyle lamivudin direnci düşük saptanmış olabilir. Yine de lamivudin ve diğer antivirallerin daha etkin kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (62).

Bizim çalışmamızda lamivudin tedavisi kullanan 48 hastanın 15'inde (%31,2) direnç geliştiği düşünülerek farklı tedaviye geçilmiştir. Bir yıllık tedavi sonuçlarına bakıldığında; lamivudin kullanan hastaların %96,5, entekavir alanların % 78,7'sinde HBV DNA'sı negatif olarak saptanmıştır. Tedavinin 1. yılında HBV DNA negatifleşmesi açısından lamivudin entekavire göre daha yüksek oranlara sahipken direnç açısından lamivudinin daha yüksek oranlara sahip olması, entekavir kullanan hastaların naiv hastalar olmaması ile açıklanabilir.

İlaç toksisitesi açısından değerlendirildiğinde; lamivudin ve az sayıdaki adefovir tedavisi alan olgularda saptadığımız toksisite bulguları saptanmamıştır. Entekavir kullanan bir hastamızda kreatinin yüksekliği; tenofovir tedavisi alan birkaç hastada osteopeni ve osteoporoz, fosfor düşüklüğü, kreatinin yüksekliği, telbivudin alan bir hastada ise CK yüksekliği görüldüğü saptanmıştır. Bunun dışında toksisite saptanmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların bazı verilerine ulaşamamış, düzenli aralıklarla kontrole gelmemiş olan hastalarda bazı verilerimiz eksik kalmıştır. Bazı tedavi gruplarında hasta sayımızın az olması nedeniyle uygulanan tedaviler, yan etkileri ve tedaviye yanıtlarla ilgili yeterli sonuç elde edilememiştir. HBsAg ve HBeAg takibi düzenli yapılamadığından anti-HBe serokonversiyonu ile ilgili sonuçlar elde edilememiştir.

Sonuç olarak; hepatit B halen dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Hastalıkla ilgili mortalite ve morbiditeyi azaltmada çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu tedavi seçenekleri hepatik aktivite indeksi ve fibrozisi azaltmasıyla birlikte son dönem karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gidişi önlediği de bilinmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1.Maja T, Lise LG, Emilie KD, Aleksander K. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003265.
- 2.Niro GA, Ippolito AM, Fontana R, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related Chronic Hepatitis under protracted nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat* 2013;20:502-9.
- 3.Tsai MC, Chen CH, Hung CH, et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match–control study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:90-100.
- 4.Lurman A. Eine icterus epidemic. *Berlin Klinische Wochenschrift*. 1885;22:20-3.
- 5.Findlay G, MacCallum F. Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1937;31:297.
- 6.Yalçın S. Akut Viral Hepatitlerin Tarihçesi *Klimik Derg* 1988;1:4-5.
- 7.Özacar T. Hepatit B virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.1882-901.
- 8.Çetin ET. Akut viral hepatitlerin virolojisi. *Klimik Derg* 1988;1:6-9
- 9.Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *J Virol* 1977;23:368-76.
- 10.Çelik G. Akut viral hepatit etkenlerinden hepatit A ve hepatit B virüsü. *Klimik Derg* 1988;1:10-9.
- 11.Jawetz E, Melnick J, Adelberg AE. Hepatit Virusları. In: *Tıbbi mikrobiyoloji*. 24.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2010. 466-85.
- 12.Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microb and Mol Bio Rev* 2000;64:51-68.
- 13.Schaefer S. Hepatit B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007;13:14-22.
- 14.Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 2006;44:1117-21.
- 15.Arslan U, Tuncer İ, Fındık D ve ark. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/Kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2008;22:123-29
- 16.Tosun S. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 25-81.
- 17.Kurtaran B. Hepatit virüslerinin bulaşma yolları. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 127-36.
- 18.Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 2001;21:229–37.
- 19.But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1652-6.

20. Keffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccinepreventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:227-37.
21. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology: disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatitis* 2004;11:97-107.
22. Dağtekin H, Tabak F. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 247-53.*
23. Kantarçeken B. Kronik hepatit B doğal seyir. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 1-23*
24. Birengel S. Akut viral hepatit B'li olguların klinik ve muhtemel bulaş yolları açısından değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:148-51.
25. Sonsuz A. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:58 I Kasım 2007;79-90.
26. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatit 2005. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005. 76-82.*
27. Öztoprak N. Kronik hepatit B tedavi algoritması. In: Tabak F, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 2009. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2009. 1-23.*
28. Köksal İ. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 247-53.*
29. Köksal İ. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 247-53.*
30. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:31-5.
31. Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *Ankem Derg* 2011;25:234-7.
32. Bader TF. *Treatment of hepatitis B. 1st edition. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006.*
33. Sablon E, Yuen MF, Hui CK, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
34. Dienstag J, Lai CL, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-96.
35. Yenice N, Mehtap Ö, Arıcan N, Gökden Y. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:31-5.
36. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
37. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:350-9.

- 38.Gürbüz Y. Klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı 43-47
- 39.Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Viol J* 2005;28:82.
- 40.Wünsche T, Bömmel F, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-5.
- 41.Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment. *J Hepatology* 2006;44:71-6.
- 42.Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:47-61.
- 43.Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
- 44.Şimşek F. Viral Çalışma Grubu, Hepatit Akademisi Ocak-2013
- 45.Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:61-71.
- 46.Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
- 47.Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. 1.baskı. Ankara: 2007. 96-106.*
- 48.Locarnini S, Lee JY. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates and viral replication. *Clin Liver Dis* 2004;8:301-20.
- 49.Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 1999;284:825-9.
- 50.Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and retakeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27: 1711-16.
- 51.Pas SD, Man RAD, Fries E, et al. The dynamics of mutations in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene during and after lamivudine treatment as determined by revers hybridisation. *J Clin Virol* 2002;25:63-71.
- 52.Tacke F, Gehrke C, Luedde T, et al. Basal core promoter and precore mutations in the hepatitis B virus genome enhance replication efficacy of lamivudineresistant mutants. *J Virol* 2004;78:8524-35.
- 53.Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508-14.
- 54.Martin-Mateos RM, Moreira Vicente VF, Tellez-Villajos L, et al. HBeAg-positive chronic hepatitis B treatment with oral antiviral agents: Experience and results in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2013;11:11.
- 55.Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B. *J Formos Med Assoc* 2013;112:302-11.

56. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139:1218-29.
57. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011;53:763-73.
58. Buster EH, van Erpecum KJ, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008;66:292-306.
59. Eguchi H, Tsuruta M, Tani J, Kuwahara R, Hiromatsu Y. Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced Fanconi's Syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B. *Intern Med* 2014;53:233-7.
60. Yamazhan T, Kurtaran B, Pullukçu H, et al. Pegylated interferon in HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B patients: post-treatment 1-year results of three Turkish centres. *J Chemother* 2013;Oct 29.
61. Buti M. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do i treat my patients with Nucleos(t)ide analogs? *Liver Int* 2014;34:108-11.
62. Soriano V, McMahon B. Strategic use of lamivudine in the management of chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2013;100:435-8.
63. Robert Perrillo. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:103-11.
64. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
65. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2A, lamivudine, and the combination for HBeAgpositive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
66. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
67. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir Resistance Is Rare in Nucleoside Naive Patients With Hepatitis B. *Hepatology* 2006;44: 1656-65.
68. Thomas HC, Karayiannis P. Hepatitis B virus: General features. In: Mary BWJ, Regenmortel.
69. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practise of infectious disease*. 6th edition. Philedelphia: Churchill Livingstone; 2005. 1864-90.
70. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221-7.
71. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34:1-3.
72. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını*. 1.baskı. Ankara: 2003. 86-118.
73. Soyuer I. Kronik viral hepatitlerin patolojisi. *Viral Hepatit Savaşım Derneği* 2009;281-91

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım engin sabrı için tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık'a, asistanlığım boyunca her konuda desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, yetişmemde emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı, Sayın Prof. Dr. Güher Göröl, Sayın Prof. Dr. Beyza Ener, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral, Sayın Prof. Dr. Cüneyt Özakın, Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper, Sayın Doç. Dr. Emel Yılmaz, Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş, Sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a, tüm klinik ve poliklinik hemşirelerimize, laboratuvar eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı Baş Teknisyeni Sayın Sıdık Yaşa Aşıcı ve şahsında tüm biyolog, teknisyen arkadaşlarıma, başta Sayın Gürsel Naimoğlu ve Sayın Eyüp Yalçın olmak üzere enfeksiyon hastalıklarının tüm fedakar personeline teşekkür ederim.

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, beni her kararımda destekleyen, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme, bu zorlu süreçte gösterdiği sabır ve anlayışı için sevgili eşime teşekkür ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1982'de Balıkesir'de doğdum. İlköğrenimimi Susurluk Atatürk İlköğretim Okulu, ortaokulu ve liseyi Susurluk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2001-2007 yılları arasında tıp eğitimimi tamamladıktan sonra 01.12.2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.