

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

**KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER  
NAKLİ OLAN HASTALARDA ENTEKAVİR  
TEDAVİSİNE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu ÖZGÜR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Murat ALADAĞ**

**MALATYA-2016**

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

**KRONİK HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER NAKLİ  
OLAN HASTALARDA ENTEKAVİR TEDAVİSİNE  
YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu ÖZGÜR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Murat ALADAĞ**

**MALATYA-2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca yetişmemde bana destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her türlü yardım ve desteği veren başta değerli hocam Prof. Dr. Murat Aladağ'a ve asistanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarıma, değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca hep yanımda hissettiğim değerli dostlarım Özlem Göçmen'e, Dr. Aslı Kum'a ve örnek aldığım uzmanım Dr. Melda Cömert'e, yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili doktor arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde en az benim kadar emeği olan, her durumda yanımda olan annem, babam, ablam, abim ve kardeşim Bengi Özgür'e sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

**Dr. Burcu ÖZGÜR**

## ÖZET

### **Kronik Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Nakli Olan Hastalarda Entekavir Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Çalışmamızda kronik hepatit B ' ye bağlı karaciğer nakli olan hastalarda antiviral tedavi olarak entekavir kullanımını ve ilaç etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza entekavir kullanan karaciğer nakli olmuş 43 kronik hepatit B hastasını dahil ettik. Hastaların nakil öncesi ve sonrası 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. aydaki Hepatit B Virüs Deoksiribonükleik asit (HBV DNA), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alfa fetoprotein (AFP), white blood cell (WBC) ve platelet (PLT) düzeylerini retrospektif olarak karşılaştırdık. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Entekavir alan karaciğer nakli olan hastaların preoperatif ve postoperatif 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. ay HBV DNA, ALT, AST, AFP, WBC ve PLT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Kronik hepatit B nedeni ile karaciğer nakli olan ve entekavir ile eşzamanlı Hepatit B Immunglobulini tedavisi alan hastalarda tedavi etkili olup entekavir direnci araştırılmasını gerektirecek reenfeksiyon saptanmamıştır.

**Sonuç:** Entekavir ve Hepatit B Immunglobulini tedavi birlikteliği kronik hepatit B ye bağlı karaciğer nakli olan hastalarda viral supresyon sağlamaktadır. Ancak ilaç etkinliğinin, yan etkilerinin, viral supresyonun karşılaştırılması ve direnç gelişiminin araştırılması için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit B, Entekavir, HBV DNA

## ABSTRACT

### **The Determinating Efficacy of Entecavir in Liver Transplantation Patients with Chronic Hepatitis B.**

**Aim:** We aimed to determine efficacy of entecavir in liver transplantation patients with chronic hepatitis B.

**Material and method:** Preoperatif and postoperatif 3., 6., 12 and 24. months hepatitis B virus deoksiribonucleic acid , alanine transaminase and aspartate transaminase , white blood cell , platelet , alfa fetoprotein levels of 43 patients with liver transplantation due to chronic hepatitis B using entecavir was compared, retrospectively.

**Results:** Statistically significant difference was detected between preoperative and postoperative third month, sixth month, first year and second year hepatitis B virus deoksiribonucleic acid, alanine transaminase and aspartate transaminase, white blood cell, platelet and alfa fetoprotein levels ( $p < 0.05$ ). Entecavir and simultaneously hepatitis B immunoglobulin treatment was estimated as effective in this patient population and re-infection was not detected that require entecavir resistance investigation.

**Conclusion:** Entecavir and hepatitis B immunoglobulin combination therapy provides viral suppression in chronic hepatitis B-related liver transplantation patients. However, wider patient groups are needed to investigate and compare the drug efficacy, side effects, viral suppression and resistance development.

**Key words:** Chronic Hepatitis B, Liver Transplantation, Entecavir, HBV DNA

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
Key words: Chronic Hepatitis B, Liver Transplantation, Entecavir, HBV DNA.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatitler .....	3
2.2. Hepatit B.....	6
2.2.1. Hepatit B Virüsünün Mikrobiyolojik Özellikleri Ve Virüsün Yapısı .....	6
2.3. HBV Antijen Ve Antikorları .....	7
2.4. Hepatit B Epidemiyolojisi .....	13
2.5. Patoloji .....	20
2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik .....	21
2.7. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri.....	25
2.8. Tedavi.....	32
2.9. Karaciğer Nakli.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR .....	62

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri .....	5
Tablo 2. Kronik hepatit B'nin doğal seyri .....	25
Tablo 3. Knodell Skorlama Sistemi .....	29
Tablo 4. Modifiye HAI indeksi.....	30
Tablo 5. Scheuer skorlama sistemi .....	31
Tablo 6. Metavir skorlama sistemi .....	32
Tablo 7. Kronik Hepatit B tedavisine yanıt .....	34
Tablo 8: Interferon kontrendikasyonları .....	36
Tablo 9. Erişkinde karaciğer transplantasyonu endikasyonları .....	43
Tablo 10. CHİLD skorlama sistemi .....	44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HBV partiküllerinin şematik yapısı.....	7
Şekil 2. Hep B virüs genomik yapısı.....	11
Şekil 3. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler .....	26
Şekil 4. Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki ALT ortalamaları .....	47
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki AST ortalamaları .....	48
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki AFP ortalamaları .....	49
Şekil 7. Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki PLT ortalamaları.....	50
Şekil 8. Hastaların nakil öncesi ve sonrası 3., 6., 12. ve 24. ay DNA ortalamaları .....	52



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AFP</b>	: Alfa fetö protein
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ELISA</b>	: Enzyme- Linked immunuassay
<b>FDA</b>	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HAI</b>	: Histolojik aktivite indeksi
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HBIG</b>	: Hepatit B İmmun Globulin
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBcAg</b>	: Hepatit B cor antijeni
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatoselüller karsinoma
<b>HDV</b>	: Hepatit D virüsü
<b>IFN-a</b>	: İnterferon alfa
<b>IU</b>	: İnternational ünite
<b>KHB</b>	: Kronik Hepatit B
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>ORF</b>	: Açık okuma bölgesi
<b>PZR</b>	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>Peg-Inf-alfa</b>	: Pegyle İnterferon Alfa
<b>RIBA</b>	: Recombinant immunoblot assay

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), dünyada en yaygın kronik enfeksiyonlardan biri olup 2 milyardan fazla kişi HBV enfeksiyonuna maruz kalmakta dünyada yaklaşık 350- 400 milyon, ülkemizde 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre % 5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların, yaklaşık dörtte birinde siroza ve hepatosellüler karsinoma (HCC) ilerleme olmakta ve bu hastalardan da yaklaşık yılda 1 000.000 kişi HBV'e bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1). Etkili bir aşısı olan HBV enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir.

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde güncel amaç, etkili hepatit B deoksiribo nükleik asit (HBV DNA) süpresyonu sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'e bağlı siroz ve Hepatocellüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca viral yükün etkili süpresyonu ile kullanılan antiviral ilaca karşı direnç gelişme olasılığı düşmekte ve son dönem karaciğer (KC) hastalığına bağlı olarak yapılan nakil sayısı da dramatik olarak gerilemektedir.

Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

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

Kronik hepatit B tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir (2,3).

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA' ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Çoğu nükleozid analogları sitoplazmada bulunan enzimler tarafından 2 nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından virüs-spesifik polimerazlar ile etkileşir.

Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir (4).

Bu çalışmada, birincil amaç olarak; hastanemize başvuran KHB'ye bağlı KC sirozu nedeni ile nakil yapılan entekavir tedavisi başlanmış olan hastalarda, bu tedavinin virolojik, serolojik ve biyokimyasal olarak uzun dönem etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İkincil amaç olarak da daha önce yapılmış çalışmaları da dikkate alarak entekavir tedavisine bağlı kısmi yanıt, yanıtırsızlık veya direnç gelişip gelişmediği değerlendirilmek istenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatitler

İnsan hepatit virüsleri, hepatit A'dan hepatit E' ye kadar, 5 ayrı virüs ailesine mensupturlar ve her birinin farklı genomik yapıları ve replikasyon stratejileri vardır. Ayrıca klinik zellikleri de farklılık gösterir. HAV ve HEV enfeksiyonları, hemen her zaman geçicidir ve esas olarak fekal-oral yoldan bulaşır. Buna karşı, HBV, HCV ve HDV enfeksiyonları geçici veya kronik olabilir ve parenteral yollarla bulaşır. Bu farklılıkların yanında ortak bazı özellikleri vardır. Birincisi, hepsi hepatositleri enfekte ederler ve burada replike olurlar. İkincisi, hepsi dinlenen hücrelerde enfeksiyona sebep olur ve replike olurlar. Sağlıklı bir karaciğerde hepatositler çok ender hücre siklusuna girer ve bölünürler. Üçüncüsü, hepatosit enfeksiyonu, genellikle, üretkendir ama sitolitik değildir. Benzerliklerinin yanında, hepatit virüslerinin enfeksiyon ve patogenez mekanizmaları farklılık gösterir. Birincisi, hedef hücre belirliliği aynı olmasına rağmen, hepatositlere girmek için farklı reseptörleri kullanırlar. İkincisi, kalıcı enfeksiyonu sağlamak için farklı mekanizmaları kullanabilirler. Üçüncüsü, patogenez mekanizmaları büyük ölçüde farklılık gösterir. Virüse bağlı olarak, akut hepatit fazında, genellikle 2 ila 6 haftalık sürede pek çok hepatosit enfekte olur ve virüs kana veya safra kanalına hepatositlerden akıtılır. Bu arada, bağışıklık sistemi, hücre öldürme ve hücre iyileştirme yöntemleri ile virüsü çıkarmaya çalışır. Karaciğer hastalığına, viral proteinlerin hücreler üzerindeki direk etkisi veya bağışıklık sisteminin hücre öldürmesi neden olur. Bağışıklık sistemi virüsü öldürmede başarısız olursa, kronik karaciğer hastalığı başlar. Farklı hepatit virüsleri, konağın savunma sisteminden kaçmak için farklı mekanizmalar gösterirler. Dolayısıyla viral hepatit, virüs-konak ilişkisinden kaynaklanan bir dinamik süreçtir.

Viral sebepler içinde birincil olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri oluşturdukları hepatit tablosunun önemi nedeni ile on planda yer alırlar (5). İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler RNA virüsü iken iclerinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfuzyonu ile geçen

tiplerde (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan siroz ile giden hızlı gidişli progressif kronik karaciğer hastalıklarına hatta HCC'ye neden olabilir (6). Hepatit viruslerinin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (7).



Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri

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

## 2.2. Hepatit B

### 2.2.1. Hepatit B Virüsünün Mikrobiyolojik Özellikleri Ve Virüsün Yapısı

Hepatit B virüsü Bulumberg ve arkadaşları tarafından ilk kez 1965 senesinde “Avustralya Antijeni” adı verilen bir serum proteini olarak rapor edilmiştir. 1970 yılında tüm virionun elektron mikroskopi görüntülerinin elde edilmesi ile esas enfeksiyöz partikülüne “Dane Partikülleri” adı verilmiştir. Dane partikülü 42 nm büyüklüğünde olup, bunun haricinde 22 nm’lik sferik ve 22 x 100-200 nm büyüklüğünde filamentöz partiküller de elektron mikroskopunda tarif edilmiştir. Takip eden senelerde yapılan çalışmalar sonucunda HBV’nin proteinleri ve genomik yapısı ortaya çıkmıştır.

HBV, Hepadnaviridae virüs ailesinde yer alır. Diğer aile üyelerinden farklı olarak sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturmaktadır. Doku tropizmi, genom organizasyonu ve replikasyon stratejisi açısından ailenin prototip özelliklerine sahip bir virustur (8).

Bilinen tüm hayvan virüsleri arasında en küçük olan virüsdür ve genomik yapısı sadece 3200 nükleotidden oluşmaktadır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür. Ayrıca, enfekte hücrelerde birden fazla sayıda partikül tipi oluşumuna yol açması nedeniyle diğer hayvan virüslerinden farklı bir yere sahiptir. HBV'nin, kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partikül saptanır:

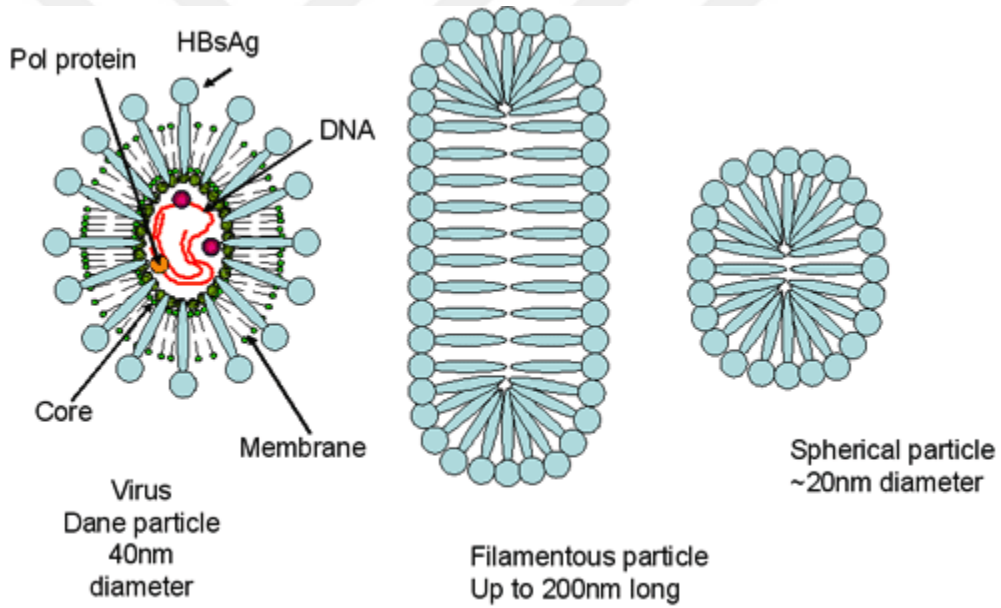
a) Dane partikülleri; Yaklaşık 42 nm. (42-47 nm.) çapında, enfektif özellikte, tam bir virion yapısında ve küresel şekillidir.

b) Küresel partiküller; Yaklaşık 22 nm. (16-25 nm.) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan ve non-enfektif partiküller.

c) Tubuler partiküller; Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunan 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, ve non-enfektif partiküller, Tüm partikül tipleri, enfekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500mg/ml) saptanabilen ve Hepatit B surface antijen (HBsAg) adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup immunojeniktir. HBs antikoru ile reaksiyon verirler (9,10,11).

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridea ailesinin orthohepadnavirüs cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Sadece 32 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen tüm DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Diğer aile üyelerinden farklı olarak sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturmaktadır. Doku tropizmi, genom organizasyonu ve replikasyon stratejisi açısından ailenin prototip özelliklerine sahip bir virustur (9).

Her üç form da infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500 mg/ml) saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immünojeniktir. Anti-HBs antikoru ile reaksiyon verirler. Non-infektif formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HBsAg'nin büyük kısmını 22 nm'lik küresel partiküller oluşturur (9,10,11).



Şekil 1. HBV partiküllerinin şematik yapısı

### 2.3. HBV Antijen Ve Antikorları

#### HBsAg

HBsAg, BV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. HBsAg antijenik determinantlara (a,d/y, w/r) göre başlıca 4 alt tipe (adw, ayw, adr, ayr) ayrılmaktadır. W determinantındaki antijenik değişikliklerle (w1, w2, w3, w4 alt



tipleri) birlikte 10 majör serotip tespit edilmiştir. Orta Doğu ve Afrika'da ayw2, ayw3, Amerikada ise adw2 alt tipleri sık görülmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da r determinantı ön plandadır (12).

Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (13).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikordur. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır (12). Kandaki antiHBs titresi enfeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (13). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler. Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (12).

### **HBcAg**

Heptit B cor antijeni (HBcAg) , dış kısmı HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. Dolaşımında saptanamaz ancak enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir (14).

### **AntiHBc**

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'den 1-2 hafta sonra antiHBc IgM serumda pozitifleşir. Hastalığın akut evresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada (pencere dönemi) serumda yüksek titrede antiHBc IgM antikoru tanıya yardımcıdır (15). Sadece akut enfeksiyonda görülmez, kronik enfeksiyonda reinfeksiyon gelişirse

ve HBeAg serokonversiyonu sırasında da yükselebilir. Bu durumda akut veya kronik enfeksiyon tanısı için avidite testine başvurulabilir. AntiHBc IgG, HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (16).

### **HBeAg:**

Hem akut hem de kronik hepatitlerde görülebilir, enfektivite işareti kabul edilir. HBsAg ile birlikte veya kısa süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (13). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (16).

### **AntiHBe**

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği uzun süre devam edebilir. AntiHBe antikorlarının oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir, ancak HBV DNA'nın pre-kor bölgesindeki mutasyonlarda antiHBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam edebilir (12).

HBV enfeksiyonlarında önemli olan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. İnkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın serumda saptanamazlar (13). PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede etkili metodur. Aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (12).

### **GENOTİP**

HBV Genotipi; HBV'nin A'dan J'ya kadar 10 major genotipi ve 1,2,3.. multipl genotip altları tanımlanmıştır (17). Her bir genotip coğrafi olarak farklı bölgelerde ağırlık kazanmaktadır. Ülkemizde baskın olan genotip D' dir. Pegylated interferon-alfa (PEG-IFN-alfa) ile yapılan bir çalışmada HBV genotip A ve B'de C ve D'ye göre HBeAg serokonversiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Nükleozid analoglarıyla yapılan çalışmalarda HBV genotipi ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bulunmamıştır (18,21).

HBV genomu yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan, oldukça küçük ve aşağı yukarı % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBsAg yada S proteini 24 kd'dur ve virusun majör zarf proteinidir. L proteini (39kd) ve M proteini (31kd) de virus zarf proteinleridir. Okunmanın pre-S1 bölgesinden başlanması halinde oluşan L proteininin hepatosit yüzeyindeki reseptöre bağlanmada görev yaptığı düşünülmektedir. Okunmanın pre-S2 bölgesinden başlanması halinde oluşan M proteininin işlevi bilinmemektedir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (22).

Kapsidin etrafını çevreleyen zarf, çoğunlukla S ve az miktarda da preS1 ve preS2 moleküllerinden meydana gelir. Virüs muhtemelen preS1 bölgesindeki bazı moleküler motifler aracılığı ile hepatositlerin yüzeyindeki reseptör benzeri bölgelere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içine giren HBV, stoplazmada zarf ve kapsidini kaybederek genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replike olur. HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır. Replikasyon için kısmi çift sarmal, yapı tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve reverse transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün precore bölgesine uyan kısımdaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve reverse transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (23).

Virüsün genomunda, değişik proteinleri kodlayan 4 adet açık okuma bölgesi (ORF) bulunmaktadır. ORF'lar kompakt bir dizayna sahiptirler ve bu nedenle çeşitli genler çakışabilir. Sonuçta aynı DNA kullanılmasına rağmen farklı viral proteinler kodlanabilir (24).

HBV'nin dört majör geni mevcuttur.

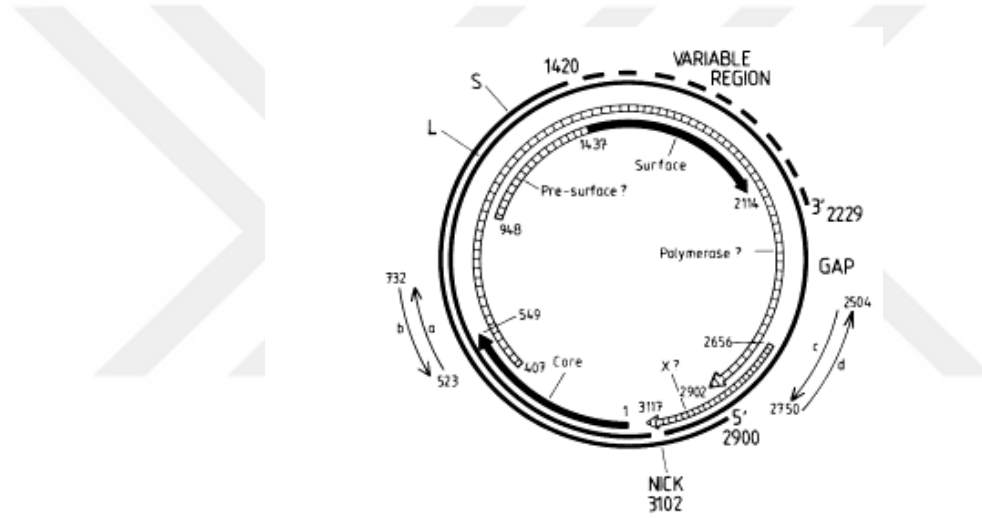
1. S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini HBsAg kodlayan genidir.

2. C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan HBcAg'i kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin

karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg'ı kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

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

**4. X geni:** Xproteini =Bbu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogenezde önemli olabilir. Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir.



Şekil 2. Hep B virüs genomik yapısı

### **HBV Mutantları:**

Hepatit B virüsü yüksek düzeyde virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. İlaçlar ya da immün sistem tarafından replikasyon baskılanmadığı takdirde günde yaklaşık  $10^{11}$  virion meydana geldiği sanılmaktadır. Ancak revers transkriptaz enziminin düzeltici fonksiyonu olmaması, yüksek virion üretimi ile bir araya geldiğinde replikasyonda yüksek düzeyde hata oluşmasına neden olur. HBV polimerazının yıllık hata oranının nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran retroviruslarla eşit, ancak diğer DNA viruslarından 104 kat daha fazladır. Mutasyon olduğu durumlarda enfekte kişilerde genetik olarak birbirine yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir kombinasyonu oluşur. Enfekte

konaktaki virüsten daha avantajlı bir özellik oluşur ise mutant virus baskın hale gelmektedir (8).

#### 1) X bölgesi mutasyonları:

X bölgesi mutasyonları, replikasyonu düzenleyen-örneğin bazal kor promoter ve enhancer II, elementleri de ilgilendirebilir. Çünkü; bazal kor promoter bölgesinin 1742-1802 arasında ki nükleotidleri, X geni ile çakışmaktadır, sonuçta bir arada yer alan okuma bölgeleri oluşur. A1762T ve G1764 kor promoter mutasyonları, aynı zamanda X geninde, xK130M ve xV131I değişikliklerine neden olur. İlâveten, bazal kor promoter bölgesindeki neredeyse tüm eklenme ve çıkarılmalar, X genine yer değiştirir, sonuçta kesik X proteinlerinin oluşmasına neden olur. Bu c terminalinden yoksun kısa X proteinleri (130-140 aminoasitli) HBx antijeninin transaktivasyon aktivitesine ihtiyaç duyar (25).

#### 2) Bazal kor promoter/ prekor ve kor bölgelerinde izlenen mutasyonlar:

HBV genomunun, prekor ve bazal kor promoter bölgelerindeki mutasyonlar, HBeAg üretimini etkilemektedirler. Prekor mutasyonu, 1896. nükleotidde stop kodonu oluşmasına bu da HBeAg sentezinin yok olmasına neden olur (26). Halbuki, bazal kor promoter bölgesinde 1762 ve 1764 nükleotidlerinde ki mutasyonlar, pregenomik RNA yaklaşık %70 varlığını sürdürürken, HBeAg sentezinde azalmaya yol açar (27). Her iki tip mutasyonda, HBeAg'nin immün toleran etkisinin kaybına neden olarak, ciddi veya fulminan hepatit ile ilişkilidir. Bu iki tip mutasyon aynı kişilerde nitelenmiştir ve özellikle KHB'li Asya ve Avrupa'lılarda siktir (28).

İlaveten; bu mutasyonlar, kor gen mutasyonlarına neden olur, bu da HBV'ne immünolojik yanıtı etkiler. Kor gen mutasyonları, sitotoksik T lenfositlerin HBV'nü tanınmasına engel olur ki bu viral klirenste anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle bu mutasyonlar, HBV'nün immün kaçışına katkıda bulunur ve interferona yanıtı etkilemeleri olasıdır (29,30)

### 3) Polimeraz bölgesi mutasyonları:

Kronik hepatit B tedavisinde nükleotid/nükleozit analoglarının kullanılmaya başlamasının doğal bir sonucu olarak, HBV polimeraz gen mutasyonlarını ihtiva eden minör benzer suşlar oluşmuştur. Lamivudine karşı antiviral direnç, HBV polimerazın katalitik veya C bölgesinde, YMDD lokusunda haritalanmıştır. Oysa, adefovir dipivoxil direnci, enzimin D ve B bölgesindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. Yeni terminolojiye göre, lamivudin tedavisi süresince, revers transkriptaz geninde, rtM204I/V/S (C bölgesi) ± rtL180M ( B bölgesi) mutasyonları tayin edilmiştir (25,31).

### 4) Zarf bölgesi mutasyonları:

Pre-S bölgesi; HBV genomunun en yüksek düzeyde heterojenite gösteren bölgesidir. Pre-S genindeki nokta mutasyonlar, delesyonlar genetik rekombinasyonlar sonucunda, özellikle asemptomatik taşıyıcılarda, baskın popülasyon olarak Pre-S2 proteinlerini sentezlemeyen virüslerle karşılaşmaktadır. Pre-S2 bölgesi, polimeraz proteininin bağlayıcı boşluk bırakıcı bölgesiyle çakıştığından, bu bölgede oluşan mutasyonlar enzim aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmamaktadır.

Pek çok Hepatit B aşısı, major HBs antijeni proteinini içerir ve proteinin 99170. rezidüsünde lokalize majör hidrofilik bölge immün yanıtı sağlar. HBsAg'nin 145. rezidüsündeki glisinin arjinine mutasyonu (HBsAg(sG145R)) veya 144.'ü rezidüdeki aspartatın alanine mutasyonu (sD144A) aşı başarısızlığı ile ilişkilidir (8,25).

## **2.4. Hepatit B Epidemiyolojisi**

Dünyada yaklaşık 400 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin Dünya Sağlık Örgütü'ne göre % 5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların yaklaşık dörtte birinde siroza ve HCC'a ilerleme olmakta ve bu hastalardan da yaklaşık yılda 1 milyon kişi HBV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1,31).

Ülkemizde hepatit sıklığının belirlenmesi amacıyla 2009 yılında başlatılan, 18 yaşın üzerindeki kişilerin değerlendirildiği ulusal hepatit sıklığı çalışmasında, hepatit B taşıyıcılığı (HBsAg +) % 4 saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği % 3.2, antiHBs

pozitifliği % 32.3, erkek populasyonda HBsAg pozitifliği % 4.8, antiHBs pozitifliği % 31.7 bulunmuştur (32).

Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaşma şekli farklıdır. Buna göre dünya HBsAg ve anti-HBs pozitiflik oranları, enfeksiyon alınma yaşı, virüsün bulaşma yolu gibi kriterlere dayanarak üç bölgeye ayrılmıştır.

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

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

**3. Yüksek endemisite bölgeleri;** HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir ve hayat boyu HBV ile karşılaşma riski %60'tan fazladır. Özellikle Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri bu gruba girmektedir. Bu ülkelerde 10-20 yaş arasındakiler %50'nin üzerinde anti-HBs pozitifliğine sahiptirler. HBV'nün bulaşması perinatal ve horizontal yolla olmaktadır (34,35).

Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı ELISA yöntemi ile, bölgeden bölgeye değişmek üzere, %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Buna göre orta endemik bir bölgede olduğumuz ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu ortaya çıkmaktadır (38). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre Anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında değişmektedir. Böylece Türkiye'de HBV enfeksiyonu seroprevalansının (HBsAg pozitifliği + Anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki, bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar hepatit B'nin çocukluk ve gençlik çağında aile ve toplum içinde horizontal yolla alındığını ve 18-20 yaşlarında toplumun taşıyıcılık oranına ulaştığını göstermektedir (39).

Tek önemli kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virusun dört ana bulaşma paterni vardır: İnfekte kan veya vücut

salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) (40).

### **Hepatit B Aşılması**

Hepatit B aşılması sayesinde HBV enfeksiyonu insidansı dünya genelinde azalmaktadır. ABD'de hepatit B aşısı 1982'de onaylanmış, sağlık çalışanlarında uygulanmaya başlandığı 1985 tarihinden sonra insidanda azalma olmuştur. İnsidanda daha ciddi azalma rutin çocukluk çağı immünizasyonunun başladığı 1991 ve erişkin aşılamaya programının uygulandığı 1995'te meydana gelmiştir. Ülkemizde rutin çocukluk çağı aşı uygulaması 1998 yılında başlamıştır. Hepatit B taşıyıcısı olan anneden doğan bebeklerde kronikleşme oranı oldukça yüksek olduğundan yenidoğan bebeklerin ve küçük çocukların HBV bulaşından korunması tüm dünyada öncelik verilen korunma yöntemi olarak kabul edilmektedir. DSÖ tarafından doğumda tüm bebeklere aşı yapılması önerilmektedir. Universal HBV aşılmasının çok önemli ve fiyat etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ve günümüzde HBV aşı önerileri kapsamı oldukça genişletilmiş olup ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) aşı önerileri içine "HBV enfeksiyonu açısından korunmak isteyen herkes aşılanmalıdır" önerisi eklenmiştir. Sağlık çalışanlarının mesleki risk kapsamında HBV için aşılanması uzun yıllardır önerilmektedir. Daha önce universal önlemler olarak bilinen önlemler artık "Standart Önlemler" olarak isimlendirilmekte ve bu kapsamda CDC tüm sağlık çalışanlarının aşılanmasını önermektedir. Sağlık çalışanlarına aşılamaya öncesi rutin test önermemekte, HBV enfeksiyonu için riskli olanlara, ailesinde HBV taşıyıcısı bulunanlara, endemik bölgeden gelenlere ve homoseksüel erkeklere HBV aşılması öncesi rutin test yapılmasını önermektedir.

Günümüzde kullanımda olan hepatit B aşıları hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş major yüzey antijenini içerir. Hiçbir enfeksiyöz parçacık içermediğinden oldukça güvenilir bir aşıdır. Çocuk ve erişkinlerde 0,1,6. aylarda birer doz aşı şeklindeki uygulama günümüzdeki en yaygın uygulama şeklidir. Hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde 0,1,2,12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. DSÖ'nün aşı programı önerileri 0,1,6 veya 0,1,12 veya 0,1,2,12. ay şeklindedir (17).

HBV aşılması sonrası koruyucu antikor titresi 10 mIU/ml üzerinde olması gerekmektedir ve bir kez bu değer görüldükten sonra antikor titresi saptanamayacak



düzeze inse dahi virüsle karşılaşılnca yeterli düzeyde antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir. DSÖ immün sisteminde sorun olmayan kişilerde uygun şekilde yapılmış hepatit B aşılarnasından sonra rapel doza gerek olmadığını bildirmektedir.

Ulusal HBV aşılması programı ülkemizde ilk kez 1998 yılında bebelere ve risk grubundaki kişilere uygulanmaya başlamıştır. 15 yıldır uygulanmakta olan bu HBV aşı programı sayesinde ülkemizde özellikle çocukluk döneminde HBsAg pozitifliği anlamlı şekilde azalmıştır. Ayrıca ülkemizde rutin hepatit A aşılması da 2012 yılında bebelerin rutin aşı takvimine eklenmiştir.

### **HBV İnfeksiyonu Bulaşma Yolları ve Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları**

#### **Perkütan (parenteral) Bulaşma;**

- Çoğul transfüzyon yapılan hastalar
- Hemodiyaliz hastaları
- Damar içi uyuşturuocu bağımlıları
- Dövme (tatuaj) yaptıranlar
- Sağlık personeli
- Cerrahlar
- Dişhekimleri
- Hemşireler
- Hastabakıcılar
- Laboratuar teknisyenleri
- İlk yardım çalışanları

#### **Cinsel Temasla Bulaşma**

- Erkek eşcinseller
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
- Hayat kadınları
- Çok partnerli heteroseksüeller
- Perinatal Bulaşma HBV taşıyıcısı annelerin bebeleri

## **Horizontal Bulaşma**

Kalabalık topluluklar halinde kötü hijyen ve düşük sosyo-ekonomik durumda yaşayanlar.

## **Mental özürölüler**

**1-Perkütan (parenteral) bulaşma:** En önemli bulaşma yollarından biridir. Enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi, dövme (tatuaj) yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri v.b.) perkütan yolla virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azalmıştır. Nadir de olsa HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon Hepatit B oluşabilmektedir. Bu duruma taramalarda kullanılan kitlerin duyarlılık farklılıkları yanında, HBsAg negatif infeksiyöz sağlıklı HBV taşıyıcılarının varlığı neden olmaktadır (40). Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de 108-1010 viryon, anti-HBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de 101-107 viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 103 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar (40).

**2-Cinsel temasla bulaşma:** Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozursa kolaylıkla bulaşma olmaktadır (41).

**3-Perinatal bulaşma:** HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir (42). Taşıyıcı annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı %10-40, kronikleşme %40-70'dir (12). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka,

hamileliğinin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut Hepatit B enfeksiyonu geçirmesi de bu tip bulaşmaya yol açabilir. Anneden çocuğa bulaşma, doğum esnasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılara teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezaryen sırasında anne kaniyle temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle meydana gelir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan, anne sütü teorik olarak bulaştırıcı olabilir fakat bu bulaştırıcılık anne sütünün kesilmesini zorunlu kılmaz (43).

**4- Horizontal bulaşma:** Parenteral, cinsel ya da perinatal temasla bulaşmanın söz konusu olmadığı durumlarda ortaya çıkan bulaşma, horizontal bulaşma olarak tanımlanır. Bu tip bulaşmanın mekanizması tam anlaşılmamıştır (40,43). Özellikle aynı ev içinde yaşayanlar arası bulaşmada önemlidir (44). Kötü hijyen şartları, düşük sosyo ekonomik düzey ve toplu yaşam bulaşmayı arttırmaktadır (10). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (45). Bunun sebebinin de havlu, jilet, makas, manikür-pedikür malzemelerinin iyi dezenfekte edilmeden aile içinde, berberde kullanılması, yaygın öpüşme alışkanlığı ve çocuklar arasında oyun sırasındaki temas olduğu tahmin edilmektedir (10).

### **Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Doğal Seyri Etkileyen Faktörler:**

**Enfeksiyonun Alındığı Yaş;** Kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyrin en önemli belirleyicisidir. Neonatal veya erken çocuklukta enfeksiyon daha çok asemptomatik olup yüksek oranda (% 90) kronikleşmektedir. Erişkin dönemde enfeksiyon alındığında ise kronikleşme oranı düşerken, semptomatik olma oranı artmaktadır.

**HBV Genotipi;** Pegylated interferon-alfa (PEG-IFN-alfa) ile yapılan bir çalışmada HBV genotip A ve B'de C ve D'ye göre HBeAg serokonversiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Nükleozid analoglarıyla yapılan çalışmalarda HBV genotipi ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bulunmamıştır (18,21).

**HBeAg /Anti-HBe Antikor Pozitifliği:** Bu husus henüz tam doğrulanmış olmamakla birlikte HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlar ve/veya geçmiş

HBeAg serokonversiyonu olanlarda siroz ve HCC gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (46,47).

**Hepatik İnflamasyon/Fibrosis/Siroz Durumu;** Hastanın başvuruındaki karaciğer biyopsisinde inflamasyon ve fibrosis durumu siroz riski ile doğrudan ilişkilidir (48,49) F3 fibrozisi olan hastalarda siroz riski F1 veya F2'lilere göre dört kat fazladır.

**Karaciğer Hastalığının Devamlı Aktif Olması;** Yüksek transaminaz ve HBV DNA seviyeleri, sık alevlenmeler kötü prognoz ile ilişkilidir. HBV replikasyonunda persistan düşüş iyi seyir göstergesidir. Ancak düşük HBV düzeyi hastalık ilerleme riskini tamamen ortadan kaldırmaz (50,51).

**Ko-Enfeksiyonlar;** HBV+HDV, HBV+HCV, HBV+HIV ve /veya üçlü enfeksiyonlar siroz ve HCC gelişimini hızlandırır (52,53).

**Metabolik Faktörler;** Diabetes mellituslu (DM) hastalarda siroz ve HCC riskinin artmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca demir yükünün muhtemelen oksidatif stresi artırarak hastalık progresyonunu artırdığı bildirilmektedir (54,55).

**Karaciğer Yağlanma Durumu;** Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların karaciğer biyopsisinde %20-70 steatoz prevalansı bildirilmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer metabolik sendrom (obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci) ile ilişkilidir. Steatozun siroz riskini artırdığı bildirilmektedir (58).

**İleri Yaş;** Başvuruda yaşın ileri olmasının siroz ve HCC insidansını anlamlı derecede artırdığı bildirilmektedir. Bu ise muhtemelen HBV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığının daha uzun bir dönemdeki varlığındandır (59,60,61).

**Erkek Cinsiyet;** Erkek cinsiyet siroz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Farklı cinsiyetlerde fibrosis progresyonunu hangi mekanizmaların değiştirdiği bilinmemektedir fakat östrojenin muhtemelen stilet hücreleri inhibe ederek antifibrojenik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (52,62,65). Kronik HBV taşıyıcılarında HCC riski erkeklerde kadınlara göre 3-6 kat fazladır (47).

**Alkol Kullanımı;** Bir çalışmada en az 10 yıl boyunca >60 gram/gün alkol kullanım olan HBV'li hastalarda yalnızca HBV enfeksiyonu olanlara göre HCC insidansının 2 kat arttığı bildirilmiştir (63). Ağır alkol tüketiminin siroz riskini 6 kat, HCC riskini ise 3 kat artırdığı bildirilmektedir (64).

**Sigara Kullanımı;** Sigara kullanımı ile ilgili az sayıda ve çelişkili bildirimler mevcuttur. Bir çalışmada sigara içenlerde HCC riski 1,5 kat artırdığı bildirirken (69), bir başka çalışmada ise ilişki bulunmamıştır (64).

**Karaciğer Kanseri İçin Aile Öyküsü Varlığı;** Ailede HCC olan HBV'lilerde genetik yatkınlığı düşündürür şekilde HCC riski artmaktadır (6).

**Aflatoksin:** HBV'li hastalarda aflatoksine maruziyet HCC riskini artırmaktadır (50, 61, 67).

**Anjiotensin II Polimorfizmi;** Renin–anjiotensin sisteminin ana peptidi olan anjiotensinin hepatik stellat hücreleri aktive ederek fibrosis yapabildiği ve kronik HBV'li hastalarda anjiotensin geninin promoter bölgesindeki polimorfizmlerin karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

## 2.5. Patoloji

Karaciğer; enerji depolanması, kan hemostazi, kimyasal detoksifikasyon ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan bir organ fonksiyonel aktivite esas olarak Kupffer hücreleri (makrofajlar), safra kanal epiteli ve hepatositler tarafından yürütülür. Hepatosit ve safra kanalı epitel hücreleri sadece karaciğere özgü, birbirleri ile yakından ilişkili hücrelerdir. Embriyonik hayatta ortak bir progenitörden orijin aldığı düşünülen bu hücreler, akut karaciğer yaralanmalarında aynı progenitör hücrenin diferansiyasyon ve proliferasyonu ile yenilenebilirler. Progenitör hücrelerin portal tract bölgesinde bulunan fakültatif kök hücreleri olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen safra kanalı veya Hering kanalı hücrelerine benzeyen ya da bu hücrelerle ilişkili olduğu sanılan progenitör hücrelerin proliferasyonları uyarıldığında önce oval hücreler şeklinde ortaya çıktığı, daha sonra hepatositlere diferansiye olduğu tespit edilmiştir. Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. Gerçekten hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne

alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir. Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise; virüsün temizlenmesi ya hepatositlerden virüs eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferere olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında (bazen daha uzun) değişir. Ama gerekirse, tüm hepatositler hücre döngüsüne girerek bölünebilir. Karaciğerin % 70'inin alındığı parsiyel hepatektomi sonrasında tüm hepatositler hücre döngüsünden en az bir kere geçer ve bir kaç gün içinde karaciğer hücre kitlesi yeniden sağlanır. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun anlaşılabilmesi ve tedavide başarılı olunabilmesi için, enfeksiyon sırasında karaciğer hücrelerinin nasıl proliferere olduğunun ve bu proliferasyon sırasında virüsün yaşam siklusunun nasıl etkilendiğinin bilinmesi gerekir. Ancak bu konuda tam olarak cevaplandırılmamış birçok soru vardır. Bu bilgiler olmadan HBV'ye ilişkin bilgilerimiz yüzeysel olmaktan öteye gidemeyecek, hastalığın tedavisi ile ilgili uğraşı ve çabalarımız sınırlı kalacaktır (16).

## **2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik**

Hepatit B virusunun inkubasyon periyodu alınan virus miktarına ve kişinin immunité durumuna bağılı olarak virus ile karşılaşmayı izleyen 45-180 gün arasındadır (70). Hastalığın klinik özelliğı oldukça değışkendir. Akut viral hepatitli genç ve erişkinlerin %50'sinde sarılık görölür. Klinik olarak diğer akut viral hepatitlerle ayırımı yapılamaz. Yorgunluk, halsizlik, grip benzeri şikayetler, bulantı, kusma ve anoreksi gibi semptomlar görölabilir. Fizik muayenede sarılık, hepatomegali saptanabilir veya normal

olabilir. Vaskulit, immün kompleks nefriti, artrit, serum hastalığı benzeri hastalık ve poliarteritis nodoza gibi ekstrahepatik bulgular saptanabilir (71).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. En önemli semptom yorgunluk ve halsizliktir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Erişkin ve genç KHB enfeksiyonlu hastalarda siroz veya HCC gelişme oranı %15 iken, çocuk ve bebeklerde bu oran %25'tir. Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz; aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile ilişkilidir. Kronik enfekte olguların yarısında aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferaz değerleri yüksektir. Bu olguların %15-20'sinde beş yıl içinde siroz gelişir. Kronik enfekte olguların her yıl %7-20'sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBsAg'nin spontan kaybı ise daha nadirdir ve her yıl olguların %1-2'sinde görülür (70). KHB enfeksiyonu olan hastalardan aminotransferazları ve karaciğer histolojisi normal olan grubun prognozu daha iyidir. 'Sağlıklı taşıyıcı' olarak adlandırılan bu hastalarda immünolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olmakta, buna karşın HBsAg'nin spontan kaybı %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir (72).

### **Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları**

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu; serumda 6 aydan daha uzun süre HBsAg varlığı olarak tanımlanan tablodur.

Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak bugüne kadar immün tolerans, immün klirens, inaktif HBsAg taşıyıcılığı (immün kontrol), reaktivasyon (immün escape) olarak 4 faz olarak sınıflanmaktaydı. Ancak son dekadda KHB'de etkin tedavi uygulamaları sonrasında geniş hasta verilerinden elde edilen bilgiler ışığında bunlara 5. bir faz (HBsAg klirens fazı, HBsAg negatif faz) eklemenin daha doğru ve öğretici olacağı görüşü giderek benimsenmektedir (73).

### **İmmün Tolerans Fazı (replikatif faz)**

Özellikle doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans

nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immun yanıt gelişmemektedir. HBV alabildiğince replike olmakta, fakat immun yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu safhada HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyleri çok yüksek ve transaminaz değerleri normaldir. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur; ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir, aktif hastalık bulgusuna rastlanmaz. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken, çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum 10 -30yıl sürebilmektedir (74,75).

### **İmmun Klirens Fazı (HBeAg pozitif KHB, immün reaktif faz)**

İmmün sistem matur hale geldikçe genellikle adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. İmmün aracılı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. İmmüntolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe kadar gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler (75). Bu fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve hepatosellüler kanser riskini arttırmaktadır. HBeAg serokonversiyonu büyük oranda inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir (76). Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir. İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir (19).

### **İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (immün kontrol fazı)**

Enfekte hücre kitlesi ve virus replikasyonunun azalması ile immün cevabın yatışması sonunda transaminazların normal, virus replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir dönemdir. Bu dönemde klinik tablo asemptomatiktir. Genellikle ömür boyu sürer ve uzun süreli izlemlerin yapıldığı çalışmalarla prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle KHB seyrinde tablo ne kadar erken dönemde taşıyıcılık formuna dönüşurse, prognozun da o kadar iyi olduğu gösterilmiştir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının az bir kısmında serum HBsAg klirensi (düşük prevalansta oran yılda % 1-2, yüksek prevalansta ise oran % 0,05-0,8) olur.



Kronik HBV taşıyıcılarında diğer popülasyona göre HCC gelişme riski 100 kat fazladır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HCC gelişme riski % 0,5 civarında bulunmuştur (75,76). Tayvan'da yapılan yeni bir çalışmada 1965 inaktif HBsAg taşıyıcısı 25 yıl boyunca takip edilmiş ve bu hastalarda kumulatif siroz gelişim insidansı yaklaşık %15 olarak saptanmıştır (77). İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti-HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (78,79).

#### İnaktif HBV Taşıyıcılığı Tanısal Kriterleri

1-HBsAg (+) > 6 ay veya HBsAg (+) / Anti HBc IgM (-) > 6ay

2-HBeAg (-), anti-HBe (+)

3-Serum HBV DNA < 2.000 IU/ml (104 kopya/ml)

4-Normal transaminaz değerleri

5-KC biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (opsiyonel)

#### **Reaksiyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, immün escape fazı)**

Bu fazda HBeAg (-), antiHBe (+), dalgalanma gösteren transaminaz ve düşmüş HBV DNA düzeyi mevcuttur. Düşük serum HBV DNA seviyelerine sahip (<2.000 IU/ml) ve normal serum transaminaz düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HBeAg (-) hastalar geniş transaminaz dalgalanmalarına sahiptir ve başvuruda yaklaşık % 20-30'unda normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (75,76). Bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu ile HBeAg negatif KHB arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bunun için hastaların en az yılda bir kez serum HBV DNA ve uç ayda bir ALT düzeylerinin izlenmesi, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda alevlenmelerin tespitine imkan verir (80). HBeAg (-) KHB gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğunda viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (78,79).

**Okült Hepatit B (OBI):** HBsAg negatif bir olguda HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Anti HBs ve anti HBc pozitifliği veya sadece anti-HBc pozitifliği görülür.

**Tablo 2.** Kronik hepatit B'nin doğal seyri (78)

Enfeksiyonun dönemi	Serum				Karaciğer biyopsisi
	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	
İmmün tolerans fazı	+	+	↑↑↑	N	Normal, minimal değişiklikler
İmmün yanıt fazı	+	+ (-)*	↑↑	↑↑↑	Kronik hepatit bulguları
İnaktif dönem	+	-	-	N	Normal
Reaktivasyon	+	-	↑	N / ↑↑↑	Kronik hepatit bulguları

\* Bu evrenin sonlarında hastaların bir kısmında HBeAg(-) olur.

## 2.7. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

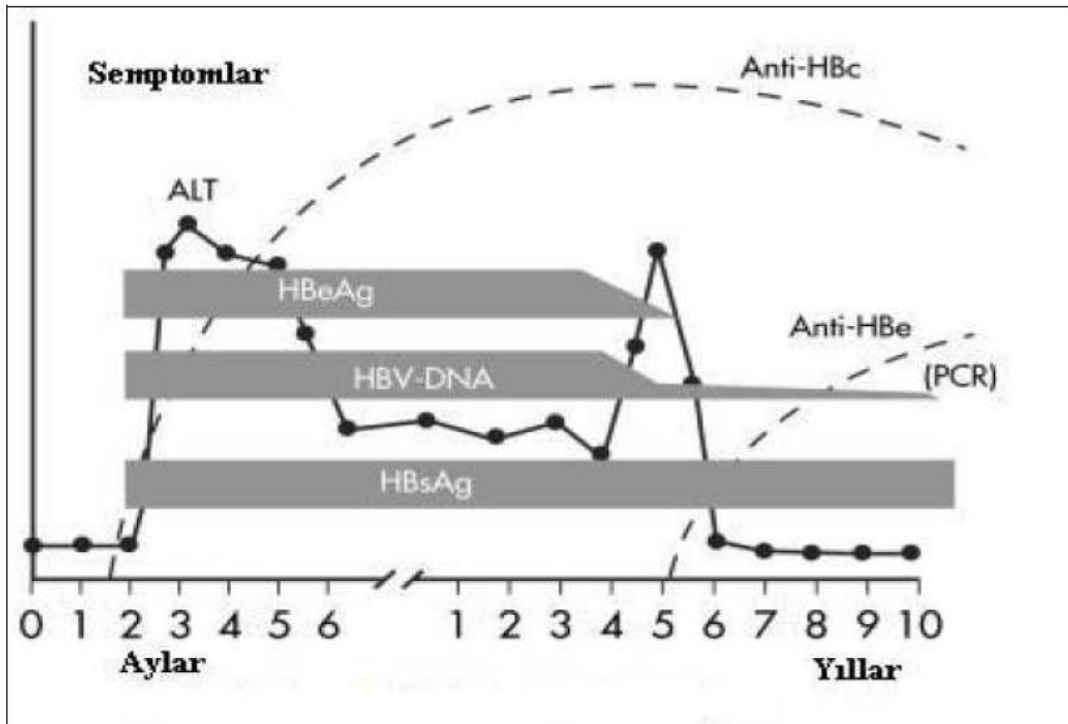
### Serolojik Tanı

HBsAg, hastalık semptomları ortaya çıkmadan yaklaşık 2 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmakta ve HBsAg serumdan kaybolduktan bir müddet sonra serumda anti HBs ortaya çıkmakta ve hayat boyu saptanabilmektedir. Ancak HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti-HBs olabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa hastalığın kronikleştiği kabul edilmektedir (81).

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta, HBsAg'den önce de kaybolmaktadır. HBeAg, viral replikasyon ile ilişkili bir serolojik göstergedir. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. HBeAg'nin serumda negatifleşmesinden kısa bir süre sonra anti HBe ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti HBe serumda birlikte bulunabilmektedir. Anti HBe antikorlarının ortaya çıkışı viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu göstermektedir. Ancak HBV'nin prekor mutant suşlarının meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti HBe pozitifleşmesine rağmen

aktif viral replikasyon devam etmektedir (81). Bu durum ülkemizin de aralarında bulunduğu Akdeniz havzasında daha sık görülmekte ve görülme oranı %75' lere ulaşmaktadır.

Anti HBc IgM, enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşmaktadır. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay (bazen 12 ay) sonra serumda tespit edilememektedir. Anti-HBc IgM, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmektedir. Diğer bir önemli özelliği de kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında da pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrelerde olabilmektedir. Anti HBc IgG, Anti HBc IgM antikorlarının görülmesinden çok kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta ve Anti HBc IgM 'nin tersine yaşam boyu pozitif kalmaktadır (81). HBV DNA'nın prekor bölgesinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam etmektedir. Bazen de bir diğer sürpriz tablo HBeAg varlığına rağmen aktif viral replikasyonun olmamasıdır (7,81).



Şekil 3. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik belirteçler (40)

### **Moleküler Tanı:**

1980 li yıllardan sonra HBV DNA; kalitatif ve kantitatif olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tayin edilebilmektedir. HBV DNA kantitasyonu, HBV replikasyonunun izlenmesi açısından önemlidir, bunun için sinyal ve hedef amplifikasyon temelli testler ve PZR temelli testler kullanılmaktadır. Hedef amplifikasyon testlerinin duyarlılığı çok daha yüksektir (<10 kopya/ml). Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme ise, HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran gerçek zamanlı PZR tekniğinin ortaya çıkması ile yaşanmıştır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir (81).

### **Histopatolojik Tanı-Karaciğer Biyopsisi**

Histolojik olarak kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin bir kombinasyonudur (85).

Etiyolojide rol alan faktörlerin belirlenemediği dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobuler hepatit, kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında değerlendirilmiştir (86).

Morfolojik sınıflama, temelde, günümüzde genellikle interface aktivitesi olarak tanımlanan, sınırlayıcı membran (portal alan ile parankim arasındaki hayali membran) parçalanmasının varlığına dayanmaktadır (87,88,89). Daha sonraki yıllarda kronik hepatit etiyojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş. Ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etiyojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (87).

### **Kronik viral hepatitlerde görülen temel özellikler:**

1) Portal inflamasyon: Çoğunluğunu CD4+ T yardımcı hücrelerin oluşturduğu, arada plazma hücrelerinin bulunduğu, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır (90).

2) İnterface hepatit: Portal iltihap ile birliktedir ve portal mesafelerin bağ dokusunun sınırındadır. Parankim ile portal alana ait bağ doku sınırında tek tek veya grup halindeki hepatositlerin kronik, ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. İnterface hepatit sonucunda hepatositlerde şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan bütünlük kaybı

(apoptosis) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir. İnterface hepatitis hafif, orta ve şiddetli derecede olabilir. Çoğunluğu CD8+ supresor T lenfositler oluşturmaktadır.

3) Lobüler hepatit veya konfluent nekroz: Farklı alanlarda, özellikle santral vene yakın yerleşimli çok sayıda hepatositi etkileyen nekrozdur (85,87). Konfluent nekrozlar portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme ( bridging ) nekrozları geliştirir. Hepatit B hastalarında, AntiHBe oluşumu sırasında, HDV superenfeksiyonu durumunda, ilaç/toksik madde kullanımında ve immun yetmezlikli hastalarda da görülebilir (89).

4) Fibrozis: Portal stromanın, perivenüler ve perisellüler bağ dokusunun artışı sonucunda oluşur (86). Bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir.

Kronik hepatit B'de, hepatositlerin sitoplazmasında ortaya çıkan buzlu cam görünümü en spesifik bulgudur (91). HBsAg'nin, hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalması sonucunda oluşmaktadır (92).

Hepatit B tanısında, patolojik olarak aktivite ve fibrozis derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlar;

- 1) Knodell skorlama sistemi,
- 2) Scheuer skorlama sistemi,
- 3) Metavir skorlama sistemi,
- 4) Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir

**Tablo 3.** Knodell Skorlama Sistemi (93)

<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>İntralobüler 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>FİBROZİS</b>	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

**Tablo 4.** Modifiye HAI indeksi

<b>Modifiye HAI Derecelendirmesi</b> <b>Nekroenflamatuvar skorlar</b>	<b>SKOR</b>
<b>A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)</b> Yok Hafif (Fokal , birkaç portal alanda) Hafif/ Orta (Fokal , portal alanların çoğunda) Orta ( Trakt veya septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren) Şiddetli ( Trakt veya septaların %50'sinden fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	 0 1 2 3 4
<b>B. Konfluent nekroz</b> Yok Fokal konfluent nekroz Zon 3 nekroz (bazı alanlarda) Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda) Zon 3 nekroz + seyrek portal- santral köprüleşme Zon 3 nekroz + çok sayıda portal- santral köprüleşme Panasiner veya multiasiner nekroz	 0 1 2 3 4 5 6
<b>C. Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal enflamasyon</b> Yok 1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede) 2-4 odak (x100'lük her büyütmede) 5-10 odak (x100'lük her büyütmede) 10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	 0 1 2 3 4
<b>D. Portal Enflamasyon</b> Yok Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta (bazı ve tüm portal alanlarda) Orta/ belirgin (tüm portal alanlarda) Belirgin (tüm portal alanlarda)	 0 1 2 3 4
<b>Modifiye HAI evrelendirmesi</b> <b>Yapısal değişiklikler, fibrozis, siroz</b>	
Fibrozis yok Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ± kısa fibröz septa Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz) Siroz (olası ve kesin)	 0 1 2 3 4 5 6

**Tablo 5.** Scheuer skorum sistemi (94)

<b>Grade</b>	<b>Skor</b>
<b>A)Portal iltihap ve interface hepatitis</b>	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
<b>B) Lobüler aktivite</b>	
Yok	0
İnflamatuar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apoptoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
<b>EVRE</b>	
Fibrosis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrosis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4



**Tablo 6.** Metavir skorlama sistemi (95)

		Grade (A*)
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

Metavir’de Aktivite Skoru:

A0 = Aktivite yok

A1 = Hafif aktivite

A2 = Orta aktivite

A3 = Şiddetli aktivite

Metavir’de Fibrozis Skoru:

F0 = Fibrozis yok

F1 = Septa olmaksızın portal fibrozis

F2 = Birkaç septa ile portal fibrozis

F3= Siroz olmaksızın çok sayıda septa ile

F4 = Siroz

## 2.8. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hedefleri; HBV eliminasyonu veya viral süpresyon; HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA negatifleşmesi, HBsAg kaybı, transaminazların normal değerlere inmesi, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitede azalma, hastalığın dekompanse tabloya dönüşmesini, siroz veya HSK gelişmesini engellemektir. Ancak HBV enfeksiyonunda en kalıcı ve en güvenli prognoz göstergesi HBsAg kaybı ve anti- HBs gelişimidir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedavi endikasyonları:

### 1-Siroz olmayan hastalarda ;

HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml veya üstünde olan ve

1. ALT normalin üstünde olan hastalar

2. ALT sürekli normal olan hastalardan

a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü,

protrombin zamanında uzama gibi) kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

HBeAg pozitif, HBV DNA>2.000IU/ml 3-6 aylık takiblerinde ALTdeki artış normalin üst sınırının 2 katından yüksek olan hastalarda da tedavi düşünülmelidir.

Kronik HBV enfeksiyonu olan ve HBV DNA'sı yüksek, transaminazları normal kişilerde durum tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmaya göre ALT sürekli normal olan kişilerin % 24'de karaciğer biyopsisinde evre 2-4 fibrozis saptanmıştır. Bu nedenle ALT'nin üst sınırı kadınlarda<19 IU/L, erkeklerde<30 IU/L normal kabul edilmesi gerektiği ve bu kişilerde KC biyopsinin yapılarak anlamlı fibrozis varsa tedavi başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Bu kişilerde erken ve gerekli olmayan bir zamanda tedavi başlanırsa uzun vadede direnç problemlerinin ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır. Ancak ALT'si normal kişilerde sinsi giden ve oynamalar gösteren bir viremi olabileceği, bu hastalarda ilerleyici ciddi histolojik hasar bulunabileceği düşünülürse erken tedaviye alınması avantajlı olacaktır (87).

### 2.HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:

1. Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği
2. Oniki aydan uzun süren HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
3. HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den yüksek oluşu
4. Sürekli veya aralıklı ALT yüksekliği
5. Karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu(96).

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI;Grade)  $\geq 6$  veya Fibrozu (stage)  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir (49,74,97). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (74).

### 3- Siroz olan hastalarda tedavi:

Dekompanze veya kompanze sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz.

Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (4,74,97).

**Tablo 7.** Kronik Hepatit B tedavisine yanıt

Yanıt	Tanım
<b>Primer yanıtızsızlık</b>	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
<b>Kısmi virolojik yanıt</b>	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
<b>Virolojik yanıt</b>	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
<b>Serolojik yanıt</b>	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
<b>Histolojik yanıt</b>	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
<b>Tam yanıt</b>	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
<b>Tedavi Sonu Yanıt</b>	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
<b>Kahcı Yanıt</b>	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

#### **Anti-HBV tedavilere farklı tip yanıtlar tanımlanmıştır.**

**Tam Yanıt;** Biyokimyasal ve virolojik yanıtın yanı sıra HBsAg kaybıdır. Kronik HBV tedavisinde HBV DNA'da en az 2 log<sub>10</sub>IU/ml kadar bir düşme ya da 2.000 IU/ml'nin altına inmesine “kısmi yanıt”, HBV DNA 24. haftada 2log<sub>10</sub>'dan fazla düşmüyorsa buna“primer cevapsızlık”, tedavi süresi içinde HBV DNA'nın 1log<sub>10</sub>'dan fazla yükselmesi ise “virolojik breakthrough” olarak adlandırılmaktadır.

Virolojik yanıt diyebilmek için HBV DNA< 10 olmalı; tedavinin en geç 12. haftasında, viral yükte bazale göre en az 1 log<sub>10</sub> kopya/ml azalma sağlanmalıdır. ALT normalleşmesi biyoşimik yanıt; inflamatuvar aktivite ve/veya fibrosis göstergelerinin gerilemesi histolojik yanıt olarak isimlendirilmektedir. HBeAg pozitif hastalıkta, anti-HBe serokonversiyonu için, öncesinde viral yükün azalmış olması şarttır. Bağışıklık sisteminin kontrolünü gerektiren bu hadise, viral yanıtın kalıcılığı olasılığını artırır; karaciğer hastalığının progresyon riskini azaltır. Anti-HBe pozitif hastalıkta ise

bağışıklık sisteminin kontrolünü yansıtan böyle bir gösterge hali hazırda bilinmemektedir.

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

Bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

Mevcut tedavi seçenekleri (interferon, pegile interferon, lamivudin, adefovir, entekavir, telvibudine, tenofovir) kalıcı bir HBsAg serokonversiyonu sağlamaktan uzaktır. İnterferon (IFN) ile sağlanan HBeAg ve HBV DNA yanıtları nükleotit/nükleozid analogları ile sağlanandan daha kalıcı olmakla birlikte oran oldukça düşüktür. Antiviral tedavi ile viral klirens sağlamak güçtür. Bunda replikatif araçların kovalent bağlı çembersel DNA'nın (covalently closed circular-cccDNA) rolü büyüktür. Konak genomu için bir havuz oluştururlar ve re-enfeksiyon olmadan replikasyonu yeniden sağlarlar. Bu enfektif araçların eradikasyonu çok zordur. Antiviral tedavi ile sağlanan viral yükte azalma T hücre yanıtında belli ölçüde düzelemeye yol açsa da viral eradikasyon sağlamaya yetmez

1. İmmun modulatörler (Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleosid ve nükleotid analogları)

**İnterferon–Alfa (IFN-alfa);** İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon  $-\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (100). KHB tedavisinde kullanılması 1991 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç alfa-interferon'dur. Hem direkt antiviral hem de immün modülatör etki gösterir. Değişik sürelerle uygulanan alfa-interferon tedavisine yanıt %30-40 kadardır (101).

Olgunun durumuna göre değişmekle birlikte, en çok tercih edilen klasik interferon tedavisi, 4-6 ay 4,5-5 MU/gün veya 9-10 MU haftada üç kez yapılan uygulamadır (99).

**Tablo 8.** Interferon kontrendikasyonları (100)

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

PEG-IFN'ler; Standart interferon yerini yarılanma ömrü daha uzun olan pegile interferona (PEG-IFN) bırakmıştır. İnterferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle molekülün yarı ömrünün uzatılması ve daha uzun süreli etki sağlanmıştır. PEG-IFN alfa 2a ve 2b olmak üzere iki tipi vardır. FDA onayını 2005 yılında almıştır. Pegile interferonlar alfa-2a haftada bir kez 135 veya 180 mikrogram, pegile interferon alfa-2b ise haftada bir 1,5 mikrogram/kg dozunda 48 hafta uygulanır (99).

### **Nükleozid ve nükleotid analogları**

#### **Nükleozid analogları:**

Günümüzde nükleozid analogu olarak lamivudin, telbivudin ve entekavir, nükleotid analogu olarak da adefovir ve tenofovir HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı almış olan ilaçlardır.

Nükleozid analogları, doğal substratla yarışarak sellüler DNA polimerazlara bağlanır. Böylece DNA sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir. Maksimum etkinliğe ulaşmak için bir yıldan uzun süreli kullanılmaları gerekir (32).

#### **1. Lamivudin**

Kronik Hepatit B tedavisinde ilk kullanıma giren, 1998 de FDA onayı almış, güvenilirliği ve etkinliği ispatlanmış L-nükleozid analogudur (102). İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfota dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek

polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. Virüsün pregenomik RNA'sı ve mRNA'larının sentezini sağlayan; kapalı, kovalen ve sirküler (ccc) DNA yapısına etkisi olmamaktadır. Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirmektedir, bu durum tedavi kesimi sonrası HBV DNA artışının sebebi olabilir. Nüks ve direnç potansiyelinin yüksek olmasına rağmen ucuz olması sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır. HBV tedavisinde önerilen doz perioral 100 mg/gün'dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok alınabilir (74). Vücut sıvılarına iyi dağılır, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Renal yolla değişmeden atılır. Bu sebeple böbrek yetersizliği durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bir yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyon oranı 16 haftalık standart IFN- $\alpha$  tedavisi ile benzerdir, fakat pegIFN-  $\alpha$  tedavisinden düşüktür.(L4 )IFN- $\alpha$  tedavisine yanıtızsızlarda, lamivudin tedavisine yanıt oranının, hiç tedavi almayan hastalarla aynı olduğu ve bu hastalara tekrar lamivudin ile kombine IFN verilmesinin faydasının olmadığı vurgulanmıştır (108).

HBeAg negatif KHB hastalarında da faydalı olduğu gösterilmiştir.(103,105) Bazı çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi ile PCR ile bakılan HBVDNA negatiflik oranı %60-%70 oranında bulunmuştur (74,91,106,80). Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların yaklaşık %90'ında relaps saptanmıştır (104). Tedavi süresinin uzatılması ile lamivudin dirençli mutantların gelişmesi sonrasında cevap oranlarında progresif bir azalma olmuştur. İki yüz bir hastalık bir çalışmada virolojik remisyon 12. aydan 48. aya geçildiğinde %73'ten %34'e gerilemiş, biyokimyasal remisyon ise %84'den %36'ya gerilemiştir (80). Diğer bir çalışmada devamlı virolojik yanıtın, 2 yıl lamivudin tedavisi sonrası %50'ye çıktığı görülmüştür. Bu çalışmadaki hastalarda PCR ile bakılan HBVDNA düzeyi 2 yıl süreyle saptanamaz düzeylerde bulunmuştur (108).

Lamivudin tedavisinde asıl sorun lamivudin dirençli mutasyonların ortaya çıkmasıdır. En sık görülen mutasyon YMDD mutasyonudur. (rtM204V/I, rtL180M). (108-109) . Genotipik direnç, bir yıllık lamivudin tedavisi sonrası %14 ile %32 arasında değişmektedir ve tedavi süresi uzadıkça artmakta ve 5 yıllık tedavi sonrası bu oran %60-%70'lere çıkmaktadır. (4,96) Lamivudin direncinde artışla ilgili faktörler: uzun tedavi süresi, tedavi öncesi serum HBVDNA düzeyinin yüksek olması ve tedavi başladıktan sonraki rezidüel virüs düzeyinin yüksek olmasıdır (109). Bir çalışmada 6 ay

lamivudin tedavisi sonrası ölçülen HBVDNA düzeylerinin 200 IU/ml (1000 kopya/ml)'den fazla olduğu hastalarda, daha düşük HBVDNA düzeyleri olan hastalara göre lamivudin direncinin daha fazla olduğu saptanmıştır (%63 vs. %13) .L109 Lamivudin dirençli mutantların klinik seyri değişkendir. In vitro çalışmalarda rtM204V/I mutasyonunun HBV replikasyon hızını azalttığı fakat kompensatuvar mutasyonlarla tedavi sırasında replikasyon hızının tekrar restore edildiği gösterilmiştir (110).

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, halen daha HBeAg negatif hastalar için tedavi sonlanım noktası bilinmemektedir. PCR ile bakılan serum HBVDNA, sürekli negatif saptansa bile bu hastalarda tedavi sonrasında relapslar olabilir.

## **2. Telbivudin**

FDA onayını 2008 yılında alan telbivudin, HBV DNA'yı baskılamada lamivudinden daha etkin bulunmuştur. Direnç gelişme olasılığı fazla olan bu ilaç lamivudine çapraz direnç geliştirmektedir. Bu nedenle tek başına kullanımı uzun vadeli görülmemektedir (114). HBeAg (+) hastalarda bir yıllık tedavi sonrasında; HBV DNA negatifleşmesi %60, ALT normalizasyonu %77, HBeAg kaybı %26 olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda ise HBV DNA negatifleşmesi %88, ALT normalizasyonu %74 bulunmuştur (114,115). HBeAg (+) hastalarda birinci ve ikinci yılın sonunda genotipik direnç oranları sırasıyla %5 ve %25,1; HBeAg (-) hastalarda %2,3 ve %10,8 bulunmuştur (114,115).

## **3. Adefovir dipivoksil**

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleosid)'dür. Adenosin monofosfatın fosfanat nükleotid analogu olan adefovirin, peroral etkili prodrogudur. Bağırsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire çevirilir. Revers transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Yarılanma süresi 7.5 saat olup böbrek yetersizliğinde uzar. Atılım idrar yolu iledir (%45'i 24 saat içerisinde aktif metabolit olarak).

HBV DNA titresini 3-4 log<sub>10</sub> azaltır. Lamivudin ve entecavire dirençli suşlara da etkilidir. Etkinliğinin daha az olmasına karşılık, direnç gelişme hızı lamivudinden yavaştır (%2/ 2 yıl). Direnç gelişiminden sorumlu N236T ve A181V olmak üzere 2 mutasyon tanımlanmıştır. Erişkin dozu 10 mg:/gün'dür. Pedyatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin

klirensi<50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetersizliğinde doz modifiye edilmelidir.

#### 4. Entekavir

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviraldir. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saat olup, HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir. Bunlar HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı şeklindedir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karna alınmalıdır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Ancak lamivudin tecrübeli hastalarda doz yüksek tutulmalıdır ve yüksek doza rağmen direnç gelişme olasılığı sebebiyle takip gerektirir

HBV DNA titresini 4.6 log<sub>10</sub> azaltır. Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Ancak bu grupta doz daha yüksek tutulmalıdır ve direnç gelişme olasılığı daha yüksektir. Adefovir dirençli suşlar (N236T polimeraz mutant) ile infeksiyonda ise normal dozunda kullanılır. 0.5 mg ve 1 mg tablet formları vardır. Erişkin dozu, daha önceden nükleosid analogu tedavisi almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür. Adolesan 16 yaş olgularda doz, erişkin dozudur (74). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz:/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifliği ise %69-82 arasında bildirilmektedir (40,71). HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt %75-85, kalıcı yanıt %48'dir. Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv hastalarda beş yılda %1-2 arasında bildirilmekteyken, lamivudin dirençli hastalarda kullanıldığı zaman birinci yıl %6, ikinci yıl %14, üçüncü yıl %30'u aşan direnç görülmektedir (120). Bu farkın nedeni; entekavir direnç oluşum aşamasında, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkması olduğu gösterilmiştir (121).

İyi tolere edilir ancak baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilir. Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer



hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir (74).

## **Nükleotid Analogları**

### **1-Tenofovir**

Öncelikle HIV/AIDS ve HIV/HBY koenfekte hastalarda kullanıma girmiş olup yapılan çalışmalarda lamivudin dirençli kökenlere karşı etkili olduğunun saptanması üzerine 2008 yılında kullanıma girmiştir. Tenofovir isoproksil fumarat HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid (adenosin 5' monofosfat) analogudur. Hücre içerisinde tenofovire hidrolize olduktan sonra aktif tenofovir difosfata fosforillenir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde en az 2 ilave antiretroviral ile kombine edilerek kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu kronik B hepatitli hastalarda, lamivudin dirençli hastalar dahil-HBV DNA düzeyini anlamlı olarak azalttığına görülmüşü üzerine çalışmalar başlatılmıştır. Tenofovir adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg HBV DNA titresini 6.6 log<sub>10</sub> azaltır. 245 mg tenofovir disoproksil 'e eşdeğer, 300 mg disoproksil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile Clcr<50 ml/dak ise (hemodiyaliz/CAPD dahil) doz ayarlanmalıdır.

### **2- Emtrisitabin (FTC)**

Sitozin analogudur. Yapısı lamivudine (3TC) benzer. HIV ve HBV üzerine etkilidir. HBV DNA titresini 3 log<sub>10</sub> azaltır. Optimum doz 200 mg'dır. HBV DNA kaybı, HBeAg serokonversiyon oranları, histolojik düzelme ve YMDD mutasyon gelişme hızı açısından lamivudinden farklı bulunmamıştır. Dolayısı ile kronik HBV hepatiti tedavisinde monoterapi olarak rolü sınırlıdır. Kombinasyon tedavisi olarak ise araştırmalar devam etmektedir. Klevudin (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil) Selektif HBV inhibitörü pirimidin analogudur. Tedavi sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki 6 aya kadar devam edebilir. 30 mg dozda çalışmalar devam etmektedir. Val-d-sitozin (LdC), L-deoksitimidin (telbivudin-LdT) ve valtorsitabin Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. b-L nükleozidler içerisinde yer alırlar. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların (LdC, LdT...) kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara

etkinlikleri yoktur. Ancak telbivudin 600mg/gün dozda lamivudinden daha etkili olabilir. Valtorsitabin, LdC'nin oral iyi emilen prodrogudur. Optimum dozu 900 mg/gündür. Çalışmalar devam etmektedir.

### **3-Alamifovir**

Alamifovir, en az 3 metaboliti anti-HBV etkili nükleotid prodrogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir. Pradefovir, remofovir Pradefovir, hepatosit içerisinde P4503A4 tarafından parçalanan, PMEAs (adefovir dipivoksilin aktif metaboliti) prodrogudur. Amaç, aktif maddeyi karaciğerde konsantre ederek, adefovirin etkinliğini arttırmak, yan etkilerini azaltmaktır. İlk çalışmalar bu amaca erişilebileceğini desteklemektedir. LB80380 LB80380 (ANA380) lamivudin dirençli suşlara da etkili guanozin fosfat analogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir.

### **Diğer Tedaviler**

**1- Klevudin :** (L-FMAU, 2'-fluoro-5-metil-beta-L-arabinofuranosil urasil) Selektif HBV inhibitörü olan bir pirimidin analogudur. Tedavinin sonlandırılmasına rağmen HBV supresif etki altı aya kadar devam edebilir. Günde tek doz oral kullanılır. İlaç onayı için faz III çalışmaları devam etmektedir. İn vitro olarak HBV'ye karşı etkin olduğu gösterilmiştir. Lamivudine dirençli HBV suşlarında da etkinliği gösterilmiştir. "Woodchuck" (dağ sıçanı) hepatit modelinde günlük 10 mg/kg dozunda verildiğinde viral yükü 9 log kopya/ml düşürdüğü gösterilmiştir. Breakthrough veya direnç saptanmamıştır ancak lamivudin kullanan hastalarda çapraz direnç olabileceği için lamivudin deneyimli hastalarda kullanılması önerilmemektedir (116,117).

**2-Val-d-sitozin (LdC ) ve valtorsitabin:** Selektif HBV inhibitörü L-nükleozid analoglarıdır. b-L nükleozidler içerisinde yer alırlar. "Woodchuck" modelinde bu grupta yer alan ilaçların kombinasyonları additif, hatta sinerjistik etkilidir. Lamivudine dirençli suşlara etkinlikleri yoktur. Valtorsitabin, LdC'nin oral alınınca iyi emilen prodrogudur. Optimum dozu 900 mg/gün'dür. Çalışmalar devam etmektedir (116).

**3-Alamifovir:** Alamifovir, en az 3 metaboliti HBV'ye etkili nükleotid prodrogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir (116,118).

**4-Pradefovir** Pradefovir, adefovir gibi aktif formuna dönüşerek etki eder. Adefovir böbreklerde, pradefovir karaciğerde dönüşür. Bu yüzden nefrotoksik değildir.

Diğer yan etkileri adefovire benzer. Hepatosit içerisinde P4503A4 tarafından parçalanan, PME A (adefovir dipivoksilin aktif metaboliti) prodrogudur. Amaç, aktif maddeyi karaciğerde konsantre ederek, adefovirin etkinliğini arttırmak, yan etkilerini azaltmaktır. İlk çalışmalar bu amaca erişilebileceğini desteklemektedir. Faz II çalışmalarında adefovirden daha etkin olduğu bulunmuştur (116,119).

**5-LB80380** LB80380 (ANA380) lamivudin dirençli suşlara da etkili guanozin fosfat analogudur. İlk araştırmalar emniyetli ve etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar devam etmektedir (116).

## **2.9. Karaciğer Nakli**

Günümüzde karaciğer nakli, akut veya kronik son dönem karaciğer hastaları için en etkili tedavi yöntemi haline gelmiştir (122). Karaciğer nakli sonrası bir ve beş yıllık yaşam süreleri sırasıyla %90-95 ve %70' in üzerindedir (123).

1963 yılında Thomas E. Starzl, biliyer atrezili bir çocuğa bir yıllık yaşam sağlayan karaciğer naklini yaparak insanda ilk karaciğer naklini gerçekleştirmiştir (124).

Karaciğer nakli 1970'lerde %30'lar civarında olan bir yıllık sağ kalım oranlarına sahipken 1980'lerden sonra sağ kalım oranlarının %80'lerin üzerine çıkmasıyla 1983 yılından itibaren son dönem karaciğer hastalarında uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.. Günümüzde bu konuda deneyimli merkezlerde bir yıllık sağ kalım oranları %85-90 iken, beş yıllık sağ kalım oranları %70-80'lere ulaşmıştır (125).

Bu gelişmeler ışığında karaciğer nakli tüm dünyada son dönem karaciğer hastalarında giderek daha ulaşılabilir ve başarı ile uygulanabilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

### **Karaciğer Nakil Endikasyonları**

Karaciğer nakli tüm nedenlere bağlı gelişen sirozda endikasyonu olan bir girişimdir (15). Erişkinlerde karaciğer transplantasyon endikasyonları tablo 9 da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Erişkinde karaciğer transplantasyonu endikasyonları

<b>Erişkinlerde Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları</b>	
Primer Biliyer Siroz (PBS)	
Sekonder Biliyer Siroz	
Primer Sklerozan Kolanjit	
Caroli Hastalığı	
Kriptojenik Siroz	
Kronik Hepatit Siroz ile birlikte.	
Hepatik Ven Trombozu	
Fulminan Heaptit	
Alkolik Siroz	
Pimer Hepatoselüler Malignensiler	
Hepatik Adenomlar	

Karaciğer nakli yapılan hastaların büyük çoğunluğunu kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan sirozlu hastalar oluşturmaktadır. Karaciğer sirozunun prognozu başta etiyoloji olmak üzere hastalığın şiddeti, komplikasyonların ve komorbid hastalıkların varlığına göre değişmektedir.

Sirozun dekompanzasyon bulgularının (varis kanaması, asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom) ortaya çıkmasından sonra hastaların sağ kalım oranları belirgin şekilde düşmektedir.

Sirozlu hastalarda hastalık şiddeti ve beklenen sağ kalım oranları yaygın olarak kullanılan iki skorlama sistemi ile belirlenmektedir. Bunlar MELD (Model for Endstage Liver Disease) ve Child- Pugh (Child) skorlamalarıdır.

Kronik karaciğer hastalığı varlığında hepatosellüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve nakil için doğru zamanlama için kullanılmak üzere 1996 yılında Child-Pugh skorlama sistemi geliştirilmiştir (126) . Bu sistemde hastalar tablo 10'da gösterilen klinik ve biyokimyasal veriler doğrultusunda alınan puanlara göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır.

**Tablo 10.** CHILD skorlama sistemi

Puanlama	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Evre 1- 2	Evre 3 - 4
Asit	Yok	İlmlı	Şiddetli
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Kolestatik hastalar için	<4	4-10	>10
Albümin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanındaki uzama (sn) / INR	1-4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Child A: 5-6 puan, Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puan			

Prognostik gösterge olarak karaciğer transplantasyonu yapılmayan hastalar Child A sirozda %90, Child B sirozda %80 oranında beş yıllık sağ kalıma sahiptir. Child-Pugh skoru 10 ve üzerinde olan (Child C) hastaların üç te biri bir yıl içinde kaybedilmektedir (127).

Transjuguler intrahepatik portosistemik shunt yapılan hastaların kısa dönem mortalitelerini hesaplayabilmek amacı ile geliştirilmiş olan MELD skorlama sistemi zamanla bu skorlamanın karaciğer hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak karaciğer nakli için bekleyen hastalarda mortalite oranlarını belirlemede de kullanılabileceği keşfedilmiştir (128,129).

MELD skorunun hesaplanabilmesi için total bilirubin, INR ve serum kreatinin düzeylerini içeren biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır.

$MELD = 9,57 \times \log e (\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log e (\text{bilirubin}) + 11,2 \times \log e (\text{INR}) + 6,4$  MELD skorlama sisteminde hastalar 6 ile 40 arası değerlerde derecelendirilmekte olup, üç aylık dönemde sağ kalım oranları %90'dan %7'ye kadar değişen aralıklarda hesaplanabilmektedir (127).

MELD skoru 40 olan bir hastanın 3 aylık sağ kalım oranı %20 dir. Son zamanlarda literatürdeki bazı yayınlar MELD skorunun Child'a göre üstün olmadığını göstermiştir (130,131) Sirozlu hastalarda hepatik disfonksiyon bulgularının olması (Child  $\geq 7$  veya MELD  $\geq 10$ ) veya ilk major komplikasyon (asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati) ya da HCC gelişmesi durumunda, organ teminindeki güçlükler göz önüne alınarak hastalar erken dönemde transplantasyon merkezlerine

yönlendirilmelidir. Böylece nakil yapılacak merkezde hastanın detaylı olarak değerlendirilebilmesi için de ilgili ekibe yeterli süre tanınmış olmaktadır.

### **HBV ve karaciğer nakli**

Kronik HBV'nin tedavisindeki oldukça olumlu gelişmeler bulunmakla beraber HBV'ye bağlı son dönem karaciğer hastalığında en olumlu sonuçlar hâlâ karaciğer nakline aittir.

1980'lerde kronik HBV enfeksiyonu sebebi ile yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası rekürrens oranı %80-100, iki yıllık sağkalım oranı ise %50' ler civarındaydı (27). Günümüzde ise yeni geliştirilen tedaviler ile rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmektedir. Bugün HBV'ye bağlı siroz sebebi ile yapılan nakillerde 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile % 85 ve %75 civarındadır (28, 29).

### **HBV ve Reenfeksiyon**

HBV'nin periferik kan mononükleer hücreler, dalak ve diğer organlardaki rezervleri greft re-enfeksiyonuna yol açar. Nakil sonrası HBV enfeksiyonunun yüksek hızdaki tekrarı muhtemelen immüsupresyondan kaynaklanan artmış virüs replikasyonu ve HBV genomunda steroide duyarlı alanda steroidin sitimülatif etkisi nedeniyledir. HBV ilişkili sirozu olup karaciğer nakli için aday olan hastalar kavramsal olarak re-enfeksiyon için yüksek ve düşük riskli olacak şekilde iki gruba ayrılabilir. Yeni geliştirilen ilaçlar ve HBV rekürrensini %10 un altına indirilmesinin amaçlanmaya başlanması ile beraber antiviral tedavi nakil öncesi saptanabilir düzeyde HBV DNA sını tespit edilen tüm hastalara verilmeye başlanmıştır.

HBV reenfeksiyonunu önleme stratejisi nakil öncesi antiviral tedavi kullanımı ve nakil sonrası bu tedavilere HBIG'in eklenmesinden oluşur. Bu strateji nakil sonrası HBV reenfeksiyon oranını %10 un altına indirir. Sirotik hastalardaki antiviral tedavinin amacı viral supresyon yolu ile karaciğer hastalığını stabilize etmek, karaciğer nakline olan ihtiyacı ertelemek ve transplanta giden hastalarda HBV reenfeksiyon riskini azaltmaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Ozal Tıp Merkezi Hepatoloji ve Genel Cerrahi Organ Nakli Polikliniği tarafından 2004 ile 2015 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış KHB'ye bağlı karaciğer nakli sonrası entecavir+HBIG ile tedavisi yapılan 43 hastanın entecavir ilaç etkinliğinin incelenmesidir.

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

HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, Anti-HBc IgM, HBV DNA, AST, ALT incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve entecavir kullanan karaciğer nakli olmuş 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 3. ay, 6. ay, 12. ay ve 24. aylardaki ALT, AST, WBC, PLT, AFP ve HBV DNA değerleri karşılaştırıldı.

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

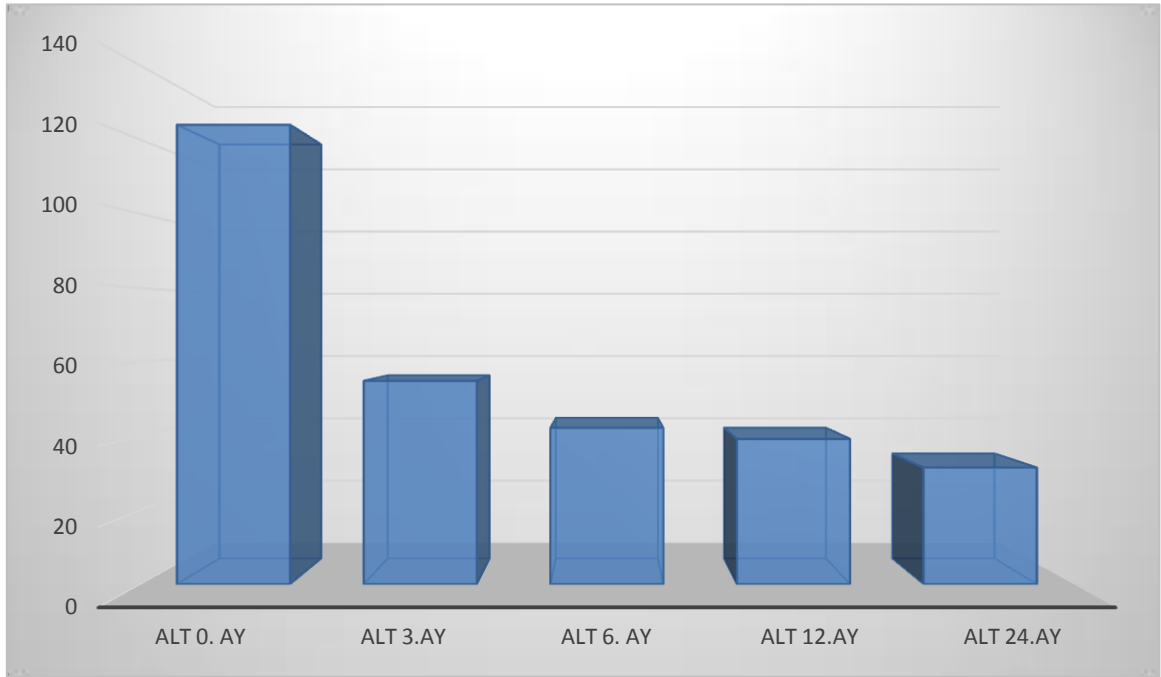
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama (minimum-maximum) ile sunuldu. Ölçülebilir verilerde tanımlayıcı ölçütleri testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

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

## 4. BULGULAR

Çalışmaya KC nakli olmuş entekavir alan 43 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8'i (% 34,2) kadın, 35'i (% 65,8) erkek olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $42,0171 \pm 14,61694$  olarak belirlendi.



**Şekil 4.** Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki ALT ortalamaları

### WILCOXON TEST

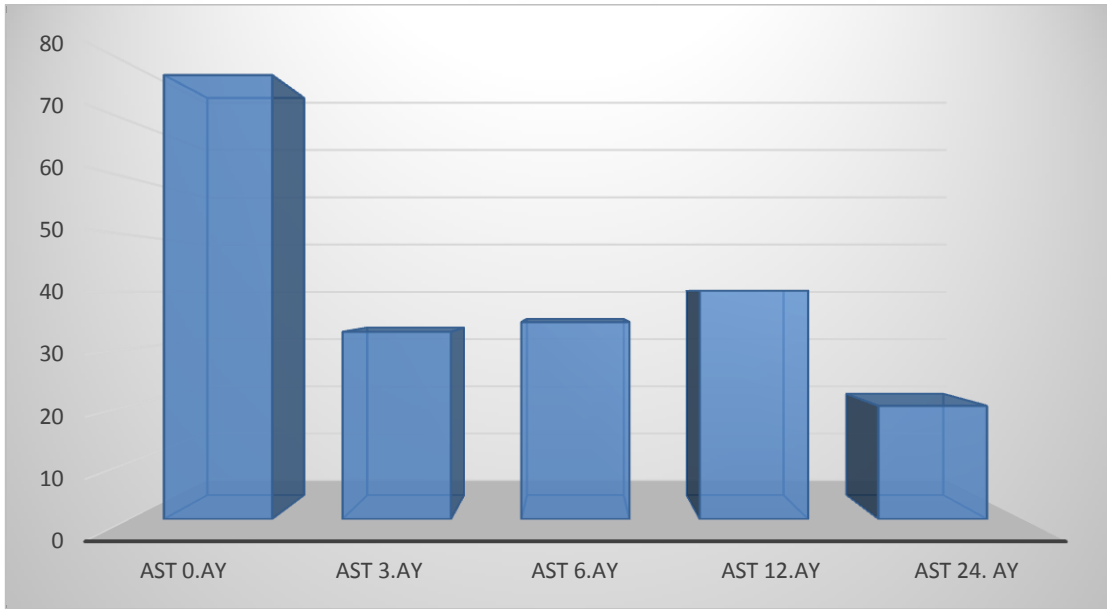
ALT	0-3. AY	0-6. AY	0-12. AY	0-24. AY
p	0,018	0,000	0,001	0,000

Entekavir alan hastaların KC nakil öncesi ve nakil sonrası tedavinin 3.ay., 6.ay., 12. ay. ve 24. Ay. ALT ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların ALT değerleri nakil öncesi ortalama  $124 \text{ IU/ml} \pm 194,8$ , minimum  $14 \text{ IU/ml}$ , maksimum  $848 \text{ IU/ml}$ , 3. ay. ortalama  $54.92 \text{ IU/ml} \pm 58,3$ , minimum  $12 \text{ IU/ml}$ , maksimum  $333 \text{ IU/ml}$ , 6. ay. ortalama  $42,2 \text{ IU/ml} \pm 58,4$ , minimum  $6$ , maksimum  $375 \text{ IU/ml}$ , 12. ay. ortalama  $39,2 \text{ IU/ml} \pm 39,2$  minimum  $8 \text{ IU/ml}$ , maksimum  $497 \text{ IU/ml}$ , 24. ay. ortalama  $31,5 \text{ IU/ml}$



$\pm 41,5$  minimum 8 IU/ml maksimum 237 IU/ml belirlendi. Başlangıç ve 3., 6.,12. ve 24. ay ALT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ( $p < 0,05$ )

Entekavir alan hastaların KC nakil öncesi ve nakil sonrası tedavinin 3.ay., 6.ay., 12. ay. ve 24. Ay. AST ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların AST değerleri nakil öncesi ortalama 78 IU/ml  $\pm 346,75$ , minimum 19 IU/ml, maksimum 2156 IU/ml, 3. ay. ortalama 33IU/ml  $\pm 26,4$ , minimum 10 IU/ml, maksimum 131 IU/ml, 6. ay. ortalama 34,7 IU/ml  $\pm 43,6$ , minimum 8, maksimum 244 IU/ml, 12. ay. ortalama 40,2 IU/ml  $\pm 82,7$  minimum 4 IU/ml, maksimum 500 IU/ml, 24. ay. ortalama 20 IU/ml  $\pm 79,7$  minimum 9 IU/ml maksimum 481 IU/ml belirlendi. Başlangıç ve 3., 6.,12. ve 24. ay AST değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ( $p < 0,05$ )



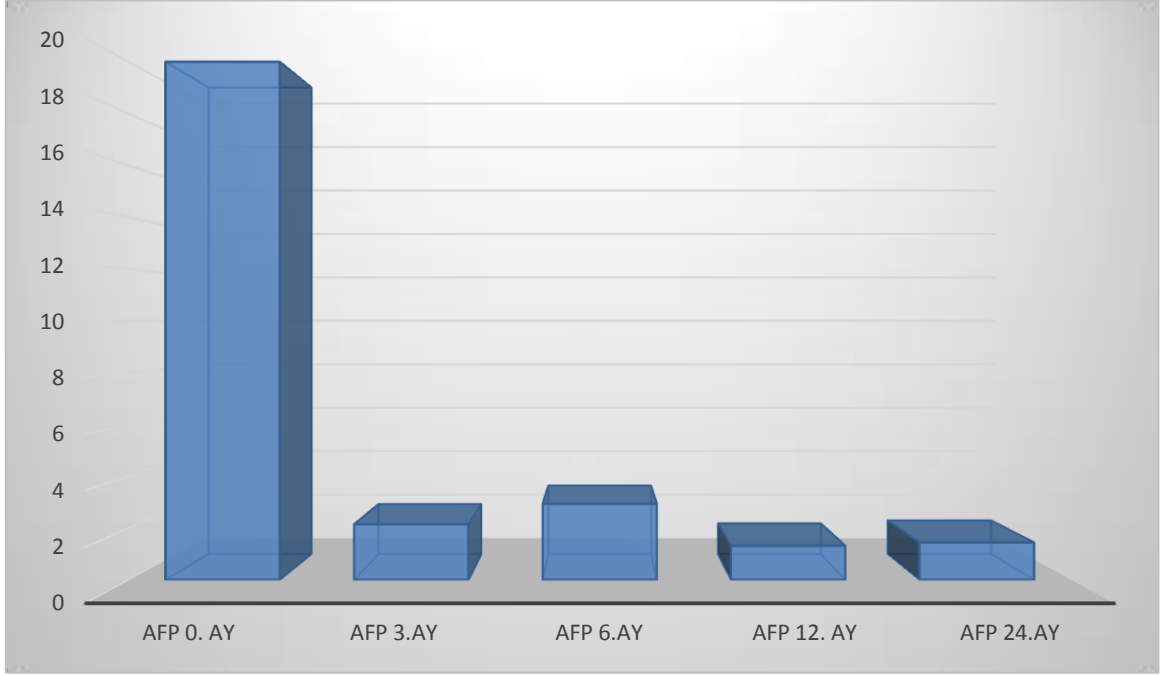
**Şekil 5.** Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3.,6.,12. ve 24. aylardaki AST ortalamaları

#### WILCOXON TESTİ

AST	0-3. AY	0-6. AY	0-12. AY	0-24. AY
p	0,000	0,000	0,000	0,000

Entekavir alan hastaların karaciğer nakil öncesi ve nakil sonrası 3.ay., 6.ay., 12. ay. ve 24. Ay. AFP ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların AFP değerleri nakil öncesi ortalama 20 ng/ml  $\pm 32,5$ , minimum 1,04 ng/ml maksimum 118, 3. ay. ortalama 2,15

ng/ml  $\pm 4,63$ , minimum 0,3, maksimum 30,8, 6. ay. ortalama 2,94 ng/ml  $\pm 8,59$ , minimum 0,3 ng/ml, maksimum 56,6 ng/ml, 12. ay. ortalama 1,32 ng/ml  $\pm 0,99$ , minimum 0,2 ng/ml, maksimum 5,1 ng/ml, 24. ay. ortalama 1,45 ng/ml  $\pm 0,99$ , minimum 0,2 ng/ml, maksimum 5,4 ng/ml belirlendi. Başlangıç ve 3., 6., 12. ve 24. ay AFP değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ( $p < 0,05$ )



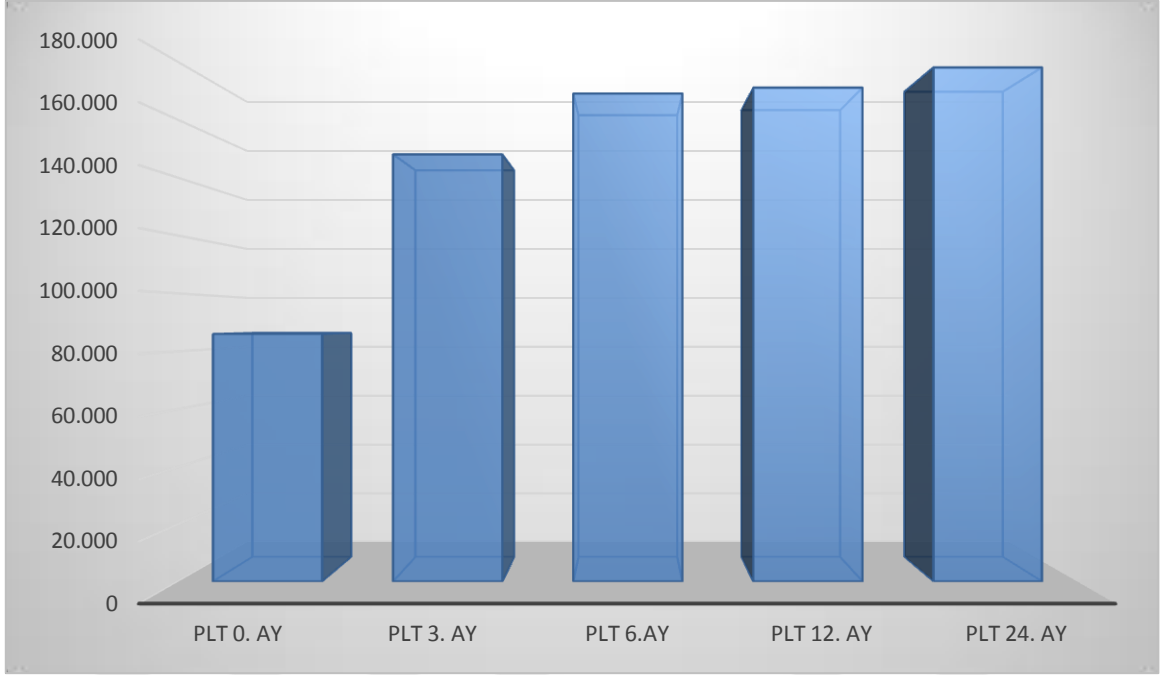
**Şekil 6.** Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki AFP ortalamaları

#### WILCOXON TESTİ

AFP	0-3. AY	0-6. AY	0-12. AY	0-24. AY
p	0,000	0,000	0,000	0,000

Entekavir alan hastaların KC nakil öncesi ve nakil sonrası 3. ay., 6. ay., 12. ay. ve 24. ay. PLT ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların PLT değerleri nakil öncesi ortalama  $86.000 \text{ K/mm}^3 \pm 48.800$ , minimum  $15.000 \text{ K/mm}^3$ , maksimum  $259.000 \text{ K/mm}^3$ , 3. ay. ortalama  $148.000 \text{ K/mm}^3 \pm 84.800$ , minimum  $45.000 \text{ K/mm}^3$ , maksimum  $443.000 \text{ K/mm}^3$ , 6. ay. ortalama  $169.000 \text{ K/mm}^3 \pm 81.800$ , minimum  $30.000 \text{ K/mm}^3$ , maksimum  $355.000 \text{ K/mm}^3$ , 12. ay. ortalama  $171.300 \text{ K/mm}^3 \pm 78.600$

minimum 72.000 K/mm<sup>3</sup>, maksimum 481.000 K/mm<sup>3</sup>, 24 . ay. ortalama 178.000 K/mm<sup>3</sup> ±70.400 minimum 70.000 K/mm<sup>3</sup>, maksimum 390.000 K/mm<sup>3</sup> belirlendi. Başlangıç ve 3 ., 6.,12. ve 24. ay PLT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ( p<0.05 )



**Şekil 7.** Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki PLT ortalamaları

#### WILCOXON TEST

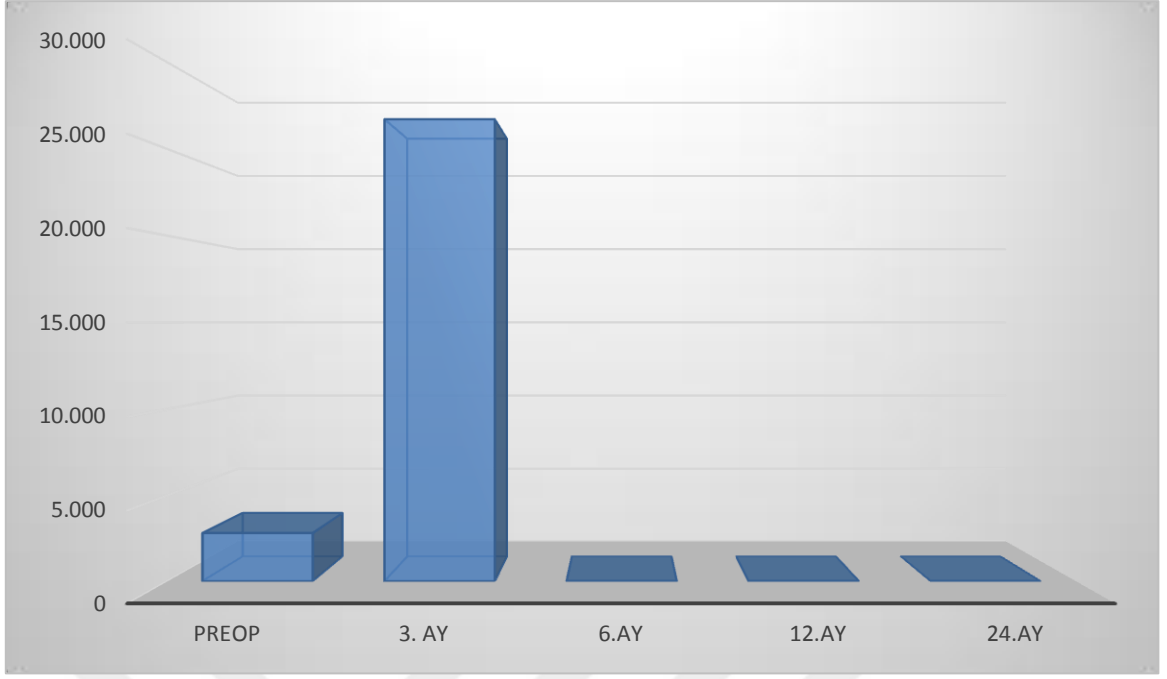
PLT	0-3. AY	0-6. AY	0-12. AY	0-24. AY
p	0,000	0,000	0,000	0,000

Entekavir tedavisi alan hastaların nakil öncesi ve tedavinin 3.ay, 6. Ay, 12. Ay ve 24. ayındaki WBC değerleri karşılaştırıldı. 43 hastanın tedavi öncesi ortalama WBC: 6. 620 K/mm<sup>3</sup>±4.410, 3. aydaki ortalama WBC:6.600 K/mm<sup>3</sup>±2.820, 6. Aydaki ortalama WBC: 6.280 K/mm<sup>3</sup>±3.250, 12. Aydaki ortalama 6.150 K/mm<sup>3</sup>± 3.380, 24. aydaki ortalama 12.900 K/mm<sup>3</sup>±37.000 olarak bulunmuştur. Değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Entekavir tedavisi alan hastaların nakil öncesi, nakil sonrası tedavinin 3. ay., 6. Ay., 12.ay. ve 24. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın 10 tanesinin nakil öncesi entecavir tedavisi altında HBV DNA sı pozitifken nakil sonrası 3. ayda bakılan HBV DNA düzeylerinin 9 hastada negatifleştiği, 1 hastanın takibinin olmadığı görüldü. 1 tane hastanın nakil öncesi HBV DNA düzeyinin olmadığı 3. Aydaki kontrolünde pozitifleştiği, 6. Aydaki kontrolünün negatifleştiği görüldü. Nakil öncesi DNA ortalaması 2.817 kopya/ml iken minimum değer 0, maximum değer 78.680.000 kopya/ml, 3. Aydaki ortalama 26.700 kopya/ml, minimum değer 0, maximum değer 722.000 kopya/ml dir. 6. Ay ve sonraki takiplerin hepsinde DNA 0 olarak görüldü.

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

Tedavinin 3. Ayında nakil öncesi pozitif olan HBV DNA düzeylerinin 10 hastanın 9 unda en az 1 log<sub>10</sub> azalma olduğu (1 hastanın takibinin olmadığı), 8 hastanın preop değerlerinin olmadığı bu hastaların takiplerinde 7 sinin HBV DNA sınır ölçülebilir düzeyde olmadığı, 1 hastanın takiplerinin olmadığı gözlemlendi. 6. ayında 43 hastanın 42 sinde (% 97,6) tam virolojik cevap olduğu saptandı.



Şekil 8. Hastal Çalışmaya alınan hastaların nakil öncesi ve 3., 6., 12. ve 24. aylardaki DNA ortalamaları

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma KHB' ye bağlı karaciğer nakli olan entecavir kullanan hastalarda retrospektif olarak preoperatif ve postoperatif ALT, AST, WBC, PLT, DNA, AFP değerlendirerek, entecavir tedavisinin viral süpresyon üzerine, hastalık seyrine ve hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin saptanması amacı ile planlandı. Literatürde entekavir kullanımı ile ilgili olarak, karşılaştırmalı çalışmalar genelde 1. yıl sonuçlarını içermektedir ve uzun dönem sonuçları yoktur. Bu araştırma, entekavir kullanmış karaciğer nakli olan hastaların 1 yıldan sonra ki sonuçlarını da değerlendirerek, bu güçlü antiviral ilaçların günlük hayattaki etkinliklerini ortaya koymuştur. Çalışma, tek merkezli olması, uzun takip süresi olması ve literatürde bu alanda yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulması nedeni ile önem taşımaktadır.

Kronik hepatit B tedavisinde güncel amaç, etkili HBV DNA süpresyonu sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'e bağlı siroz ve HCC gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca viral yükün etkili süpresyonu ile; kullanılan antiviral ilaca karşı direnç gelişme olasılığı düşmekte ve son dönem KC hastalığına bağlı olarak yapılan KC nakil sayısı da dramatik olarak gerilemektedir. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir (159,160).

Kovalan kapalı dairesel DNA'nın infekte hepatositlerin çekirdeğine kalıcı olarak bağlanması nedeni ile HBV infeksiyonunu eradike etmek mümkün değildir. Hepatit B replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ilerleyici KHB riskini azalttığı görüşü birçok tedavi kılavuzun temelini oluşturmaktadır. Bu kılavuzlarda HBV DNA düzeyinin mümkün olan en düşük düzeyde ve PCR ile saptanma sınırının altına düşürülmesi önerilmektedir. Gerçek zamanlı PCR analizleri kullanarak HBV DNA düzeylerinin saptanması tanı, tedavi kararı ve antiviral tedavi sonrası hastaların takip edilmesi için zorunludur. HBeAg-negatif veya HBeAg-pozitif hastalarda tedavinin ideal sonlanım noktası anti-HBs' ye serokonversiyon veya bu olmadan kalıcı HBsAg kaybıdır. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral

tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg negatif hastalarda ve HBeAg pozitif olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA' nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır (132).

Mutasyonların ana sebebi HBV polimeraz enziminin son okuma ve hata düzeltme aktivitesinin mevcut olmamasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda HBV günde  $10^{12}$  viryon üretimi gibi oldukça yüksek bir replikasyon hızına sahip olup yaklaşık olarak  $10^5$  mutasyon/baz/replikasyon gibi yüksek oranda bir mutasyonal performansa da sahiptir. Bu, günde  $10^{10-11}$  kadar nokta mutasyonuna tekamül etmektedir. HBV genomunun yaklaşık 3200 baz çifti olduğu göz önüne alındığında, hergün genomdaki tüm tek bazların mutasyona uğrama ihtimalinin mevcut olduğu rahatlıkla söylenebilir. HBV polimeraz enziminin bu hataları denetleme ve düzeltme yeteneği mevcut olmadığından mutasyonlar hızla artar. Nükleosit/nükleotid analogları viral replikasyonu inhibe edebilmekle beraber ilaç dirençli mutantları ve cccDNA'yı elimine edememektedir. Dolayısı ile ilaç seleksiyon baskısı altında dirençli mutantlar hızla dominant hale geçerler (142).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi kriterleri ve sonlanım noktaları, son bulgular eşliğinde yeniden değerlendirildiğinde, üç önemli nokta göz önüne çıkmaktadır. Birincisi; siroz komplikasyonları veya HCC gelişen hastaların % 70'inden fazlasında HBeAg negatiftir (136). HBeAg serokonversiyonu sonrasında pek çok hastada hastalık durağan görünse de, hastalık ilerleyebilir ve çoğu hastalık ilişkili ölüm bu hastalarda görülür. Hatta eğer HBsAg kaybı 50 yaşından sonra gelişirse HCC riskinde gerileme olmamaktadır (137).

İkinci olarak, HBV DNA'nın  $> 2000$  IU/ml (10.000 kopya/ml) olması, siroz komplikasyonları ve HCC riski için bağımsız güçlü ön görücüdür (138,139). Uzun süreli, etkili HBV DNA süpresyonu, siroz ve HCC gelişim riskinde azalmaya yol açmaktadır (140,141).

Son olarak, ALT değeri normalin üst sınırının bir veya iki katında olan hastalarda, ALT değeri normalin üst sınırına yakın veya yarısının altında seyreden hastalara göre daha yüksek sirotik komplikasyonlar ve HCC gelişim riski görülmektedir (136,142).

Kronik hepatit B tedavisine karar vermede en önemli parametreler serum HBV DNA konsantrasyonu, serum ALT düzeyi ve histolojik derece ve evredir. Günümüzde KHB hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (143).

Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV-DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (98). İnterferonlar antiviral, immunomodulator ve antiproliferatif etkiye sahipken, nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler (144-146). Viral direnç antiviral ajanlara karşı primer veya sekonder direnç şeklinde ortaya çıkabilir (133). Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log<sub>10</sub> azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç varlığını gösterir. Sürekli ilaç alımı esnasında en düşük HBV DNA düzeyinden en az 1 log<sub>10</sub> artış olması sekonder direnç veya virolojik kırılma olarak tanımlanır. Kronik HBV infeksiyonunun komplikasyonlarını ve ilaç direncinin önlenmesi için antivirallere karşı direnç ve tedavi başarısızlığının erken tanınması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda virolojik cevabın ayrıntılı takibi gerekmektedir. Primer tedavi başarısızlığını dışlamak için 12 hafta sonra ve viral replikasyonun yeterli baskılandığını saptamak için 24. haftada HBV DNA düzeyi saptanmalıdır. 24. Haftada tedavi yanıtı tam, parsiyel veya yetersiz virolojik cevap olarak sınıflandırılabilir. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması durumudur. Parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olmasıdır. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır.

Biz de bu kriterleri göz önüne alarak çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almış veya almamış, KC nakli olmuş 43 hastayı aldık. Bu hastalarda entecavir tedavisi altında retrospektif olarak preoperatif ve postoperatif 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve 24. ayda ki HBV DNA sonuçlarını değerlendirdik.

Tedavi öncesi çalışmaya alınan 43 hastanın nakil öncesi 10' unda HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında nakil öncesi pozitif olan HBV DNA düzeylerinin 10 hastanın 9 unda en az 1 log 10 azalma olduğu (1 hastanın takibinin olmadığı), 8 hastanın preopertaif değerlerinin olmadığı bu hastaların takiplerinde 7 sinin HBV DNA sının ölçülebilir düzeyde olmadığı, 1 hastanın takiplerinin olmadığı gözlemlendi. 6. ayında 43



hastanın 42 sinde (% 97,6 ) tam virolojik cevap olduğu saptandı. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Entekavir ve lamivudin'in karşılaştırıldığı, 9 literatürün seçildiği bir metaanalizde, 48 hafta sonunda, entekavirin HBV DNA'yı lamivudine göre daha iyi baskıladığı bulunmuştur. HBV DNA negatifleşme oranı, entekavir grubunda %76.6, lamivudin grubunda % 53.6 olarak saptanmıştır (p<0.001). Benzer şekilde, ALT normalizasyon oranları entekavir monoterapi grubunda daha yüksek bulunmuştur (% 80.4 & % 68.3, p<0.001). Tedavi süresince en sık görülen yan etkiler; nazofarenjit, ALT'de artma, üst solunum yolu enfeksiyonu, halsizlik, üst karın ağrısı ve diyare olarak bulunmuş ve vaka grupları ile kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (147).

Colunno R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nükleozid naif hastalarda 5. yılda entekavir direncinin %1.2 iken lamivudin dirençli hastalarda entekavir direnci 1. yılda %6, 2. yılda %15, 3. yılda %35, 4. yılda ise %43 olarak bulmuşlardır (148).

Oral antiviral başlanan hastalarda tedavi süresi uzadıkça direnç olasılığı artmaktadır. Antiviral direnç; lamivudin kullananlarda 5. yılda % 70, adefovir alanlarda % 29 oranında görülürken 2 yıllık telbivudin kullanımı sonrası %22 vakada ilaca direnç gelişmektedir. Dört yıllık entekavir tedavisi sonrası direnç oranı %1,2 iken günümüzde tenofovire karşı direnç bildirilmemiştir (133,135).

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda (HBeAg +, HBeAg – ve sirozlu hastalar), entekavirin 2. yıl sonuçlarına bakıldığında, HBV DNA saptanamaz düzeyde (< 20 IU/ml) oranı; 43 hastanın 42 sinde (% 97,6 ), ALT normalizasyon oranı; 43 hastanın 31 inde , %72 sinde (ALT: K < 34 U/L, E < 45 U/L), bulundu.. 9 hastanın 2. yıl takibi yoktu. Çalışmalarda entekavir ile elde edilen ALT normalleşmesi, tenofovire göre 1. yılda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Buna benzer bir durum, Woo ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen meta-analizinde de görülmekte olup, ALT normalleşme oranı entekavir grubunda biraz daha yüksektir (149).

Entekavir tedavilerinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında; Lampertico ve arkadaşlarının, naive kronik hepatit B'li hastalarda, entekavir monoterapisinin (0.5

mg/gün) verilerine bakıldığında, HBeAg (+) hastalarda saptanamaz HBV DNA düzeyleri; 6-12-24-36 ve 42. aylarda sırasıyla; % 41, % 66, %88, % 89, % 90, HBeAg (-) hastalarda ise 6-12-24-36 ve 48. aylarda sırasıyla % 74, % 90, %96, %97 ve % 98 bulunmuştur. Hastaların % 1'i (3/387) primer cevapsız, % 12'si (48/390) kısmi virolojik yanıtı ve % 4'ünde (14/400) virolojik breakthrough saptanmıştır. Tüm hastalarda ALT normalizasyonu; 0-6-12-24-36 ve 48. aylarda sırasıyla % 16, % 69, % 81, % 86, % 89 ve % 88 bulunmuştur. Ciddi bir yan etki görülmemiş ve hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmesine gereksinim olmamıştır. HBeAg serokonversiyonu, 48. ayda % 56 saptanmıştır. 19 hastada (%5), 48. ve 96. haftalarda HBV DNA (+) saptanması nedeniyle tenofovir kurtarma tedavisi verilmiştir. HBeAg (+) hastalardan 12'sinde (% 21), HBsAg kaybı görülmüştür (150).

Pol ve Lampertico, KHB tedavisinde, 1. basamak olarak entekavir tedavisi verilmiş olan hastaların gerçek hayat çalışmalarını gözden geçirmişlerdir. Entekavir monoterapisi verilmiş olan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, median takip süresi 52 hafta, 190 hastanın değerlendirildiği Oriente çalışmasında; HBV DNA (-) oranı: % 83, ALT normalleşmesi: % 82, HBeAg serokonversiyonu: %21 ve HBsAg kaybı: % 1 bulunmuştur.

VIRGIL çalışmasında; entekavir tedavisi alan 243 KHB hasta, median 19 ay takip edilmiş, HBV DNA (-) oranı: % 86, ALT normalizasyonu: % 74, HBeAg serokonversiyonu % 15 ve HBsAg kaybı % 1 saptanmıştır. Arjantin kohort'unda; 69 hasta, median 110 hafta izlenmiş, HBV DNA (-) oranı: % 88, ALT normalleşmesi: % 98, HBeAg serokonversiyonu: % 44 ve HBsAg kaybı % 10 bulunmuştur.

King's college kohort'unda; 154 hasta, median 28 ay takip edilmiş, HBV DNA (-) oranı: % 76, HBeAg serokonversiyonu % 8 ve HBsAg kaybı % 1 saptanmıştır. 418 hastanın, median 42 ay takip edildiği İtalyan Kohort'unda; HBV DNA (-) oranı: % 99, ALT normalleşmesi: % 88, HBeAg serokonversiyonu: % 56 ve HBsAg kaybı % 21 bulunmuştur.

Hong Kong kohort'unda ise; 222 hasta, median 3 yıl izlenmiş, HBV DNA (-) oranı: %96, ALT normalizasyonu: % 90, HBeAg serokonversiyonu: % 53 ve HBsAg kaybı: % 0.5 saptanmıştır (151).

Pan ve arkadaşlarının, entekavire suboptimal yanıtı olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, suboptimal yanıt oranını %3 (14/482) bulmuşlardır. 4

hastada prekor ve/veya bazal kor promotor mutasyonu bulunmuş ancak hiçbir hastada genotipik direnç saptanmamıştır. Entekavir ile ortalama 64.5 hafta tedavi gören bu hastalarda, ortalama HBV DNA: 3.69 log<sub>10</sub> kopya/ml iken tenofovir tedavisine geçilmiştir. 14 hastanın tamamında 30. haftada HBV DNA'nın saptanamaz seviyede olduğu ve hepsinde ALT normalizasyonun sağlandığı bildirilmiştir (152).

Kore'de yapılan prospektif bir çalışmada, entekavir 0.5 mg/gün verilen 70 dekompanze sirozlu ve 144 kompanze KHB'li hasta karşılaştırılmıştır. HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalizasyonu, HBeAg serokonversiyonu ve HBeAg kaybında fark saptanmamıştır. Oniki ay üzerinde tedavi alan 55 dekompanze sirozlu hastanın, %49'unda Child skorunda > 2 puan düşme saptanmış ve hastaların % 66'sında class A durumuna erişilmiştir (153).

Almanya'dan bildirilen bir çalışmada, HBV'e bağlı KC sirozlu 16 hastanın 5'inde, entekavir tedavisi başlandıktan sonra 4-240. günler arasında laktik asidoz geliştiği bildirilmiştir. Hastaların hepsinin de başlangıç MELD skoru  $\geq 22$  bulunmuş ve bu nedenle MELD skorunun  $\geq 22$  olmasının laktik asidoz açısından ön görücü olabileceği önerilmiştir (154).

Metodlardaki sınırlamalara rağmen HBV nüksünü önlemede ve HBV ile ilgili mortaliteyi azaltmada, transplantasyon zamanındaki HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak; kombinasyon profilaksisi sadece antiviral veya sadece HBIG tedavisine göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur (155). Merkezimizde de rutin olarak antiviral ile HBIG kombine edilerek profilaksi uygulanmaktadır. Nakil öncesi HBV DNA kopya sayısı, profilaktik olarak uygulanacak olan HBIG dozunu belirlemektedir. Optimal HBIG protokolü henüz tarif edilmemiştir. KC nakli sonrası HBIG'nin dozunu ve süresini belirleme ve HBIG'nin durdurulup durdurulmayacağına kararını vermekle ilgili olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Günümüzde yapılan çalışmalar bazı noktalara ışık tutmuştur:

1.HBV nüks riski HBIG' nin kesilmesinden sonra zaman içinde giderek artabilir

2.Bazı hastalarda HBsAg'nin sebat etmesi HBV HDV koenfeksiyonu gibi durumlarda oldukça kötü sonuçlar doğurabilir. HBs Ag'si tamamen negatifleşmiş. HBV nedeniyle nakil yapılan hastaların bir kısmında HBV DNA serum, karaciğer veya

periferik kan mononükleer hücrelerinde nakil sonrası 10 yıl süre ile bulunabilir. Bu gizli rezervuarlar HBV reinfeksiyonu için potansiyel kaynak oluşturlar (156).

Nükleozid analogları keşfedilinceye kadar HBV rekürrensini önlemede HBIG en etkili seçenektir. HBIG monoterapisi ile overal rekürrens oranları %15-50 arasında bildirilmiştir. Günümüzde HBV profilaksisinde antiviral ajanlarla HBIG kombinasyonu gold standart olmuştur (157). HBIG ve entecavir ile yapılan kombine profilakside 2 ajan birbirine sinerjik etkide bulunmakta ve kombine uygulamada daha düşük doz ve daha kısa süreli HBIG ihtiyacı duyulmaktadır. .

Klasik uygulama; uzun dönem nükleozid analogu ile beraber başlangıçta yüksek doz akabinde düşük doz HBIG uygulamaları ile yüksek antiHBs antikor düzeylerinin oluşturulabilmesi ile HBV nüksünün maliyet etkin olarak önlenmesidir. Bu protokol ile sağlanan başarıya rağmen, nüks profilaksisinde daha etkin ve ucuz tedavi alternatif arayışları devam etmektedir. Bunlardan en önemlisi karaciğer nakli sonrası HBIG tedavinin bir süre sonra kesilip yerine HBV aşılama ile devam edildiğinde nüksün %82 oranında engellenebildiğinin ortaya konduğu Sancez-Fueyo ve ark. yaptığı çalışmada ortaya konmuştur. Önerilen çift doz aşılamanın, nakilden 6 ay sonra antiHBs antikor titresi 10mIU/ml'nin üzerinde olacak şekilde 3 siklus halinde yapılmasıdır.

Reinfeksiyon veya viral rezistansı izlemek için karaciğer nakli alıcılarında nakil sonrası dönemde HBs Ag, HBV DNA mutlaka periyodik aralıklarla kontrol edilmelidir (157). Bu çalışmada rutin kontroller sırasında nakil sonrası dönemde bütün hastalara aylık kontrollerde, antikor düzeyi 100 mIU/ml üzerinde tutulacak şekilde HBIG tedavisi entecavir tedavisine kombine olarak, yaşam boyu uygulandı.

Çalışmamızın, retrospektif olması ve bu nedenle veri kayıplarının olması kısıtlılıklarından biriydi. Ancak poliklinik kontrollerini ve verilerini yansıtması nedeniyle güncel hayata daha uygundu.

Sonuç olarak, ALT normalleşmesi; 3-6-12-24- aylarda, HBV DNA negatifleşmesi 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı idi.

Bizim çalışmamızda 24 ay süre ile 43 hasta retrospektif olarak tarandı. ALT normalizasyonu %72 olarak değerlendirildi. %97,6 HBV DNA seviyesi ölçülemeyecek düzeye geldi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hepatit B ye bağı karaciğer nakli olan hastalarda, tedavi nakil sonrası HBIG ve nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır. Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV-DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır.

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2009 ile 2016 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış kronik hepatit B ye bağı karaciğer nakli olan 43 hastada, nükleozid analogu olan Entecavir ile tedavi etkinliğinin incelenmesidir.

Bu kriterleri göz önüne alarak çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almış veya almamış, karaciğer nakli olmuş 43 hastayı aldık. Bu hastalarda HBIG ve Entecavir tedavisi altında retrospektif olarak preop ve postop 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. Ay ve 24. ayda ki HBV DNA, ALT, AST, AFP, WBC, PLT sonuçlarını değerlendirdik.

Tedavi öncesi çalışmaya alınan 43 hastanın nakil öncesi 10 unda HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında nakil öncesi pozitif olan HBV DNA düzeylerinin 10 hastanın 9 unda en az 1 log 10 azalma olduğu (1 hastanın takibinin olmadığı), 8 hastanın preop değerlerinin olmadığı bu hastaların takiplerinde 7 sinin HBV DNA sınır ölçülebilir düzeyde olmadığı, 1 hastanın takiplerinin olmadığı gözlemlendi. 6. ayında 43 hastanın 42 sinde (% 97,6 ) tam virolojik cevap olduğu saptandı. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızda tüm gruplarda (HBeAg +, HBeAg – ve sirozlu hastalar), entekavirin 2. yıl sonuçlarına bakıldığında, HBV DNA saptanamaz düzeyde (< 20 IU/ml) oranı; 43 hastanın 42 sinde (% 97,6 ), ALT normalizasyon oranı; 43 hastanın 31 inde , %72 sinde ( ALT: Kadınlarda < 34 U/L, Erkeklerde < 45 U/L), bulundu.. 9 hastanın 2. yıl takibi yoktu.

Entecavir alan hastaların preoperatif ve postoperatif, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay AST, AFP, HBV DNA, PLT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark sağlanmıştır.(p < 0.05).

Sonuç olarak KHB nedeni ile karaciğer nakli olan entecavir ve HBIG tedavisi alan hastalarda tedavi etkili olup direnç araştırılması gerektirecek reenfeksiyon saptanmamıştır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. Lancet 2003;2089-94
2. Gish R.G. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009;14-9.
3. Kim W, Benson J.T, Hindman A, et al. Decline in need for liver transplantation for end stage liver disease secondary to hepatitis B in the US. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2007;12.
4. Beşışık F., Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları, Viral Hepatit 2007;196.
5. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S. Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000;195-212.
6. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L. et al. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y.Sağlıker, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;1721
7. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2003;129-34.
8. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Ed: Tabak F, Balık İ., Tekeli E. Viral Hepatit, 2007; 96-107.
9. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G., Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996;641-700.
10. Kıyan M. Hepatit B virüsü. In: Tekeli E., Balık İ. Viral Hepatit İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002; 69-105.
11. Gül, H.C. Kronik hepatit B' li olgularda interferon- alfa + lamuvidin kombine tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, GATA Askeri Tıp Fakültesi, Ankara 1999.
12. Tabak F. Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi. Yucel A. Tabak F Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği 1998; 21-30
13. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör). Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997;175-206
14. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. J Viral Hepatit 1999;6-15.

15. Alkan GN, Balcı İ. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998;56-8.
16. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994;1458-78.
17. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013;27-70.
18. Kao JH, WuNH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;998-1002.
19. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;1425-30.
20. Erhardt A., Blondin D., Hauck K., et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;1009-13.
21. Janssen HL, 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;123-9
22. Chieochansin T., Chutinimitkul S., Payungporn S et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR based methods. *Tohoku J Exp Med* 2006;67-78.
23. Akarca U. S. Hepatit B virüs mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti*. Erisim: 22 Aralık 2008.
24. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A: The hepatitis B virus. *Nature*:1985;317-485.
25. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis b virus. *Seminars in liver disease*, 2004.
26. Locarnini S., Mc. Millan J., Bartholomeusz A: The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis* 2003.
27. Li J., Buckwold ve Hon MW et al. Mecanism of suppression of hepatitis B virus precore RNA transcription by a frequent double mutation. *J virol* .
28. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus: large scale analysis using a new genotyping metod. *J Infect Dis* 997.



29. Bertoletti A., Sette A., Chisari FV, et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonist for antiviral cytotoxic T cells. *Nature* 1994;369-407
30. Naoumov NV, Thomas MG, Mason AL, et al. Genomic variations in the hepatitis B core gene: A possible factor influencing response to interferon alfa treatment. *Gastroenterology*, 1995.
31. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;751-7.
32. Leblebicioğlu H., Eroğlu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004;537-41.
33. Tozun N, Ozdogan O.C, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*, 2010.
34. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 6. Ed., Washington DC: ASM Press; 1995;1035-44.
35. Korkutan İ. Kronik hepatit B'li çocuklarda interlökin-1 beta, tümör nekrozis faktör-alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana 2006.
36. Moradpour D., Wands JR. Understanding Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 1092-3.
37. Bodur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. In: Kılıçturgay K, (Ed.) *Viral Hepatit 1994*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 1994; 15-37.
38. Yenen OŞ: Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds) *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd. Şti. 1996;641-700
39. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi (Bir meta analiz) Kılıçturgay K.(Ed.). *Viral Hepatit 98*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. Ankara 1998;1-40
40. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ, (Ed.). *Viral Hepatit 2003*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003;121-34.
41. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). *Viral Hepatit 94*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994;91-101.
42. Kanra G. Cengiz AB. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1998; 19(6): 610-19.

43. Saveci E. Gebelerde hepatit B seroprevalansı. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2006
44. Van Damme P. Cramm M. Van Der Auwera JC, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, 1995; 27-9.
45. Değertekin H. Tuzcu A. Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;411-2.
46. Hsu Y. Chien RN. Yeh CT. et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;1522-27.
47. Fattovich G. Pantalena M. Zagni I. et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 2886-95.
48. Park BK. Park YN. Ahn SH et al. Long –term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 383-8.
49. Liaw YF. Farrell G. Sung JJ et al. Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *J Hepatology*. 2005.
50. Chen CJ. Yang HI, Su J et al. Reveal HBV Study Group Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006; 295:65-73.
51. Chen G. Lin w, Sheen F. et al. WT. Morbidity from HSK and chronic Liver disease in prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1797-803.
52. Donato F. Boffetta P. Puoti M. Meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int Cancer* 1988;347-54.
53. Donato F. Tagger A. Chiesa R et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma: A case-control study in Italy. *Hepatology* 1997;579.
54. Huo TI. Wu JC. Hwang SJ et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in lonitudinale study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;687-93.
55. Fujita N. Sugimoto R. Ma N et al. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral hepat*. 2008; 498-507
56. Gordon A. Mclean CA. Pederson JS. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol*. 2005;38-44.

57. Tsochatzis E. Papatheodoridis GV, Manesis EK et al. Archimandritis AJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liv Dis* 2007;936-42.
58. Brunetto MR, Oliveri F. Coco B. et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 263-70
59. LiawYF. Tai DI. ChuCM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988;493-6.
60. Yu MW. Hsu FC. Sheen IS et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol*. 1997;1039-47.
61. Fattovich G. Stroffolini T. Zargani I. Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;35-50.
62. Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int* 2003;63-69
63. Donato F. Gelatti U. Limina RM., Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006;3756-70.
64. Ikeda K. Saitoh S. Suzuki Y et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 827-35.
65. Iloeje UH. Yang HI. Su J. et al. Risk Evaluation of viral load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-in HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;678-86.
66. Yu MW. Chang HC. LiawYF et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;1159-64.
67. Ming L. Thorgeirsson SS. Gail MH et al. Dominant rol of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in qidong, China. *Hepatology* 2002; 1214-20.

68. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphism in the promotor region of angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepato*. 2006;1488-91.
69. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002; 168-74.
70. Bilgiç A., Özacar T. Hepatit B Virusu. Edt; Topçu AW, Söyletir G., Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı*. Nobel Tıp Kitapevleri 2002;1350-70.
71. Birengel S. Tekeli E. Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Edt; Köksal İ, Leblebicioğlu H. *Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar kitabı*. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007;11-21.
72. Seeger C. Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000;51-68
73. Özkan H. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Fazlar ve HBsAg Kuantifikasyonunun Önemi. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013;295-9.
74. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;507-39.
75. Kantarçeken B. Kronik Hepatit B-Doğal Seyir. Edt; Tabak F, Balık İ. *Viral Hepatit 2009 kitabı*. Viral hepatitle savaşımlar derneği 2009;3-22.
76. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virüs infection. *International journal of Medical Sciences* 2005;36-40.
77. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virüs. *J Gastroenterol*. 2009;1693-9.
78. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2007; 79-90.
79. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K: The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? *Gastroenterology*. 2007;1031-5.
80. Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, Chrysanthos N, Georgiou A, Kâfiri G. et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. *Gut*. 2008;500-6.

81. Özsan M. HBV infeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. In Viral Hepatit 2007;124-34.
82. Demirturk N. Aktepe OC., Aykin N. Orhan S. Cevik F. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages. Hepatogastroenterology. 2007;903-5.
83. Elizabeth MB. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. Hepatology 2000; 31: 1.
84. Ishak K. Baptista A. Bianchi L. Callea F., De Groote J. Gudat F. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;696-9.
85. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ihsak KG, Scheuer PJ, Antony PP. Patology of the liver, 4th.ed. London, Churchill Livinstone; 2002;313-63.
86. Ferrel LD, Greeberg MS. Special stains can distiguish hepatic necrosis withregenerative nodules from cirrhosis, Liver Int 2007;681- 6.
87. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000;241- 6.
88. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflamation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007;598- 607.
89. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. Modern Pathology 2007;3- 14.
90. Baptista A. Bianchi L. De Groote J. et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. Histopathology. 1988;569-79.
91. Hadziyannis S., Gerber MA, Vissoulis C., et al. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. Arch Pathol. 1973;327-30.
92. Alonso-Marti C. Moreno A. Barat A. et al. Co-existence of hepatocyte groundglass inclusions from several causes. Histopathology. 1990;304-7.
93. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activity in asemptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;431-5.
94. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment. J Hepatol 1991;372-4.
95. Bedossa P. Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 1996;289-93

96. Aydın K. HBeAg negatif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblecioğlu H (ed'ler) .Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Bilimsel Tıp Yayınevi 1. Baskı, Ankara 2007;71- 79.
97. Colle I, Adler M., Brenard R. et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;389-407
98. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227–42. 98. Akarca U, Balık İ, Örmeci N, ve ark. III. Viral hepatitin tanı ve tedavi rehberi. Ankara; Aralık 2011
99. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi 2011.
100. Sümbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F., Balık İ., Tekeli E (ed).Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara, 2005;182-98.
101. O'Brien C, Moonka D. Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. *Viral*
102. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J. et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;562-8.
103. Tassopoulos NC., Volpes R, Pastore G. et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigenegative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;889-96.
104. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T., et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNApositive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatology* 2000;300-6.
105. Lau DT, Khokhar MF, Doo E et al. Longterm therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;828-34.
106. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol* 2000;398-402.
107. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;818-26.

108. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;432-8.
109. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;751-7.
110. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;628-33.
111. Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;507-39
112. Chang TT, Lai CL, Chien RN et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;1276-82.
113. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;785-91.
114. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med* 2007;2576-88.
115. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;486-95.
116. Özdemir GM. Naif kronik hepatit B hastalarında lamivudin tedavisinin altıncı ayında HBV DNA sonuçlarının değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Malatya 2011.
117. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;49-56.
118. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D. et al. Peginterferon alfa-2a (40 kD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;298-305.

119. Lee KS, Lim SG, Chuang WL, et al. 2006. Safety, tolerability and antiviral activity of pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: 48-week analysis of a phase 2 study. *J Hepatol.* 274.
120. S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006;184-203.
121. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;3498-507.
122. Moreno, R. and M. Berenguer, Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*, 2006;77-85.
123. Roberts, M.S. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl*, 2004; 886-97.
124. Starzl, T.E., Liver transplantation. *Gastroenterology*, 1997;288-91.
125. Verdonk, R.C., Liver transplantation: an update. *Neth J Med*, 2007;372-80.
126. Freeman, R.B., Jr., The model for end-stage liver disease comes of age. *Clin Liver Dis*, 2007; 249-63.
127. Murray, K.F. and R.L. Carithers, Jr., AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 2005;1407-32.
128. Kamath, P.S., et al., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001;464-70.
129. Salerno, F., et al., MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 2002;494-500.
130. Cholongitas, E., et al., A systematic review of the performance of the model for endstage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006; 1049-61.
131. Cholongitas, E., et al., Systematic review: The model for end-stage liver disease-should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005;1079-89.
132. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008;135- 41.



133. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASDL Practice Guidelines. *Hepatology* 2007;507-39.
134. Yalçın K. Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı. Türkiye’de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu Kitabı – Karaciğer Araştırmaları Derneği.2005;52-66.
135. Ting-Hui H, et al. *J Formos Med Assoc* 2006;869.
136. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;1610-4.
137. Yuen MF, Wong DKH, Fung J, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;1192-9.
138. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;6573.
139. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;678-86.
140. Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;1521-31.
141. Yuen MF, Seto WK, Chow DHF, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 2007;1295-303.
142. Bartholomeusz A, Locarnini S. Hepatitis B Virus Mutations Associated With Antiviral Therapy. *Journal of Medical Virology*, 2006;52–5.
143. Aye TT, Uchida T, Becker SO, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core genes sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1994;1281- 7.
144. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
145. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 125-9.
146. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000;195-212.
147. Liu A.N, Zhang L.Z, Cheng J, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Afr. J. Biotechnol.*8131-6.

148. Colonna R, Dose R, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside naive and lamivudine refractory patients (Abstract). *J Hepatol* 2007;294.
149. 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-analysis. *Gastroenterology* 2010;1218-29.
150. Lampertico P, Viganò M, Soffredini R, et al. Entecavir monotherapy in 418 nucleoside naive patients with chronic hepatitis from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *AASLD 2011, Poster* (1).
151. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;377-86.
152. Pan CQ, Hu KQ, Yu AS, et al. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response to entecavir. *J Viral Hepatol* 2012 Mar;213-9.
153. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;176-82.
154. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 2001-6
155. Dickson R. C, Terrault N. A, Ishitani M et al. Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. *Liver transplantation* 2006; 124-33.
156. Smedile A, Casey J. L, Cote P. J, et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998; 1723-9.
157. Roche B, & Samuel D, Liver transplantation in delta virus infection. In *Seminars in liver disease* 2012; 245-55
158. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003; 3-25.
159. Gish R.G. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;14-9.

160. Kim W, Benson J.T, Hindman A, et al. Decline in need for liver transplantation for end stage liver disease secondary to hepatitis B in the US. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2007;12.

