TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HBE ANTİJEN NEGATİF KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Yusuf BOZKUŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HBE ANTİJEN NEGATİF KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Yusuf BOZKUŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Kısım:.....
Dosya No:.....**Sayı:**.....
Konu:.....
.....

Ankara
/ /

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"HBE Antijen Negatif Kronik Hepatit B'li Hastalarda Uzun Süreli Doğal Seyir:Antiviral Tedavinin Etkinliği" başlıklı, Dr.Yusuf Bozkuş'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 23 / 03 / 2009

Prof.Dr.Necati ÖRMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Gülay KINIKLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Ramazan İDİLMAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Özden olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Çalışma sürecinde, akademik duruşuyla bana bilimselliği hatırlatan, tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan İdilman'a,

Karaciğer Polikliniği'nin özverili elemanları Leyla Ağbulut ve Filiz Güzel'e teşekkür ederim

Dr. Yusuf BOZKUŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... vı

TABLOLAR DİZİNİ ..... vıı

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Viroloji 4

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları 7

2.3. HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri 9

2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu 10

2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu 10

2.3.2.1. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B 11

2.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunun Komplikasyonları ve Hasta Prognozu 13

2.3.3.1. Kronik HBV Enfeksiyonu ve Siroz 14

2.3.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu ve HSK 14

2.3.4. KHB Tedavisi 15

2.3.4.1. Antiviral Direnç 16

2.3.4.2. Lamivudin (Zeffix®, Epivir®) 17

2.3.4.3. HBeAg Negatif KHB Tedavisinde Kullanılan Ajanlarla ile İlgili Taranan Literatürden Özet Veriler 20

3. HASTALAR VE YÖNTEM 21
3.1. Hastalar 21
3.1.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri 21
3.1.2. Araştırmaya dahil olmama kriterleri 21
3.2. Yöntem 22
3.2.1. Veri Toplama 22
3.2.2. Biyokimyasal testler ve HBVDNA ölçümü 23
3.2.3. Görüntüleme Yöntemleri 23
3.3. Tanımlar 23
3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler 24
4. BULGULAR 25
4.1 Hasta Özellikleri 25
4.2. Tedaviye yanıt 27
4.3. Lamivudin direnci 31
4.4. Klinik seyir 32
5. TARTIŞMA 34
6. ÖZET 41
7. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) 43
8. KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBV	:	Hepatit B Virüsü
KHB	:	Kronik hepatit B
HSK	:	Hepatosellüler kanser
HBeAg	:	Hepatit B e (zarf) antijeni
HBsAg	:	Hepatit B s (yüzey) antijeni
antiHBe	:	Hepatit B e antijenine karşı antikor
antiHBs	:	Hepatit B s antijenine karşı antikor
antiHBc	:	Hepatit B c (kor) antijenine karşı antikor
IFN	:	İnterferon
HCV	:	Hepatit C virüsü
HDV	:	Hepatit D virüsü
HIV	:	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALP	:	Alkalen fosfataz
GGT	:	Gama glutamil transferaz
PTZ	:	Protrombin zamanı
aPTT	:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
NA	:	Nükleozid analogları
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

2.1. HBV'nin temel yapısı 4

2.2. HBV enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı.....8

2.3. Kronik hepatit B fazları.....11

2.4. Antiviral dirençli HBV mutant oluştuktan sonra serum HBVDNA ve ALT düzeylerinde seri eğişiklikler 17

4.1. Taranan tüm hastaların özet verileri.....26

4.2. Lamivudin tedavisi kesildikten sonra yıllara göre kümülatif nüks oranları 28

4.3. Ortalama 50.4 ay takip süresince lamivudin tedavisine yanıt.....29

4.4. Lamivudin tedavisi altında DNA negatifleşme oranları 30

4.5. Lamivudin tedavisi altında aylara göre ALT normalleşme (≤37 IU/mL) Oranları 31

4.6. Yıllara göre kümülatif YMDD mutasyon oranları.....31

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

2.1. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.....8

2.2. HBeAg negatif hastalarda 48 haftalık tedavi yanıtları.....20

4.1. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuar verileri.....26

4.2. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuar verileri.....27

4.3.. Ortalama 50.4 ay takip sonunda lamivudin tedavisine yanıt 29

4.4. YMDD mutasyon tipleri ve oranları 32

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) ile enfeksiyon global bir sağlık sorunu olup, dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi bu virüsle enfektedir. Bunların 360 milyonu kronik hepatit B (KHB) hastası olup, her yıl 52.000 kişi akut B hepatit, 470.000 kişi ise HBV'ye bağlı siroz veya karaciğer kanseri nedeni ile ölmektedir. Primer karaciğer kanserleri ise en sık görülen kanserler arasında 6. sırada olup, primer karaciğer kanserlerinin %50'si KHB enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Hastalığın doğal seyrine bakıldığında, perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmektedir. Erişkinlerde ise durum daha farklı olup, %95'inde doğal bağışıklık görülürken, yaklaşık %5'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. KHB'lerin bir kısmında inaktif taşıyıcılık durumu gelişebilir. Kronik hepatit B hastalarında yıllık siroz gelişme insidansı %2-10 arasındadır. Siroz gelişen hastaların her yıl %4'ünde dekompanzasyon, %2-8'nde ise hepatosellüler kanser (HSK) gelişmektedir ve %3'ü kaybedilmektedir.

KHB enfeksiyonunun; (1) immün tolerans, (2) HBeAg (Hepatit B virüs e antijeni) pozitif kronik hepatit (immün aktif), (3) inaktif HBsAg (Hepatit B virüs s antijeni) taşıyıcılığı (düşük replikatif veya non-replikatif) veya (4) HBeAg negatif kronik hepatit fazları vardır. İmmün tolerans fazda serumda HBsAg ve HBeAg saptanabilir. Serum HBVDNA düzeyi yüksektir. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir. İmmün aktif fazda ise serum HBVDNA düzeyi düşer, serum aminotransferaz düzeyleri yükselir. Bu fazda semptomlar ortaya çıkabilir ve aminotransferazlarda dalgalanmalar görülebilir. Bazı hastalarda bu alevlenmeler, HBeAg serokonversiyonu yani HBeAg'nin kaybolup antiHBe'nin ortaya çıkması durumu ile sonuçlanır. Düşük replikatif veya non-replikatif faz ise HBeAg serokonversiyonunu takip eder. Düşük serum HBVDNA düzeyleri mevcuttur. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir. HBV replikasyonu devam etmekle birlikte konak immün yanıtı ile birlikte çok düşük düzeylere kadar baskılanır. Bu duruma aynı zamanda inaktif taşıyıcılık durumu da denir. Bu fazı HBsAg'nin kaybolup

antiHBs'nin oluşması yani HBV enfeksiyonunun rezolüsyonu izleyebilir. İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit gelişebilir. Bu faz HBeAg negatif kronik hepatit fazıdır. HBeAg varlığı veya yokluğunun hastalığın doğal seyrini ve anti-viral tedaviye yanıtı etkilediği ileri sürülmektedir.

HBeAg negatif KHB enfeksiyonunun ülkemizde ve diğer Akdeniz ülkelerinde prevalansı yüksektir. Hastaların ortalama yaşı 36-45 olup, HBeAg pozitif KHB hastalarından daha ileri yaşta görülmektedir. Erkeklerde daha sıktır. HBeAg negatif KHB enfeksiyonunda HBsAg pozitif, antiHBc pozitif, HBeAg negatif ve serum HBVDNA düzeyleri ise saptanabilir düzeydedir. Serum aminotransferaz düzeyleri yüksek olup hepatik nekro-inflamasyon mevcuttur. Bu tipte HBeAg üretemeyen HBV varyantları ile enfeksiyon söz konusudur. Bu varyantların çoğunluğu pre-core ya da core mutasyonu geçirmiş olup, bu durum HBeAg translasyonunu önlemektedir. HBVDNA düzeyleri, HBeAg pozitif KHB enfeksiyonuna göre daha düşük düzeyde olmaya eğilimlidir. HBeAg negatif hastalarda klinik tablo üç farklı şekilde tariflenmiştir. 1) Serum aminotransferaz düzeylerinde arada normalleşmelerin olduğu tekrarlayan ataklar 2) Arada serum aminotransferaz yüksekliğinin devam ettiği, tekrarlayan ataklar ve 3) Devamlı serum aminotransferaz yüksekliği ile seyredenler. HBeAg negatif KHB hastalığı progresif olup karaciğer sirozu ve HSK görülme riski bulunmaktadır.

HBV, aşısı olmasına rağmen tam eradike edilememiş bir virüstür. İdeal anti-viral ajan henüz bulunmamaktadır. Bazı yeni anti-viral ajanlar değerlendirme aşamasındadır. Tedavide amaç kalıcı viral süpresyon ile birlikte biyokimyasal düzelme ve karaciğer histolojisinde iyileşmenin sağlanmasıdır. HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve antiHBs serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür.

Kronik HBV enfeksiyonu için ülkemizde onaylı anti-viral ajanlar olarak interferon (IFN), lamivudin, adefovir dipivoxil, entekavir, tenofovir disoproksil bulunmaktadır. IFN bir immün-modulatör protein olup HBV enfeksiyonu tedavisinde için ilk onay alan ilaçtır. Uzun süreli bir tedavi gerektirmeyip tedavinin belli bir süreyi kapsaması ve ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı iken yan etki profili ve

düşük kalıcı remisyon oranları bu ilacın kullanımı için dezavantaj oluşturmaktadır. Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin viral replikasyonu önleyerek viral çoğalmayı baskılayan oral kullanımlı anti-viral ajanlardır. Bu ilaçlar iyi tolere edilir ve yan etki profilleri hemen hemen plaseboya benzerdir. Tedaviye zamanla direnç gelişimi, bu ilaçların önemli dezavantajlarıdır. Ayrıca HBeAg negatif KHB hastalarının bu oral anti-viraller ile tedavi süresini saptamak zor olup uzun süreli tedavi verilmesi önerilmektedir.

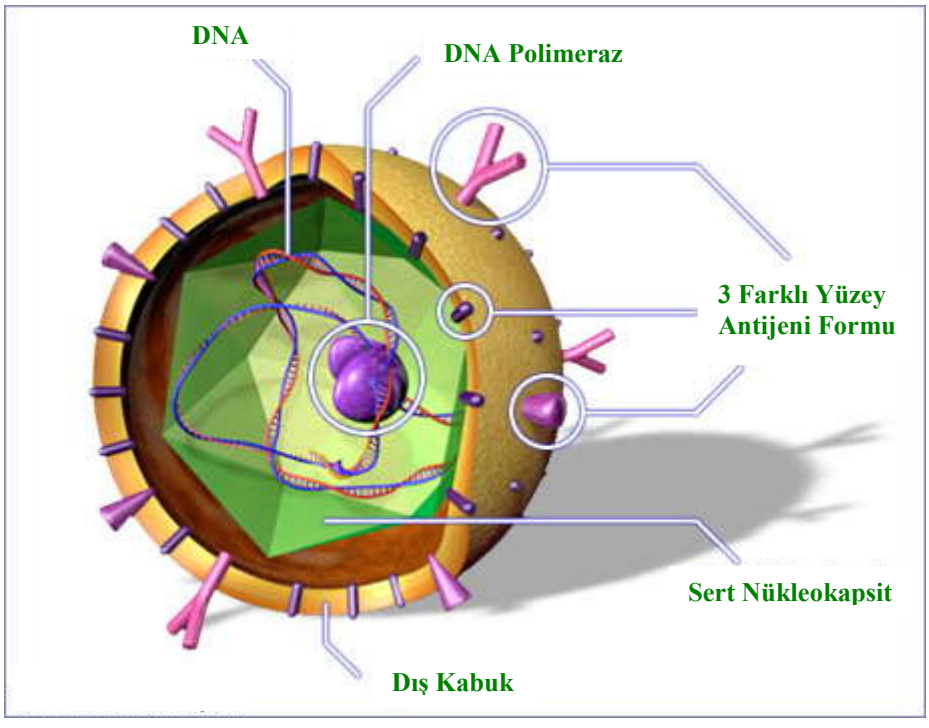
Sonuç olarak, HBV enfeksiyonu ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olup, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Konağın immün yanıtı, hastalık seyrini etkilemektedir. HBV mutantları hastalığın doğal seyrini ve anti-viral tedaviye cevabı öngörmede önemlidir. Günümüze kadar elde edilen bilgilere rağmen HBeAg negatif KHB'nin doğal seyri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle özellikle HBeAg negatif KHB'li hastaya yaklaşımda ve tedavi seçiminde henüz kabul edilmiş ortak bir yol mevcut değildir. Tedavide seçilecek ajan ve tedavi süresi halen tartışmalıdır. Hastalığın coğrafi bölgelere göre farklılık gösteriyor olması, özellikle mutant tiplerin belli coğrafik dağılımları izlemesi, bölgelere göre doğal seyirde farklılıkların ortaya konmasını ve tedaviye yanıtların belirlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla HBeAg negatif KHB'li hastaların değerlendirildiği çok hasta katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, HBeAg negatif KHB olgularını retrospektif olarak ve çalışmaya başladıktan sonra alınan olguları prospektif olarak değerlendirerek, KHB'de mortalite ve morbidite oranlarının ortaya konması, uygulanan anti-viral tedavinin (lamivudin) hastalık seyrine ve hasta yaşam süresi üzerine etkinliğini saptamak amacı ile planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viroloji

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel bir DNA genomu içeren ikozohedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur[1] (Şekil 2.1). Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeni ile bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. Kanda en fazla küresel şekilde yüzey antijeni (HBsAg) tespit edilir.[2]



Şekil 2.1. HBV'nin temel yapısı

HBV antijenik yapı bakımından en zengin virüstür. HBVDNA yaklaşık olarak 3200 nükleotid uzunluğundadır.[3] HBV'de genetik bilgi uzun sarmal üzerinde kodlanmıştır ve S, C, X ve P diye isimlendirilen 4 protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir.[2]

HBV'nin viral genomunun uzun olan negatif zinciri üzerinden replikasyon yapan HBV cccDNA'sı, hepatosit nükleusunda çoğalmaya başlar. cccDNA'nın uzun bir yarı ömrü vardır ve burada hem mRNA üzerinden protein sentezi, hem de pregenomik RNA üzerinden nükleokapsid oluşumu sağlanır. RNA'nın reverse transkripsiyonu aracılığı ile replikasyon yapmasından dolayı çeşitli mutasyonlara maruz kalmaktadır ki bu da yaklaşık olarak $2x10^4$ baz/bölge/sene'dir. Bu mutasyon oranı diğer DNA virüslerinden 100 kat daha fazladır.[5] Bu mutasyonlar; prekor/kor mutasyonları: G1896A (stop kodon), A1762 ve G1764A (promotor) mutasyonları olarak bilinir ve HBeAg proteinin ekspresyonunu engellerler. Zarf mutasyonları: "a" determinantında görülür, aşılamada antiHBs oluşamaz. Polimeraz mutasyonları: HBV polimeraz geninin C domaininin YMDD motif mutasyonları (M204V/I/S) ve M202I, M204I nokta mutasyonları; B domaininin L180M, V173L, A181V, S184G, I169T nokta mutasyonları; D domaininin N236T nokta mutasyonu ve E domaininin M250V nokta mutasyonu, çeşitli antiviral ilaçlara karşı oluşan nükleotid farklılıklarıdır. Bu mutasyonlarla ilaca karşı direnç gelişir.[5] Ancak YMDD motif mutasyonları sadece ilaca bağlı olarak oluşmazlar, ilaç tedavisi almamış hastalarda da spontan gelişebilmektedirler.[6]

Okomato ve arkadaşları[7] tarafından, 1988 yılında HBV'nin tüm genomunun dizisi belirlenip, genomlar arasında en az %8 veya daha fazla farklılık gösterenler ayrı ayrı gruplandırılarak A'dan D'ye 4 genotip tanımlanmıştır. O günden günümüzde HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A'dan H'ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi bulunmaktadır.[8-10] Genotiplerin coğrafi dağılımları şöyledir: Genotip A, Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika'da; Genotip B, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya'da; Genotip C, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya'da; Genotip D, Akdeniz Bölgesi (Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan'da; Genotip E, Afrika'da; Genotip F,

Amerikan Yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya'da; Genotip G, A.B.D., Fransa'da, Genotip H, Orta Amerika'da görülür.[2]

Prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar Asya ve Avrupa toplumlarındaki HBeAg negatif KHB'lilerde %50-80 arasında bildirilmektedir. Bunlar sıklıkla D genotipinde gözlenirken A genotipinde oldukça seyrek olarak bulunmaktadır, çünkü D genotipindeki nükleotid dizileri mutasyonlara uygunluk göstermektedir.[11] Tüm dünyada kronik hepatit B enfeksiyonunun büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görüldüğü için en sık görülen genotipler genotip B ve genotip C'dir.

Son yıllarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunda olduğu gibi genotipler ile hastalığın klinik seyri arasında bir takım ilişkiler tanımlanmıştır.[12,13] Ayrıca karışık genotip ile enfekte hastalarda (hem A hem C genotipinin birlikte bulunması gibi), replikasyon fenotipinde farklılıklar görülmekte ve tek genotip ile enfekte hastalara göre klinik seyir daha ağır olmaktadır.[13] Yine değişik coğrafik bölgelerdeki genotiplerle oluşan farklı klinik seyirler bildirilmektedir. Örneğin; HBeAg negatif kronik hepatit B virüsü ile enfekte hastalarla yapılan çalışmada, genotip C'nin genotip B'ye göre daha ciddi histolojiye sebep olduğu, kor promotor ve prekor stop kodon mutasyonlarının bununla bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.[14] Genotip B'de prekor, genotip C'de ise kor promotor mutasyonlarının baskın olduğu saptanmıştır. Genotip B ve C'yi karşılaştıran çalışmalarda genotip B'nin C'ye göre daha genç yaşta ve daha fazla spontan HBeAg serokonversiyonuna uğradığı, daha az aktif karaciğer hastalığına yol açtığı ve siroza daha yavaş ilerlediği gösterilmiştir.[15,16,77] Ayrıca genotip B ile enfekte hastalarda daha az hepatit atağı olduğu, HBeAg serokonversiyonu sonrası daha fazla kalıcı yanıt oranı olduğu, daha az sıklıkla ve daha geç HSK geliştiği gösterilmiştir. Ancak yine de bazı çalışmalarda genotipler arasında fark saptanmamıştır.[17] Bu nedenle veriler, hastaların takibinde genotip tayini yapılmasını gerektirecek kadar güçlü değildir.[48,49,73-75]

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonu, önemli bir küresel sağlık problemi olup, tüm dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Bunlardan 400 milyonu kronik olarak enfekte olup tahminen yıllık 1 milyon kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir.[18]

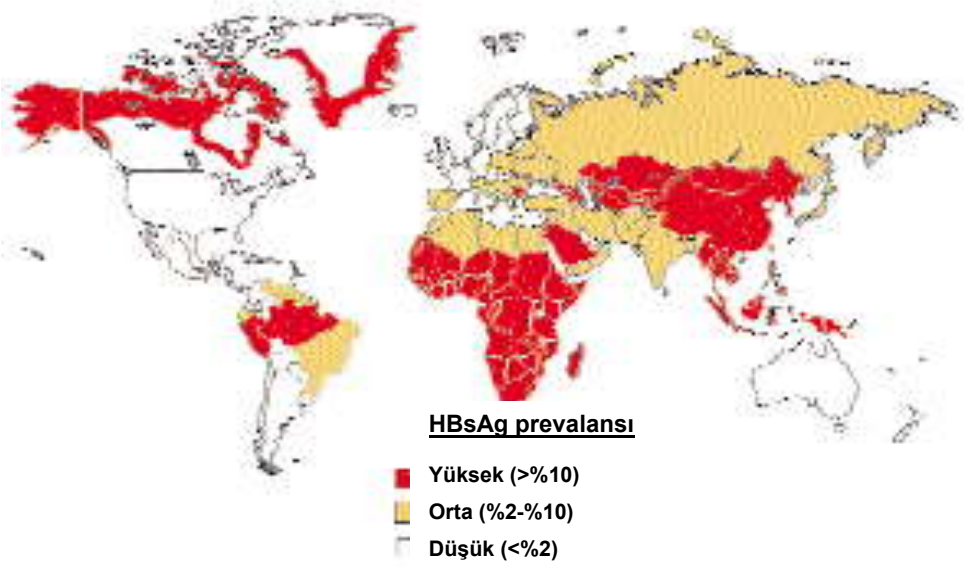
HBV, akut ve kronik hepatitin önemli nedenidir. HBV'nin endemik olduğu Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Dünya'da 400 milyona yakın HBV taşıyıcısı bulunmaktadır.

Esas bulaşma yolu perkütandır. Ayrıca seksüel yolla da bulaşabilir. Anneden çocuğa geçiş (vertikal), aile veya topluluk içi geçiş (horizontal) diğer önemli bulaş yollardır (Tablo 2.2). Ancak %40 vakada belli bir bulaş yolu bulunmamaktadır.

HBV endemisi dünyada 3 ayrı bölgeye ayrılır (Şekil 2.2). HBsAg sıklığının %2'den az olduğu "düşük endemi" bölgeleri: Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'dır. Bunlarda enfeksiyon erişkin yaşta alınır, bulaş cinsel yolladır ve riskli gruplar: uyuşturucu alışkanlığı olanlar, homo ve heteroseksüellerdir. "Orta endemi" bölgeleri: Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Ortadoğu ve Japonya'dır. HBsAg sıklığı %2-10 arasındadır. Bulaş, daha çok çocukluk ve yeni doğan çağlarındadır. Riskli gruplar HBsAg pozitif ailelerin çocukları ve yeni doğanlardır. Temel bulaşım yolu horizontaldir. "Yüksek endemi" bölgeleri: Afrika, Güneydoğu ve Uzakdoğu Asya ile Pasifik adalarıdır. HBsAg sıklığı %10'dan daha fazladır. Temel bulaşım yolu vertikal daha sonra horizontaldir. Riskli gruplar ise yeni doğanlardır.[2]

Tablo 2.1. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.

1) Perkütan (parenteral) bulaşma - Çoğul transfüzyon yapılan hastalar - Hemodiyaliz hastaları - Damar içi uyuşturucu bağımlıları ve dövme (tatuaj) yaptıranlar - Sağlık personeli
2) Cinsel temasla bulaşma - Erkek eşcinseller ve çok partnerli heteroseksüeller - HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
3) Vertikal bulaşma - HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri
4) Horizontal bulaşma - Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum - Mental özürlüler



Şekil 2.2. HBV enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı

Türkiye'de HBV epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucuna göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği vardır; antiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Bu sonuçlar

ülkemizde HBV seropozitifliğinin %50'lere yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum Türkiye'de halkın yarısının HBV ile temas ettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde HBV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir.[2]

ABD'de 1980'lerin ortalarından sonra yeni edinilen HBV enfeksiyonunda tedricen bir azalma olduğu gözlenmiş,[18-20] bu durum gebe kadınların taranması, infantların ve adölesanların aşılanması ve genel olarak güvenli enjeksiyon uygulamalarının başlaması gibi genel sağlık önlemlerine bağlanmıştır.[21]

2.3. HBV Enfeksiyonun Doğal Seyri

Pek çok inaktif HBV taşıyıcısı, devamlı intrahepatik virüs replikasyonuna rağmen minimal karaciğer hasarı ile birlikte asemptomatiktir. Bu durum HBV'nin direk olarak hepatositlere sitotoksik olmadığını gösterir.[22,23] Hepatosellüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile ayarlanır.[24-26] Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir.[27-29] Ancak neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV'ye maruziyet durumunda minimal akut karaciğer hasarı oluşur, fakat kronik enfeksiyon oranı oldukça yüksektir (%90 civarı).

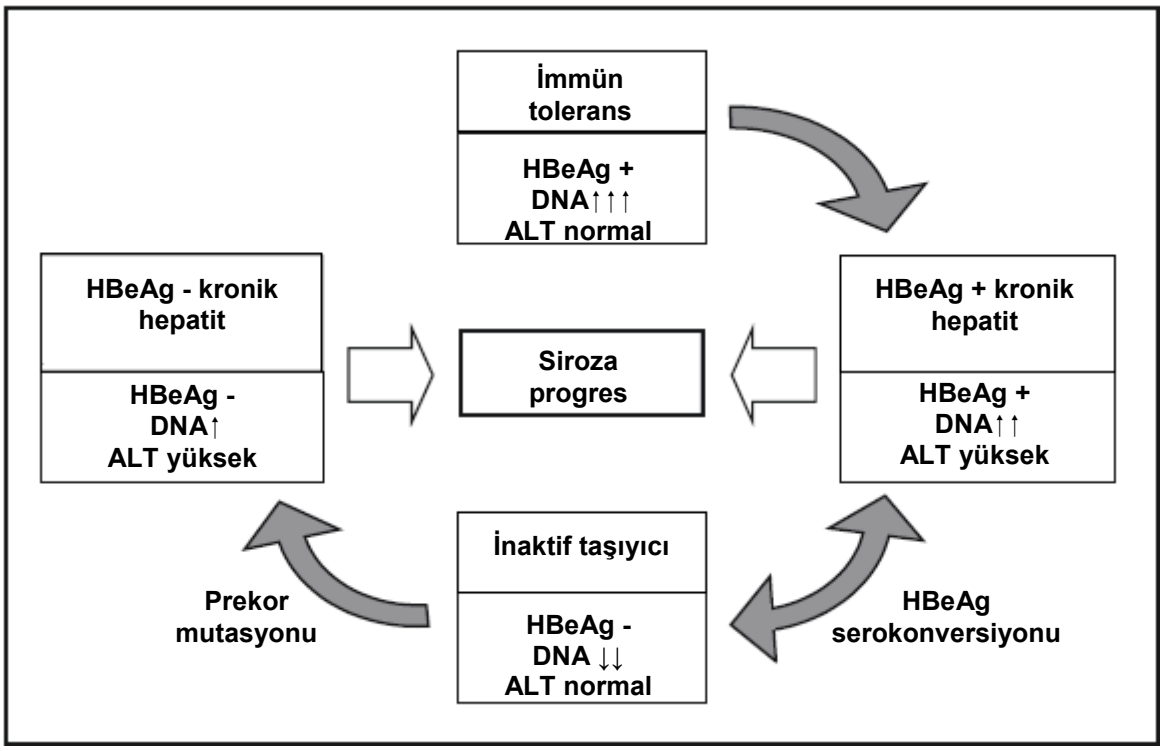
Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra virüsün tamamen temizlendiği düşünülmekteydi. Ancak HBVDNA düzeyini ölçen duyarlı tekniklerin bulunmasından sonra, hastalarda viral antijenlerin kaybolup, antikorların ve spesifik sitotoksik T lenfositlerin oluşmasına rağmen, akut enfeksiyonun iyileşmesinden 10 yıl sonrasına kadar sıklıkla serumda veya karaciğerde eser düzeyde HBV genomu olduğu tespit edilmiştir.[30-33] Bu durum akut enfeksiyondan sonra tam eradikasyonun nadir olduğunu göstermektedir. Yayınlanan bazı raporlarda akut enfeksiyonu geçirdikten ve serolojik iyileşme olduktan sonra kanser kemoterapisi veya nakil için immünsüpresif tedavi verilen hastalarda viral replikasyonda reaktivasyon görülmesi, bu durumu doğrulamaktadır.[34,35]

2.3.1. Akut HBV Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunda, 4-10 haftalık bir inkübasyon periyodu sonrasında HBsAg saptanabilir düzeylere ulaşır. Bunu kısa bir süre sonra hepatit B kor antijenine karşı antikor oluşumu takip eder. Bu antikor erken evrede IgM isotopu ağırlıklıdır.[36] HBVDNA düzeyleri genelde çok yüksektir ve 200 milyon IU/mL ve 200 milyar IU/mL arasında değişir (10^9 kopya/ml - 10^{12} kopya/ml).[37] Sirkülasyonda HBeAg, akut enfeksiyonda pek çok hastada saptanabilir ve bu hastalar enfeksiyonu kolaylıkla bulaştırabilirler.[38,39] Aminotransferaz düzeyleri, viral enfeksiyon iyice yerleşene kadar yükselmez, çünkü virüsle enfekte hepatositlere karşı oluşan spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtı için zamana ihtiyaç vardır. Enfekte yetişkinlerin yaklaşık %30-%50'sinde 6 haftadan 6 aya kadar sürebilen inkübasyon periyodu sonrası hastalık ikter ile ortaya çıkabilir.[40] Akut enfeksiyonun sonuçları hastanın yaşına ve enfeksiyon sırasındaki hastanın immün yanıt yeteneğine bağlıdır.[40-43] Örneğin immün yanıtı tam olmayan neonatal bebeklerin ve infantların %90'ında kronikleşme görülürken, immünitesi sağlam olan erişkinlerin yalnızca %1-%5'inde kronikleşme görülür. Bu oran 1-5 yaş arası çocuklarda yaklaşık %30 civarında olup kronikleşme riski orta düzeydedir.[40-43] Akut HBV enfeksiyonu müdehale veya antiviral tedavi gerekmeden kendiliğinden iyileşir. Hastaların %0,1- %0,5'inde fulminan hepatit gelişebilir.[44]

2.3.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonunun; (1) immün tolerans, (2) HBeAg pozitif kronik hepatit, (3) inaktif HBsAg taşıyıcılığı veya (4) HBeAg negatif kronik hepatit fazları vardır (Şekil 2.3.2.).[76]



Şekil 2.3. Kronik hepatit B fazları. Beyaz oklar fazlar arasındaki histopatolojik değişiklikleri göstermekte, gri oklar ise serolojik değişiklikleri göstermektedir. (↑=düşük artış, ↑↑=orta artış, ↑↑↑= yüksek artış, ↓↓ = orta düşüş) (Mayo Clin Proc. 2007;82(8):967-975'den modifiye edilmiştir)

Kronik HBV enfeksiyonunun, yalnızca HBeAg negatif kronik hepatit fazından bahsedilecektir.

2.3.2.1. Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit gelişebilir.[52-54] Bu taşıyıcılardan bazıları HBV genomunun kor ve prekor promotor bölgelerindeki mutasyondan dolayı HBeAg eksprese edemeyen HBV varyantlarından biri ile enfektedir.[55-59] Pek çok hasta değişik süredeki inaktif HBV taşıyıcılığından sonra bu faza ilerlerken, bazı hastalarda direk HBeAg pozitif kronik hepatit fazından sonra HBeAg negatif kronik hepatit fazı gelişir.[51]

Bu faz HBeAg negatifliği, antiHBe antikor pozitifliği, HBVDNA'nın saptanabilir düzeyde olması, serum ALT düzeylerinin yükselmesi ve karaciğerde devamlı nekroinflamasyonun histolojik bulguları ile karakterizedir.[60] HBeAg pozitif kronik hepatit B hastaları ile karşılaştırıldığında, HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları genellikle daha yaşlıdır, daha düşük HBVDNA düzeyleri görülür ve karaciğer histolojisi daha ileri evrededir.[45] Hastalığın gidişatı dalgalı bir seyir gösterir. Bu dalgalı seyri gösteren bir çalışmada 164 antiHBe antikoru olan hasta, ortalama 21 ay süreyle takip edilmiş.[61] En az bir defa alevlenme gösteren 105 hastanın (%64), %70'inde hastalık aralarda ALT normalleşmelerinin olduğu tekrarlayan alevlenmeler şeklinde seyretmiş. Bu dalgalı seyir nedeniyle bu hastaları inaktif taşıyıcılardan ayırmak için, seri ALT düzeyi (HBVDNA düzeyleri ile birlikte veya değil) test edilmelidir.[62]

İlk yapılan çalışmalarda HBeAg negatif hepatit B virüslerinde, HBV genomunun prekor bölgesinde 1896. pozisyonda yer alan guanin, adenin yer değiştirmesi sonucu, HBeAg proteininin ilk sekansında translasyonel bir stop kodon oluşumuna yol açarak protein sentezinin inhibisyonuna yol açan bir mutasyon ortaya konmuştur.[116-118] Daha sonra yapılan çalışmalarda HBeAg defektif virüse neden olan başka mutasyonlar tanımlanmıştır.[119,120] İki büyük mutasyon grubu tanımlanmış olup bunlar; HBeAg sekresyonunu, transkripsiyonel seviyede ayarlayan temel kor promotor bölge mutasyonları ve HBeAg üretimini translasyonel seviyede bloke eden prekor bölge mutasyonlarıdır.[119,120] HBV genotiplerinin coğrafik dağılımı, 1896 stop kodonunun dünyadaki dağılımını etkilemektedir.[122] Kuzey Avrupa ve Birleşik Devletlerde HBeAg negatiflik oranı %10-40 iken Asya ve Güney Avrupa'da %30-80 olup HBeAg negatif hastaların dağılımı coğrafik bölgelere göre değişir.[119-122]

HBeAg negatif KHB'nin doğal seyri henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Bazı hastalarda hastalık, klinik olarak fark edilmeden sessiz olarak ilerler. Bu hastalarda serum HBVDNA düzeyleri enzim yüksekliğinden önce geçici olarak yükselebilir.[60] Genel olarak HBeAg negatif KHB potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir kronik karaciğer hastalığı formudur.[63,64] Bu hastaların çoğu HBeAg pozitif KHB fazından geçtiği için hastaların çoğunda belli düzeyde hepatik fibrozis zaten vardır. Kronik HBV enfeksiyon tanısı sırasında yapılan karaciğer histolojisi çalışmalarında,

hastaların %50'sinde orta veya ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis saptanırken, %25-40'ında siroz saptanmıştır.[61,64-67] Spontan HBsAg klirensi nadir olup yıllık insidansı %0,5 - %1 arasındadır.[67]

HBeAg negatif HBV'nin sebep olduğu hastalık genellikle 3-4 dekat boyunca asemptomatik seyreder ve ortalama 45 yaş civarında histolojik siroz evresine ulaşır.[61] Sonrasında 10 yıl içinde hastaların %25'inda son dönem komplikasyonlar gelişir. Hepatit B alevlenmeleri hastalık progresyonunu hızlandırır.[61] HBeAg negatif KHB'nin biyokimyasal ve virolojik seyirleri aralıklı viremi ve ALT yükselmelerinden devamlı viremi ve ALT yükselmelerine kadar değişiklik gösterebilir. Genel olarak 3 majör seyir vardır:[119,61] (1) Aralarda virolojik ve biyokimyasal remisyon dönemlerinin olduğu rekküren hepatit B atakları, (2) Hiç remisyonun olmadığı KHB, (3) Akut atakların gözlendiği ve hiç remisyonun olmadığı KHB. Sık ve bazen geç sonlanan remisyon dönemli hastalık seyri daha çok görülürken, HBeAg negatif KHB'nin spontan iyileşmesi nadirdir.[61,68,71,119,122]

KHB çoğunlukla asemptomatik bir hastalık olup hastaların > %90'ında rutin kan testleri ile tanı konulur. Sık ve dikkatli takiplerin yapıldığı çalışmalarda, hastaların >%50sinde viremide ve ALT düzeylerinde majör dalgalanmalar saptanmıştır.[61] HBVDNA düzeylerinin, hibridizasyon yönteminin duyarlılık sınırı altına düşmesi, hastaların %90'ında yılda bir kez gerçekleşirken, hastaların %60'ında yılda 6 veya daha fazla kez gerçekleşmiş.[61] Benzer şekilde hastaların %65'inde ALT düzeylerinde alevlenmeler görülmüş, %70'inde ise alevlenmeler arasında ALT düzeyleri normale dönmüş. Tüm bu sonuçlara göre tek bir ölçümün ya da bazal ölçümün hastalık progresyonunu göstermede faydalı olmayacağı, aralıklı ALT ve HBVDNA düzeylerinin bakılması gerektiği anlaşılmaktadır.[123]

2.3.3. Kronik HBV Enfeksiyonunun Komplikasyonları ve Hasta Prognozu

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanze siroz, hepatik dekompanzasyon ve HSK görülebilir.

2.3.3.1. Kronik HBV Enfeksiyonu ve Siroz

HBeAg pozitif KHB hastalarında yıllık siroz insidansı %2-5 arasında seyrederken, HBeAg negatif KHB hastalarında bu oran %8-10'lara kadar ulaşabilmektedir.[50,68-70] HBV enfeksiyonu doğal seyrinde en geç faz olan HBeAg negatif KHB hastalarında sirozun daha sık görülüyor olmasının temel nedeni, bu hastaların daha ileri yaşlı ve daha ileri karaciğer hastalığına sahip olmalarıdır.[68,70] Ayrıca hepatit B aktivitesinin uzun dönem remisyonda olması HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha az görülür.

HBeAg durumuna ek olarak, HBV genotipinin ve yüksek HBV replikasyonunun da HBV enfeksiyonu doğal seyrini etkilediği gösterilmiştir.[46-49,51,72-75] Bir popülasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan 3582 Tayvanlı hasta 11 yıl tedavisiz izlenmiş.[72] Sirozun kümülatif insidansının, artmış HBVDNA düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir (<300 kopya/ml olanlarda %4.5; $\geq 10^6$ kopya/ml olanlarda %36,2). Multivariate regresyon modelinde HBVDNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Anormal ALT düzeyleri, erkek cinsiyet ve ileri yaş, artmış siroz riski ile beraberdir. Bu çalışmadaki hastaların çoğu orta yaşlı (ortalama 45 yaş), HBeAg negatif (%85) ve normal ALT düzeyi olan (%94) hastalarmış. Siroza progresyonda etkili diğer risk faktörleri genotip[77], alkol alımı[78] ve birlikte hepatit C, hepatit D veya HIV ile enfekte olması sayılabilir.[79,80]

2.3.3.2. Kronik HBV Enfeksiyonu ve HSK

HBV'nin artık kanıtlanmış bir karsinojen olduğu bilinmektedir. Hepatit B enfeksiyonu olan bir bireyde, olmayana göre HSK riski 100 kat artmıştır.[81] HSK için tek ve en önemli risk faktörü siroz olmasıdır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HSK oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir.[47,51,83]

Yapılan çalışmalarda HSK gelişiminde belirleyici olan diğer faktörler ise HBeAg pozitifliği ve yüksek HBVDNA düzeyleridir ($\geq 10^6$ kopya/ml için HR, 6.1; %95 CI, 2.9-12.7; $\geq 10^5$-$<10^6$ kopya/ml için HR,6.6; %95 CI, 3.3-13.1; $\geq 10^4$-$<10^5$ kopya/ml için HR,2.3; %95 CI, 1.1-4.9).[82] Bu sonuçlar daha önceki sonuçları destekler nitelikte olup Tayvan'dan yapılan çalışmada 30-65 yaş arası 11.893 erkek, en fazla 8,5 yıla kadar takip edilmiş.[84] HSK riski, hem HBsAg hem de HBeAg pozitif olanlarda daha fazla bulunmuştur, bunu HBsAg pozitif olup HBeAg negatif olanlar izlemiştir.[84] Yüksek HBVDNA düzeyleri de HBsAg pozitif olup HBeAg negatif olanlarda HSK gelişimi için bir risk faktörü olarak saptamıştır.[84-86] HBVDNA düzeyi 13 pg/ml'den yüksek olan hastalar ile HBVDNA'nın saptanamaz düzeyde olduğu hastalar karşılaştırıldığında, HSK riskinin ilk grupta 6 kat daha fazla olduğu görülmüş.[84] Ancak unutulmamalıdır ki, siroz ve HSK için risk faktörleri aynıdır, bunlar; yüksek HBVDNA düzeyleri, HBeAg pozitifliği, ileri yaş ve erkek cinsiyettir. Siroz zaten önemli bir HSK risk faktörüdür. Sonuç olarak siroz oluşumunda önemli faktör olan artmış viral replikasyonun (HBeAg ve HBVDNA) direk etki ile HSK oluşumuna katkıda bulunduğunu saptamak ve söylemek zordur.

Diğer çalışmalarda bulunan HSK için saptanan risk faktörleri: ALT yüksekliği, uzun süreli enfeksiyon, HCV ile ko-enfeksiyon[87] veya HDV ile ko-enfeksiyon, ailede HSK hikayesi olması,[88] aşırı alkol alımı,[78,89] sigara içilmesi,[90] HBV genotip C (vs genotip B)[83,86] ve kor promotor mutasyonlarıdır.[91,92] HBV enfeksiyonunun erken çocukluk döneminden beri olmasından dolayı Asya ve Afrika ırkında, beyaz ırka göre HSK riski çok daha fazladır.

2.3.4. KHB Tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinin amaçları, kalıcı viral replikasyonun süpresyonu ve karaciğer hastalığının iyileştirilmesidir. En büyük hedef siroz oluşumunu, karaciğer yetmezliğini ve HSK'yı önlemektir.[4] Tedaviye yanıtta bakılan parametreler ALT'nin normalleşmesi, serum HBVDNA düzeylerinde düşüş, antiHBe oluşsun veya oluşmasın HBeAg'nin kaybı ve karaciğer histolojisinde iyileşmedir. KHB

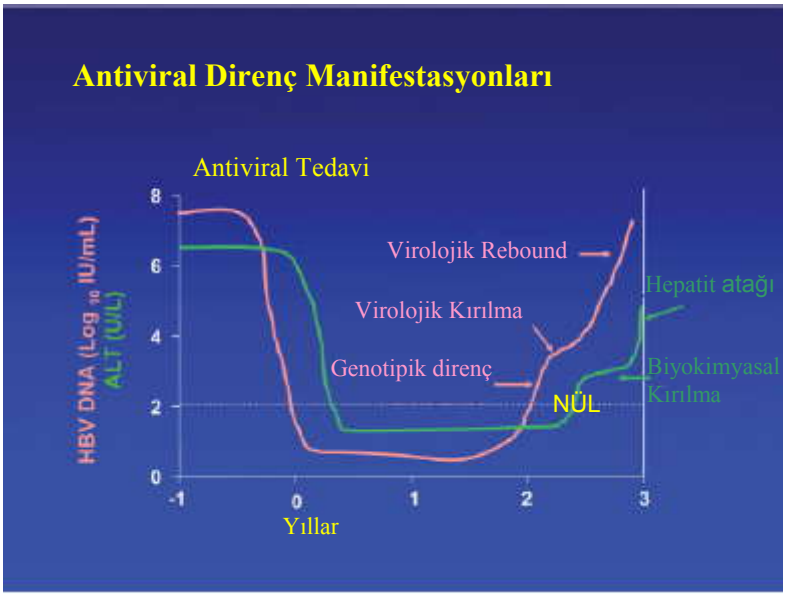
tedavisine yanıt; biyokimyasal yanıt (BY), virolojik yanıt (VY) ve histolojik yanıt (HY) olarak kategorize edilebilir.[4]

Mevcut durumda KHB tedavisinde kullanılan 6 tane tedavi ajanı mevcuttur. Bunlar: interferon (IFN) ve nükleozid analogları (NA) olan lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovirdir (Tablo 2.3.4.3). [4] IFN tedavisinde tanımlanmış sürelerde tedavi verilirken, NA ile tedavi spesifik sonlanım noktaları elde edilene kadar sürdürülmektedir. HBeAg pozitif kişilerde, HBeAg serokonversiyonundan sonra tedavi kesildiğinde mevcut tedavilerle %50-%90 kalıcı viral süpresyon elde edilebilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise PCR tekniği ile bakılan HBVDNA bir yıldan uzun süre saptanamaz düzeyde bulunsa da relapslar sıktır ve tedaviyi kesme kriteri belirsizdir.[4]

2.3.4.1. Antiviral Direnç

Uzun süreli NA tedavisi ile karşılaşılan en önemli sorun antiviral direnç mutasyonlarıdır. Tedavi öncesi serum HBVDNA düzeyleri, viral süpresyon hızı, tedavi süresi, daha önce NA tedavisi almış olması gibi durumlar direnç oranını etkilemektedir.[93] Genotipik direnç insidansı, dirençli mutantı saptamak için kullanılan yöntemin duyarlılığı ve test edilen hasta popülasyonu ile değişebilir.

Hiç NA kullanmayan hastalarda en fazla direnç oranı lamivudinde, en az direnç ise entekavirde görülmektedir.[4] Antiviral direncin ilk ortaya çıkma şekli virolojik kırılma (breakthrough) olup, tedavi devam ederken ve virolojik yanıt alınmışken, serum HBVDNA düzeyinde >1 log10 IU/ml (10 kat) artış olması durumudur (Şekil 2.3.4.1.).[4]



Şekil 2.4. Antiviral dirençli HBV mutantı oluştuktan sonra serum HBVDNA ve ALT düzeylerinde seri değişiklikler (AASLD 2007 Kılavuzundan modifiye edilmiştir).

Yapılan klinik çalışmalarda virolojik kırılmanın %30'dan fazlasının tedaviye uyum bozukluğu ile ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu nedenle genetik direnç araştırmadan önce hastanın tedaviye uyumu sorgulanmalıdır.

Antiviral direnç mutasyonlarının bir diğer potansiyel sonucu, diğer NA ile çapraz direnç olup, gelecek tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Ardışık NA monoterapisi alan hastalarda çoklu ilaç direnç mutasyonları gösterilmiştir.[94,95] Ayrıca bir kez antiviral dirençli HBV mutantları oluştuktan sonra, bunlar virüs popülasyonunda birikirler. Lamivudin kesildikten 4 yıl sonra bile lamivudin direnci olan HBV mutantları saptanmıştır.[95]

2.3.4.2. Lamivudin (Zeffix®, Epivir®)

Lamivudin 2'-3'dideoksi-3'-tiasitidin'in (-) enantiomeridir. Aktif trifosfat (3TC-TP)'ın büyüyen DNA zincirine inkorporasyonu ile virüste erken zincir terminasyonu gerçekleşmekte ve HBVDNA sentezi inhibe olmaktadır.[4]

Lamivudin monoterapisi HBV replikasyonunun süpresyonunda ve karaciğer hastalığını iyileştirmede oldukça etkili bir tedavidir. Bir yıllık lamivudin tedavisi ile HBeAg serokonversiyon oranı 16 haftalık standart IFN-α tedavisi ile benzerdir, fakat pegIFN- α tedavisinden düşüktür.[4] IFN-α tedavisine yanıtsızlarda, lamivudin tedavisine yanıt oranının, hiç tedavi almayan hastalarla aynı olduğu ve bu hastalara tekrar lamivudin ile kombine IFN verilmesinin faydasının olmadığı vurgulanmıştır.[105]

HBeAg negatif KHB hastalarında da faydalı olduğu gösterilmiştir.[97-101] Bazı çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi ile PCR ile bakılan HBVDNA negatiflik oranı %60-%70 oranında bulunmuştur.[99,100,102,103] Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların yaklaşık %90'ında relaps saptanmıştır.[98] 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.[104] 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.[106]

Lamivudin tedavisinde asıl sorun lamivudin dirençli mutasyonların ortaya çıkmasıdır. En sık görülen mutasyon YMDD mutasyonudur (rtM204V/I, rtL180M).[107,108] 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).[109] Lamivudin dirençli mutantların klinik seyri değişkendir. In vitro çalışmalarda rtM204V/I mutasyonunun HBV replikasyon hızını azalttığı fakat kompansatuvar mutasyonlarla tedavi sırasında replikasyon hızının tekrar restore edildiği gösterilmiştir.[110,115] Virolojik kırılma genellikle biyokimyasal kırılma tarafından

takip edilir. Bu durum bazı hastalarda karaciğer hastalığının akut kötüleşmesine, nadiren de hepatik dekompanzasyona yol açabilir.[111-113] Aynı zamanda lamivudin direncine bağlı gelişen hepatit ataklarını, immün aracılı mekanizmalarla HBeAg serokonversiyonu takip edebilir.[111] Hepatit atakları aynı zamanda tedavinin kesilmesinden sonra vahşi tip virüslerin hızlı ortaya çıkmasına bağlı gelişebilir.

Devamlı lamivudin tedavisi alan hastaların takiplerinde ilaç dirençli mutantların ortaya çıkması ile kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıtın zamanla azaldığı gösterilmiştir.[103-104] Viral süpresyonun durdurulabildiği durumlarda ise nekroinflamasyonun azaldığı, fibrozis skorunun düştüğü ve sirozun gerilediği gözlemlenmiştir.[114] Ancak histolojik iyileşme kırılma enfeksiyonları gelişenlerde gerilemiştir. Yapılan çalışmalarda hepatik dekompanzasyonun ve karaciğer ilişkili mortalitenin devamlı viral süpresyonu olan hastalarda daha düşük olduğu ortaya konmuştur.[104,115]

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.

Bu çalışma, HBeAg negatif KHB olgularını retrospektif olarak ve çalışmaya başladıktan sonra alınan olguları prospektif olarak değerlendirerek, KHB'de mortalite ve morbidite oranlarının ortaya konması, uygulanan anti-viral tedavinin (lamivudin) hastalık seyrine ve hasta yaşam süresi üzerine etkinliğini saptamak amacı ile planlanmıştır.

.

2.3.4.3. HBeAg Negatif KHB Tedavisinde Kullanılan Ajanlarla ile İlgili Taranan Literatürden Özet Veriler[4]

Tablo 2.2. HBeAg negatif hastalarda 48 haftalık tedavi yanıtları

	Stand. IFN-α 5MU/gün veya 10MU 2gün/hf	*PegIFN-α 180mcg/hf*	*Lamivudin 100m/gün*	*PegIFN-α 180mcg/hf + Lamivudin 100 mg/gün*	*Adefovir 10mg/gün*	*Entekavir 0,5mg/gün*	*Telbivudin 600mg/gün*
HBVDNA Kaybı*	%70	%63	%60	%87	%51	%90	%88
ALT normalleşmesi	%70	%38	%60	%49	%72	%78	%74
Histolojik iyileşme	NA	%48^	%60	%38^	%64	%70	%67
Yanıtın devamlılığı	%20	~%20	<%10	~%20	~%5	NA	NA

* Standart IFN-α veya bazı lamivudin çalışmalarında hibridizasyon veya branched chain DNA tekniği (saptanan en alt limit 20,000-200,000 IU/ml veya 5-6 log kopya/ml) ve diğer çalışmalardaki PCR tekniği (saptanan en alt limit 50 IU/ml veya 250 kopya/ml) kullanılmış

NA: mevcut değil

^ Tedavi sonrası 72. haftada alınmış biyopsiler (AASLD 2007 Kılavuzundan modifiye edilmiştir)

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniğine 1 Ocak 2001 ve 1 Ocak 2008 tarihleri arasında başvurmuş ve kronik viral hepatit tanısı almış 3531 hasta dosyası tarandı. Bu hastalardan takip süreleri 1 yıl ve üstünde olan, düzenli takipleri olan ve tek başına veya kombine lamivudin tedavisi alan 180 HBeAg negatif KHB hastası çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. 18 yaş üstü hastalar,
2. HBeAg negatif, antiHBe antikor pozitif KHB olduğu biyokimyasal, serolojik ve/veya histolojik olarak kanıtlanan hastalar ,
3. Bir yıl ve üzerinde düzenli olarak poliklinik takibinde olanlar,
4. Lamivudin tedavisi alanlar

3.1.2. Araştırmaya dahil olmama kriterleri

1. İnaktif HBsAg taşıyıcıları,
2. HBeAg pozitif olanlar,
3. Akut HBV enfeksiyonu,
4. Takip başlangıcında siroz tanısı olanlar,
5. Hepatit D süper enfeksiyonu ya da ko-enfeksionu tanısı olanlar,
6. Diğer viral hepatit enfeksiyonu ile birlikte olan olgular
7. Diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
8. Takip süresi 1 yıldan kısa olanlar,
9. Lamivudin almayan HBeAg negatif KHB'li hastalar

3.2. Yöntem

Takip süreleri 1 yıl ve üstünde olup düzenli takipleri olan 180 HBeAg negatif kronik hepatit B tanılı hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların başvurudaki ve poliklinik takip sürelerine göre 0, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84. aylardaki karaciğer hasar ve fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP, GGT, Total bilirubin, albümin, PTZ, aPTT), viral belirteçleri (HBVDNA düzeyi, YMDD mutasyonları), görüntüleme yöntemleri (karaciğer USG, dinamik karaciğer BT, karaciğer biyopsi, üst gastrointestinal sistem endoskopi) sonuçları toplanıp veri sistemine kaydedildi. Hastaların aldığı ve/veya almakta olduğu tedaviler saptandı. Hastaların yaş, cinsiyet, toplam hastalık süresi, çalışmadaki takip süreleri gibi demografik veriler ile anti-viral tedavinin biyokimyasal, serolojik bulgular üzerine etkinliği değerlendirildi. Takiplerde siroz ve HSK gelişim oranları, HBsAg serokonversiyon oranları tespit edildi.

Yüz seksen olgunun içinde, Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniğine başvurana kadar hiç NA tedavisi almayan ve bizim takibimiz sırasında başlanan toplam 84 hasta, ayrı bir grup olarak incelendi ve alt grup analizleri yapıldı. Alt grup analizi yapılan 84 hastanın epidemiyolojik verileri, mortalite ve morbidite verilerinin yanı sıra tedaviye yanıt ve yanıtsızlık oranları, direnç oranları, vizitlerdeki ALT ve HBVDNA ortalamaları, HBVDNA negatiflik oranları incelenerek tedavinin virolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliği saptandı.

3.2.1. Veri Toplama

Veri tabanına demografik özellikler (yaş, cinsiyet), önceki antiviral tedaviler, karaciğer hastalığı tanısı, tedavi başlangıcındaki ve süresince bakılmış kantitatif HBVDNA, ALT değerleri, PTZ, bilirubin ve albumin değerleri, hematokrit, trombosit ve beyaz küre sayımı, hepatobilier USG sonuçları, tomografi sonuçları, endoskopi sonuçları ve karaciğer biyopsi sonuçları kaydedildi. Bütün virolojik olaylar (virolojik yanıt tarihi, nüks tarihleri, virolojik kırılma, YMDD mutasyon gelişimi ve mutasyonların ortaya çıkma tarihleri) tedavi süresince ve takip gözlemlerinde kaydedildi.

3.2.2. Biyokimyasal testler ve HBVDNA ölçümü

Tüm hastaların serum AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, viral belirteçleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuarı'nda standart yöntemlerle 24 kanallı otomatize kimyasal analizör ile ölçüldü. Serum HBVDNA düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi süresince en az 3 ayda bir veya biyokimyasal reaktivasyon olduğunda test edildi. HBVDNA ölçümleri, hibrid capture sinyal amplifikasyon yöntemi (eşik değer: 5 pg/ml – 1.4 x 10^6 kopya/ml), HBVDNA 3.0 bDNA yöntemi (eşik değer: 2000 kopya/ml) ve real time PCR Cobas Taqman yöntemi (eşik değer: 310 kopya/ml) ile yapıldı. HBV'nin polimeraz genindeki aminoasit mutasyonları, serum HBVDNA'nın elde edilmesi ve amplifikasyonu sonrası standart sıralama tekniği ile tespit edildi.

3.2.3. Görüntüleme Yöntemleri

Hastalara 6 ayda bir ve klinik olarak gerek görüldüğünde karaciğer ve safra yollarını içeren ultrasonografi yapıldı. Gerekli durumlarda, özellikle HSK şüphesi olan hastalarda karaciğer tomografisi çekildi. Siroz tanısı alan hastalarda ve diğer klinik gereklilik durumlarında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı.

3.3. Tanımlar

HBVDNA verileri değerlendirilirken; hibridizasyon yöntemi ile bakılan pg/ml biriminden veriler hesaplanarak kopya/ml birimine çevrildi. Hem kopya/ml cinsinden negatif bulunan değerler, hem de hibridizasyon ile bakıldığında 5 pg/ml altında saptanan DNA düzeyleri negatif kabul edilerek veriler değerlendirildi. Pg/ml biriminden hibridizasyon sonuçları kopya/ml birimine çevrilirken "kopya/ml = pg/ml x 280.000" formülü kullanıldı. Virolojik yanıt, serum HBVDNA'nın negatifleşmesi; biyokimyasal yanıt, serum ALT düzeylerinin normal aralığa düşmesi; primer yanıtsızlık ise 24 haftalık tedavi sonrası serum HBVDNA düzeyinde <1 $\log_{10}$

düşüş olması olarak tanımlandı. Virolojik kırılma, tedavi altında serum HBVDNA'nın >1 log_{10} artması veya negatifken pozitif olması; virolojik relaps (nüks) ise tedavi kesildikten sonra tekrarlayan en az iki ölçümde HBVDNA düzeyinde > 1 log_{10} artış olması olarak tanımlandı. Nüks eden hastalarda lamivudin tedavisi kesildikten sonra 6 ay içinde nüks edenler erken nüks, 6 aydan sonra nüks edenler geç nüks olarak kabul edildi.[4,124]

Bu çalışma tedavi edilmiş hastaların incelendiği retrospektif bir çalışma olduğu için daha önce tanımlanmış tedavi kesilme kriterleri yoktu. Tedavinin virolojik yanıtsızlıktan dolayı kesilmesi PCR veya hibridizasyon metodu ile bakılan HBVDNA'nın tekrarlayan ölçümlerde pozitif kalmasına dayandırılmıştır. Virolojik yanıtı olanlarda ise tedavi kesilmesi hastayı takip eden doktorun stratejisine dayanmaktaydı.

Çalışmanın 84 kişilik alt grubunda, lamivudin tedavisine direnç geliştiği tarih, önceki lamivudin tedavisi kesildikten sonra nüks saptanan tarih ve lamivudin yanıtlı hastalarda polikliniğe son geliş tarihleri çalışma sonlandırma tarihi kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

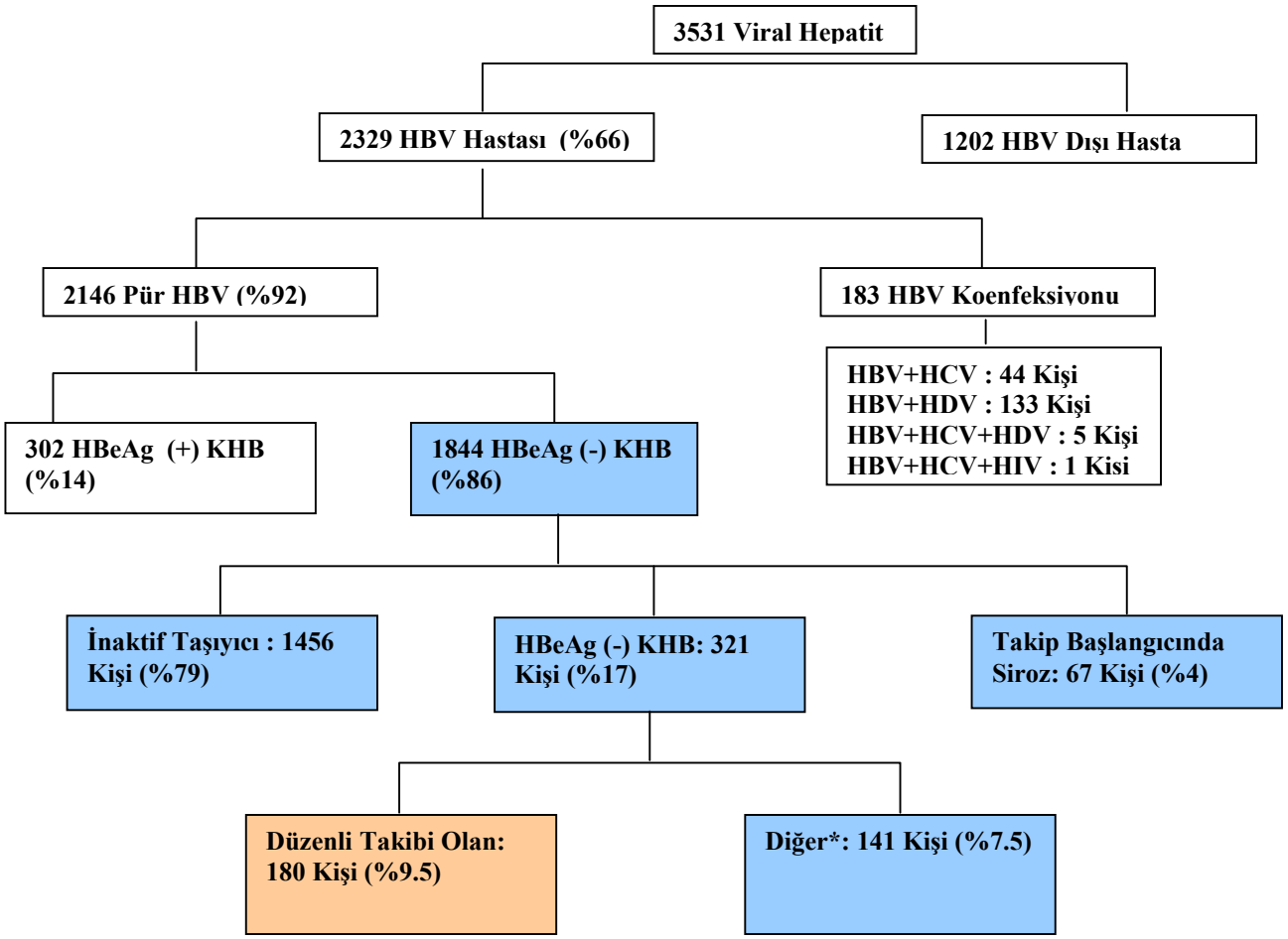
Verilerin analizi için SPSS 11,5 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. P değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hasta Özellikleri

Ocak 2001 ve Ocak 2008 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 3531 viral hepatit tanısı konulmuş hasta dosyası tarandı. Bu hastaların 2329 (%66)'u HBV enfeksiyonu, 1202 (%34)'si yalnızca HCV enfeksiyon tanısı olan hastalardı. HBV enfeksiyonu tanısı olan 2329 hastanın 2146 (% 92)'sında ko-enfeksiyon yoktu, 183 (%8) hastada ise HBV ile diğer virüslerin yaptığı ko-enfeksiyon tanıları bulunmaktaydı. Bu kombine enfeksiyonlar: HBV+HCV, 44 kişi (%24); HBV+HDV, 133 kişi (%72.7); HBV+HCV+HDV, 5 kişi (%2.7); HBV+HCV+HIV, 1 kişi (%0.6) olarak saptandı. HBV enfeksiyonu tanısı olan 2146 hastanın 302 (%14)'si HBeAg pozitif KHB tanılı, 1844 (%86)'ü ise HBeAg negatif KHB tanılı hastalardı. HBeAg negatif KHB tanısı olan 1844 hastadan, inaktif taşıyıcı tanısı olan 1456 hasta (%79), takip başlangıcında siroz tanısı olan 67 hasta (%4) ve HBeAg negatif KHB tanısı olan 321 hasta (%17) saptandı. HBeAg negatif KHB tanısı olan hastalardan 141 hastanın düzenli takibi olmadığı, 1 yıl altında takip süresi olduğu ve lamivudin almadığı belirlendi. Yüz seksen hasta ise HBeAg negatif KHB tanısı olup, tek veya kombine lamivudin tedavisi almış ve takip süreleri 1 yıl ve üstünde olan hastalardı. Mevcut 180 hastanın tamamı en az 12 aylık lamivudin tedavisini tamamlamışlardı (Şekil 4.1).

HBeAg negatif KHB tanısı olan 180 hastanın yaş ortalaması 49.2 ± 10.9 (22-76) ve E/K: %66.7 / %33.3 bulundu. Mevcut 180 HBeAg negatif KHB hastasının ortalama hastalık süreleri (HBsAg'nin ilk kez pozitif tespit edildiği zamandan bugüne kadar geçen süre) 10.1 ± 5.1 (2-29) yıl saptanırken, polikliniğimize ilk başvurudan bugüne ortalama takip süreleri 50.4 ± 21.6 (12-96) ay bulunmuştur. Lamivudin kullanan 180 hastanın toplam ortalama lamivudin kullanma süresi 39.8 ay ± 24.7 (12-125) saptandı. Çalışmayı oluşturan 180 hastanın bazal verileri tablodaki gibidir (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Taranan tüm hastaların özet verileri

* HBeAg negatif kronik hepatit B tanısı olup düzenli takiplere gelmeyen, 1 yıldan az takip süresi olan ve lamivudin almayan hastalar.

Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuar verileri

	HBeAg negatif KHB (n=180)
Yaş	49.2 ± 10.9 (22-76)
Cinsiyet (E/K)	120/60
Önceki IFN kullanımı	64 (% 35.5)
Lamivudin ile tedavi süresi(ay)	39.8 ± 24.7 (12-125)
Bazal serum ALT (N:0-37 IU/mL)	69.4 ± 57.1 (12-262)*
Bazal serum HBVDNA'sı pozitif olan hastalar	63 (%40.6)* (n=155) (<310 – 1 x 10^9 kopya/ml)

* Hastaların bir kısmı antiviral tedavi altındayken

Çalışmaya dahil edilen hastalardan NA tedavisi almamış 84 hastanın yaş ortalaması 50.9 ± 11.3 (22-76), ortalama hastalık süresi 104 ay ± 64.8 (24-348 ay), polikliniğimizde ortalama takip süresi 49.3 ay ± 19.2 (12-96 ay), E/K: %61.9 / %38.1 bulundu. Seksen dört hastanın ortalama lamivudin kullanma süresi 31.8 ± 16 (12-68) ay saptandı. Seksen dört hastadan 22'si daha önce interferon tedavisi almıştı (Tablo 4.2). İnterferon tedavisi alan hastaların ortalama interferon kulanım süreleri 5.4 ay ± 2.9 (2-12) bulundu.

Tablo 4.2. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuar verileri

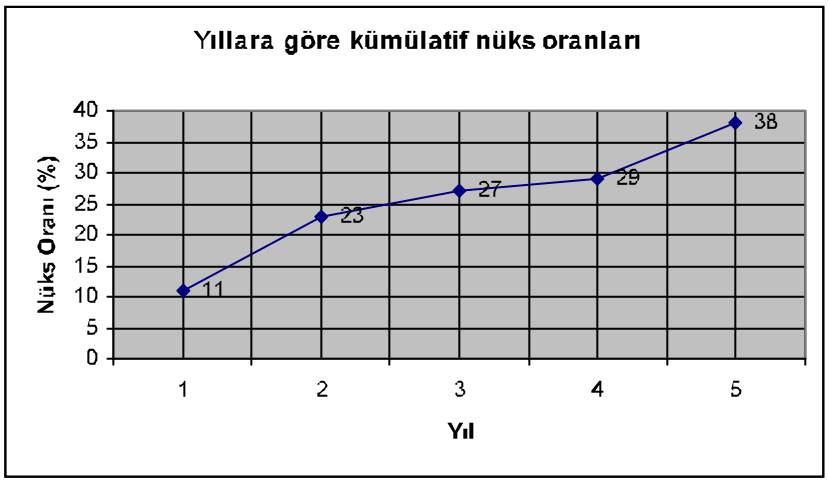
	84 lamivudin naive HBeAg negatif KHB
Yaş	50.9 ± 11.3 (22-76)
Cinsiyet (E/K)	52/32
Önceki IFN kullanımı	22 (% 26.2)
Lamivudin ile tedavi süresi(ay)	31.8 ± 16 (12-68)
Bazal serum ALT (N:<37 IU/mL)	119.9 ± 78.1 (21-342)*
Bazal serum HBVDNA'sı pozitif olan hastalar	61 (%80.3)* (n=76)

* Hastalara lamivudin başlamadan önceki, tedavi altında olmayan değerler

4.2. Tedaviye yanıt

Yüz seksen hastanın lamivudin tedavisine verdiği yanıtlara bakıldığında, ilk etapta hastaların %94.4 (170/180)'ünde lamivudinle HBVDNA'nın negatifleştiği görüldü. Sadece 10 (%5.6) hastada virolojik yanıt alınamadı (primer yanıtsız hastalar). Yanıt alınan 170 hastanın 44 (%25.9)'ünde virolojik kırılma saptandı. Virolojik kırılma olan 44 hastanın 43'ünde ortalama 44.6 ± 25.6 (10-143) ay sonra YMDD mutasyonu saptandı. Yanıt alınan 170 hastadan 126 (%74.1)'sı lamivudin yanıtı devam eden hastalardı. Bu hastalardan toplam 56 kişide ortalama 29.8 ± 22.7 (11-104) aylık lamivudin kullanımı sonrası lamivudin tedavisi kesildi (lamivudin yanıtlıyken kesilen hastalar). Tedavi kesilen hastalardan %55.4 (31/56)'ünde ortalama 62.1 ± 27.3 (5-104) aylık tedavisiz süre boyunca devamlı virolojik yanıt gözlendi. Tedavi kesilen hastalardan %44.6 (25/56)'sında ise ortalama 33.8 ± 28 (1-100) aylık tedavisiz süre sonunda nüks saptandı. Nüks eden hastalardan 4 (%16)'ünde erken

nüks (≤ 6 ay), 21 (%84)'inde ise geç nüks (> 6 ay) saptandı. Nüks olmayan 31 hastanın ortalama lamivudin kullanma süresi 31.3 ay ± 22.1 (11-77) saptanırken, nüks eden 25 hastanın ortalama lamivudin kullanma süresi 27.9 ay ± 23.8 (11-104) saptandı. Nüks eden ve etmeyen grupta lamivudin kullanma süreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.6). Tedavi kesildikten sonra yıllara göre kümülatif relaps oranları: 1. yılda %11 (6/56), 2. yılda %23 (13/56), 3. yılda %27 (15/56), 4. yılda %29 (16/56), 5. yılda %38 (21/56) ve 8. yılda %45 (25/56) saptandı (Şekil 4.2).

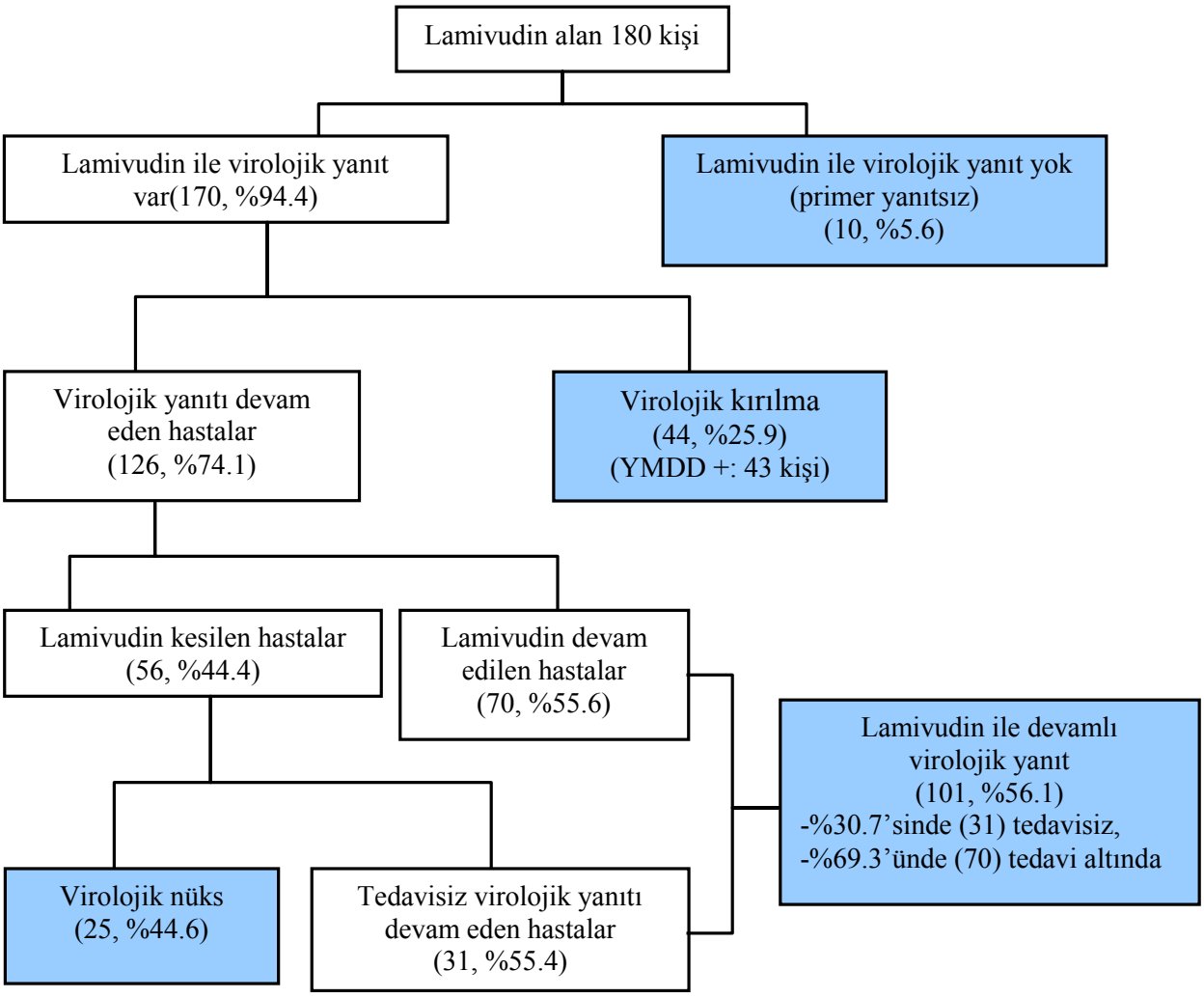


Şekil 4.2. Lamivudin tedavisi kesildikten sonra yıllara göre kümülatif nüks oranları

Takip sonunda lamivudin yanıtlı hasta sayısı: 101 kişi; lamivudin kırılma olan hasta sayısı: 44 kişi; lamivudin primer yanıtsız hasta sayısı: 10 kişi; lamivudin tedavisi kesildikten sonra nüks eden hasta sayısı 25 bulundu (Şekil 4.3, Tablo 4.3).

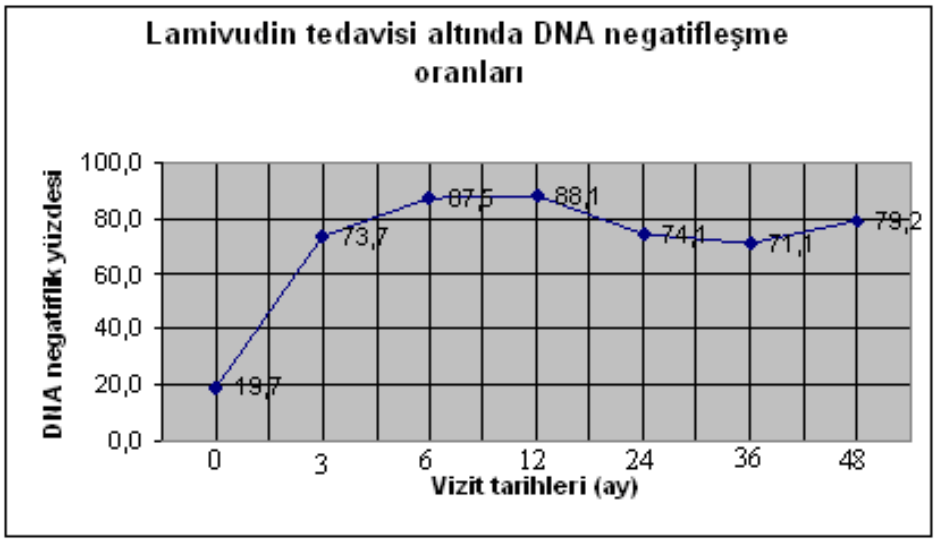
Tablo 4.3. Ortalama 50.4 ay takip sonunda lamivudin tedavisine yanıt

	Hasta sayısı	%
Lamivudin ile virolojik yanıt yok (primer yanıtsız)	10	5.6
Virolojik kırılma (YMDD +: 43 kişi)	44	24.4
Virolojik nüks	25	13.9
Lamivudin ile devamlı virolojik yanıt -%30.7'sinde (31) tedavisiz, -%69.3'ünde (70) tedavi altında	101	56.1



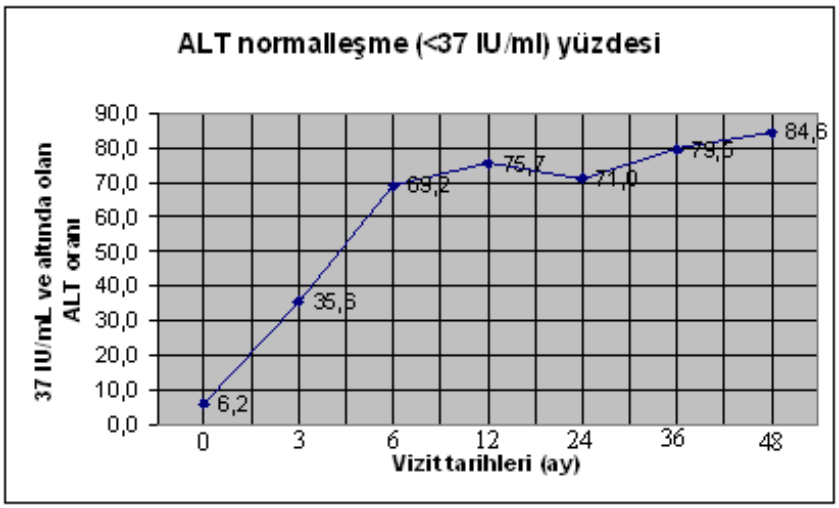
Şekil 4.3. Ortalama 50.4 ay takip süresince lamivudin tedavisine yanıt

NA naive 84 kişinin kümülatif HBVDNA negatiflik oranları: 6.ayda %87.5 (42/48), **12. ayda** %88.1 (52/59), **24. ayda** %74.1 (40/54), **36. ayda** %71.1 (27/38), **48. ayda** %79.2 (19/24) ve 60. ayda %88.9 (8/29) bulundu (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Lamivudin tedavisi altında DNA negatifleşme oranları

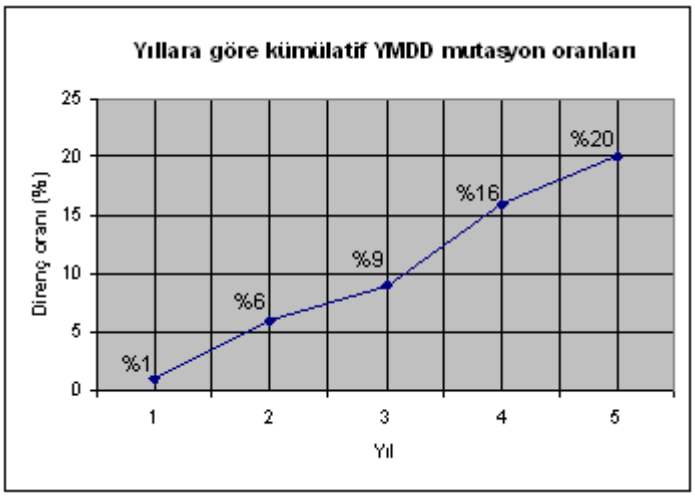
Lamivudin tedavisi öncesi 37 IU/mL altında olan ALT oranı %6.2 iken lamivudin tedavisi ile ALT normalleşme oranları 6. ayda %69.2 (45/65), 12. ayda %75.7(56/74), 24. ayda %71 (49/69), 36. ayda %79.5 (35/44), 48.ayda %84.6 (22/26) ve 60. ayda %100 (11/11) bulunmuştur (Şekil 4.5). Bazal ortalama ALT değeri 119.9 ± 78.1 IU/mL olan hastaların, ortalama ALT değerleri 6.ayda 33.4 ± 16.2 IU/mL'e gerilerken, 12. ayda 29.8 ± 15.2 IU/mL, 24. ayda 38.3 ± 37.5 IU/mL, 36. ayda 28.1 ± 16.7 IU/mL, 48. ayda 27.6 ± 22.4 IU/mL, 60. ayda 18.8 ± 6.5 IU/mL bulundu.



Şekil 4.5 Lamivudin tedavisi altında aylara göre ALT normalleşme (≤37 IU/mL) oranları

4.3. Lamivudin direnci

Ortalama 50.4 ay takipte, %24 hastada (43/180) YMDD mutasyonu pozitif bulundu. Bu hastalardan %16'sında (7/43) HBVDNA pozitif, ancak ALT düzeyi normaldi. Lamivudin tedavisi başladıktan sonra YMDD mutasyon gelişene kadar geçen ortalama süre 44.6 ± 25.6 (10-143) ay saptandı. Yıllara göre lamivudin tedavisine kümülatif direnç oranlarına bakıldığında, 1. yıl direnç oranı %1 (2/180), 2. yıl %6 (11/180), 3. yıl %9 (17/180), 4.yıl %16 (29/180), 5.yıl %20 (36/180) bulundu (Şekil 4.3). M204V (12/43, %28) ve L180M/M204V (11/43, %25.6) mutasyonları en sık görülen mutasyonlardı (Tablo 4.3).



Şekil 4.6. Yıllara göre kümülatif YMDD mutasyon oranları

Tablo 4.4. YMDD mutasyon tipleri ve oranları

YMDD mutasyon tipi	N	%	YMDD mutasyon tipi	N	%
204. aa	12	28	180. aa	1	2,3
180,204. aa	11	25,6	522. aa	1	2,3
173,180,204. aa	2	4,6	552, 528. aa	1	2,3
552. aa	2	4,6	Bilinmeyen	12	28
170,180,204.aa	1	2,3			

NA naive 84 hastadan lamivudin direnci gelişen hasta sayısı 17 (%20.2) bulundu. Lamivudin direnci gelişen hastaların yaş ortalaması 54.9 ± 8.4 (36-71), E/K: %76.5 / %23.5 saptandı. Direnç gelişen 17 hastanın lamivudin tedavisi başlandıktan sonra direnç gelişene kadar geçen ortalama süre 34.3 ay ± 14.9 (15-65), ortanca süre ise 28 ay bulundu. Direnç tespit edildiği dönemde ortalama ALT düzeyi 117.5 IU/mL ± 166.6 (12-662) saptanırken; ortalama HBVDNA düzeyi 75.136.675 kopya/ml ± 176.431.302 (1000-620.000.000) bulundu. Hastalarda gelişen direnç mutasyonları: 6 hastada 180,204. aminoasitlerde, 3 hastada 204. aminoasitte, birer hastada 180. ve 170,180,204. aminoasitlerde geliştiği görüldü.

4.4. Klinik seyir

Lamivudin tedavisi alan 180 hastanın takiplerinde lamivudin başlandıktan sonra ortalama 54 ± 41.8 (10-129) ayda 7 hastada HBsAg serokonversiyonu olduğu (%3.9) görüldü. Bu hastaların yaş ortalaması 44.1 ± 10.8 (25-55), E/K: 42.9 / 57.1 bulundu. Bu hastaların ortalama hastalık süresi 11.8 ± 5.3 (5-18) yıl saptandı. Hastalardan 2 kişinin lamivudin tedavisi ile birlikte lamivudin tedavisinin başlangıcında 6 ay süre ile interferon tedavisi de aldığı belirlendi. HBsAg serokonversiyonu gelişen hastaların 4 tanesinde tedavi altında, 3 hastada ise tedavi kesildikten sonra (ortalama 58 ay sonra) serokonversiyon geliştiği görüldü.

Hastalardan 2 tanesinde (%1.1) siroz gelişti, 3 erkek hastada (%1.7) HSK gelişti. HSK gelişen 3 hastanın yaş ortalaması ise 68.7 ± 2.1 (67-71) saptandı. İki

hastada tanıdan 69 ve 61 ay sonra siroz zemininde HSK gelişirken, 1 hastada tanıdan 43 ay sonra siroz gelişmeden HSK geliştiği görüldü. HSK gelişen 3 hasta da, lamivudin direnci olan hastalardı. Siroz zemininde HSK gelişen hastalardan biri HSK tanısından 30 ay sonra kaybedilirken, diğer 2 hasta halen yaşıyor ve HBVDNA'ları negatif.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma HBeAg negatif KHB olgularını retrospektif olarak ve çalışmaya başladıktan sonra alınan HBeAg negatif KHB hastalarını prospektif olarak değerlendirerek, KHB'de mortalite ve morbidite oranlarının ortaya konması ve lamivudin tedavisinin viral süpresyon üzerine, hastalık seyrine ve hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin saptanması amacı ile planlandı. Çalışma, tek merkezli olması, uzun takip süresi olması ve literatürde bu alanda yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulması nedeni ile önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın oluşturulmasında bazı problemlerle karşılaşıldı. HBeAg negatif KHB tedavisinde belirlenmiş tek bir tedavi şekli veya süresinin olmaması, hastaların değişik zamanlarda değişik tedaviler almış olması gibi sebeplerle hastaların homojen olmaması bunlardan biridir. Ayrıca merkezimiz üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir kurum olduğu için, hastaların merkezimize gelene kadar değişik merkezlerde değişik tedaviler almış olması ve geçmiş verilerinin eksikliği çalışmanın eksik yanlarındandır. Bunun yanı sıra performans ve duyarlılığı farklı HBVDNA testlerinin kullanılması değerlendirme zorluğu yaratmıştır. Ancak bu sorunlar bazı önlemler ile çözülmeye çalışıldı. Gerekli durumlarda hastalara telefonla ulaşıldı, tekrar kontrole çağırıldı ve eksik veya şüpheli verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak HBeAg negatif KHB tanısı olan 321 hasta saptandı, ancak çalışmaya alınan hasta sayısı 180'e düşürüldü. Ayrıca elde edilen verilerin genel analizi sonrası daha önce hiç tedavi almayan ve merkezimizde tedavi başlanan hastaların seçildiği bir alt grup oluşturuldu ve bu şekilde homojen bir hasta grubu elde edilerek alt grup analizleri yapıldı.

Tüm dünyada olduğu gibi HBV enfeksiyonu ülkemizde de kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüze kadar yapılan çalışmalara, elde edilen bilgilere rağmen HBeAg negatif HBV'nin doğal seyri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle özellikle HBeAg

negatif KHB'li hastaya yaklaşımda ve tedavi seçiminde henüz kabul edilmiş ortak bir yol mevcut değildir. Tedavide seçilecek ajan ve tedavi süresi halen tartışmalıdır. Hastalığın coğrafi bölgelere göre farklılık gösteriyor olması, özellikle mutant tiplerin belli coğrafik dağılımları izlemesi, bölgelere göre doğal seyirde farklılıkların ortaya konmasını ve tedaviye yanıtların belirlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.[125] Tüm dünyada HBeAg negatif KHB prevalansında artış olduğu gözlenmiştir.[54,126] Bizim çalışmamızda ise HBeAg negatif olguların tüm kronik HBV enfeksiyonlarına oranı %86dır. Bu oran ülkemizde %70 civarındadır.[127] Zarski ve arkadaşları[128] tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada 865 KHB tanısı olan poliklinik hastası Fransa'daki 26 üniversite merkezinde toplanmış ve HBeAg negatif olma toplam prevalansı %72 bulunmuştur. Her ne kadar Afrikalı, güney Avrupalı ve orta Doğu orijinli kişiler çoğunlukta olsa da Fransa doğumlu kişilerde de HBeAg negatif KHB prevalansı %69 bulunmuştur. Bu oldukça yüksek bir oran olup bu çalışmadan 12 yıl önce yapılan benzer bir çalışmada bu oran sadece %22 bulunmuştur. Sadece Fransa'da değil tüm dünyada HBeAg negatif KHB prevalansında artış 3 nedene bağlanmış: 1)HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu batı dünyasında bulunmaktaydı. Fransa'da göçmen olmayan HBsAg pozitif gebe kadınlarda 1994den önce bile bulunmaktaydı. O zamanki sıvı hibridizasyon tekniği ile ölçüm kesin bilgi vermese de, bu genç kadınlar muhtemelen inaktif HBV taşıyıcısıydı. Aynı nedenden dolayı 1994'de toplanan verilerde gerçek HBeAg negatif KHB prevalansı olduğundan daha düşük tahmin edilmişti. O zamanlar biyopsi kararı ve HBeAg negatif hastada tedavi kararı, ALT yüksekliğine –ALT yüksekliği %45 üstünde intermittan görülür-, sıvı hibridizasyon ile HBVDNA ölçümüne –her hangi bir zamanda ölçülebilir düzeyde olma oranı HBeAg negatif hepatit B'de %30'dan düşük saptanmıştır- ve serum antiHBc IgM'in semi-kantitatif ölçümüne dayandırılarak verilmiş. Bütün bunlardan dolayı gerçek HBeAg negatif KHB prevalansı olduğundan daha düşük tahmin edilmişti 2) Son 2-3 dekatta yüksek veya orta HBV prevalansının olduğu Afrika, Balkan ülkeleri, Asya ve Doğu Avrupa'dan batıya artmış göçün olmasıdır. Dolayısıyla B ve D genotipinin ve yeni HBV enfeksiyonlarının girişi ile epidemiyolojik manzara değişmiştir. 3) HBV aşılaması ile etkin bir korunma sağlanmış, HBV enfeksiyon insidansında belirgin bir düşüş sağlanmıştır. Bu da HBeAg pozitif vaka havuzunda aşamalı bir düşüşe yol açmış, öte yandan HBeAg

negatif vaka havuzunda ise bu hastalar yaşlandıkça inaktif taşıyıcı faz veya viral reaktivasyon fazına geçen hastalar nedeni ile bir artış gözlenmiştir. Zarski ve arkadaşlarının makalesinde ve Fransa'dan diğer makalelerde[129] HBeAg negatif KHB'nin, hepatolojistlerin şimdi ve daha sonra ilgilenmek zorunda kalacakları hepatit B'nin predominant bir tipi olduğu kabul edilmektedir.[129] Türkiye'de zaten bilindiği üzere hemen tüm HBV enfeksiyonları genotip D enfeksiyonudur ve diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi en sık görülen kronik hepatit evresi HBeAg negatif KHBdir. Bu sonuçlar da mevcut çalışmanın önemini dünya ölçeğinde artırmaktadır.

Bu çalışmada 180 lamivudin alan hastanın ortalama hastalık süreleri 10.1 ± 5.1 (2-29) yıl, medyan 10 yıl saptanırken, bu hastaların polikliniğimize ilk başvurudan bu yana bizde ortalama takip süreleri 50.4 ay ± 21.6 (12-96), medyan 48 ay bulunmuştur. Di Marco ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında lamivudin tedavisi altındaki medyan takip zamanı 22 ay (1-66 ay) ve hasta sayısı 656dır.[125] Literatürdeki diğer çalışmalarda da takip süreleri 2 yıl ile özellikle uzak doğudan yapılan çalışmalarda 10 yıl arasında değişmektedir.[69,76,123] Bu çalışmanın da literatürle karşılaştırıldığında oldukça iyi bir takip süresi ve tek merkezli bir çalışma olduğu düşünüldüğünde yeterli hasta sayısı vardır.

Mevcut 180 hastanın lamivudin tedavisine verdiği yanıtlara bakıldığında, gözlem süresi boyunca hastaların %94.4 (170/180)'ünde lamivudinle HBVDNA'nın negatifleştiği görülürken, sadece 10 (%5.6) hastada virolojik yanıt alınamadı. Benzer çalışma olan Di Marco'nun çalışmasında[125] HBVDNA'nın negatifleşme oranı %93.6 bulunurken, virolojik yanıtsızlık %6.1dir ve bizim çalışmamızla benzer oranlar saptanmıştır. Lamivudin tedavisinin HBeAg negatif KHB hastalarında faydalı olduğu ileri sürülmüştür.[4] Bazı çalışmalarda 1 yıllık lamivudin tedavisi ile PCR ile bakılan HBVDNA düzeylerinin %60-%70 oranında saptanamaz düzeylerde seyrettiği ortaya konmuştur.[4] Bizim çalışmamızın alt grup analizinde de 1. yılda HBVDNA negatiflik oranı %74.1 saptanmış olup literatürle benzer oranlardadır. Ortalama 50.4 aylık takip süresi sonunda lamivudin yanıtlı hasta oranı %56.1 (101 hasta)dir. Tedavi başlangıcında %94.4, 1. yılda %74.1 (alt grup analiz) olan virolojik yanıt oranı, 4. yılda %56.1'e gerilemektedir. 201 hastanın dahil edildiği bir çalışmada virolojik remisyon 12. aydan 48. aya geçildiğinde %73'ten %34'e gerilemiştir.[67] Di Marco'nu

çalışmasında[125] ise virolojik yanıt 1 yıllık lamivudin tedavisi sonrası %88.6, 4 yıl sonra %39 saptanmıştır.

Lamivudine yanıt alınan 170 hastanın 44 (%25.9)'ünde virolojik kırılma saptandı. Virolojik kırılma olan 44 hastanın 43'ünde (%97,7) YMDD mutasyonu saptandı. Di Marco ve ark. çalışmasında[125] tedavi süresince virolojik yanıt alınan hastaların %33.9'unda virolojik kırılma saptanmış. Virolojik kırılma olan hastaların %97'sinde YMDD motifinde mutasyon saptanmış olup, çalışmamızla oranlar benzerdir. Literatürde ise genotipik direnç, bir yıllık lamivudin tedavisi sonrası %14 ile %32 arasında değişmekte[4], tedavi süresi uzadıkça artmakta ve 5 yıllık tedavi sonrası bu oran %60-%70'lere çıkmaktadır[4]. Bizim çalışmamızda yıllara göre lamivudin tedavisine kümülatif direnç oranları: 1. yıl %1, 2. yıl %6, 3. yıl %9, 4.yıl %16, 5.yıl %20 bulundu. Direnç oranları literatüre göre düşüktü; bunun nedeni genotipik farklılık olabilir ancak bunu açıklayacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatüre göre düşük olmakla birlikte, bizim çalışmamızda da lamivudin tedavisinde en önemli sorunun direnç gelişimi olduğu görülmektedir. Özellikle HBeAg negatif KHB tedavisinin uzun süreli bir tedavi olduğu düşünülecek olursa hastaların direnç gelişimi yönünden dikkatli takip edilmesi gerektiği kesindir.

Elli altı hastada lamivudin tedavisine virolojik yanıt elde edilmişken tedavi sonlandırıldı. Retrospektif olan bu çalışmada tedavi sonlandıma nedeni hastayı değerlendiren doktorun stratejisi doğrultusunda olmuştur, yan etki gelişmesi ya da belli bir protokol nedeni ile sonlandırma söz konusu değildir. Tedavi kesilen hastalardan %55.4'ünde (31/56) ortalama 62.1 (5-104) aylık tedavisiz süre boyunca devamlı virolojik yanıt gözlendi. Tedavi kesilen hastalardan %44.6'sında (25/56) ise ortalama 33.8 (1-100) aylık tedavisiz süre sonunda relaps saptandı. Tedavi kesildikten sonra yıllara göre kümülatif relaps oranları: 1. yılda %11 (6/56), 2. yılda %23 (13/56), 3. yılda %27 (15/56) saptandı. Kore'den yapılan bir çalışmada[130] lamivudin yanıtlı hastalarda tedavi kesildikten sonra relaps oranı %50 bulunmuştur. Kümülatif relaps oranları 3, 6 ve 10 aylarda %24, %47 ve %66 bulunmuştur. Japonya'dan bir çalışmada[131] ise tedavi kesildikten sonra birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda virolojik relaps %54.1, %70.8 ve %87.8 bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın hastalarının büyük kısmını HBeAg pozitif ve genotip C hastaları oluşturmakta olup

bizim çalışmamamızdaki hastalar genotip D ve HBeAg negatiftir. Bizim çalışmamızda tedavi kesildikten sonraki relaps oranları literatürden düşük olmakla birlikte tedavi kesilmesi sonrası yakın takibin önemini vurgulayacak oranda yüksektir.

Bu çalışmada hastalardan %1.1'inde takip sırasında siroz gelişti. Literatürde siroz gelişimi ile ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcut olup siroz gelişme oranları değişkendir. Ortalama takip süresi 10 yıl olan HBeAg negatif hastaların alındığı bir çalışmada bazal olarak KHB olduğu saptanan hastaların takip sonunda %50'sinde siroz geliştiği görülmüş ve bu hastalarda devamlı saptanabilir HBVDNA düzeyinin hastalık progresyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca sonlanım noktası olarak siroz gelişiminin rekküren hepatit alevlenmeleri ile ilişkili olduğu ve kronik karaciğer hasarının ve siroz gelişiminin en önemli nedeni devamlı viral replikasyon olduğu gösterilmiştir.[61] Literatürde HBeAg negatif KHB hastalarında siroz gelişim oranı %8-10'lara kadar ulaşabilmektedir.[69-71,76] Bir popülasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan 3582 Tayvanlı hasta 11 yıl tedavisiz izlenmiş.[72] Sirozun kümülatif insidansının, artmış HBVDNA düzeyleri ile arttığı gösterilmiş ve multivariate regresyon modelinde HBVDNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir.[72] Bizim çalışmamızda siroz gelişim oranı %1.1 bulunmuştur, literatür ile karşılaştırıldığında bu oranın oldukça düşük olduğu ve lamivudin tedavisinin siroz gelişimini önlediğini göstermektedir. Alt grup analizlerde virolojik yanıtın yıllara göre bakıldığında oldukça yüksek seyrettiği görülmektedir; HBVDNA negatiflik oranları sırası ile tedavinin 1. yılında %88, 2. yılında %74, 3. yılında %71, 4. yılında %79 bulunmuştur. Diğer çalışmalardan elde edilen veriler ışığında bu çalışmanın sonuçları ile HBVDNA süpresyonunun siroz gelişimini önleyebileceği söylenebilir.

Çalışmada hastaların %1.7'sinde HSK gelişti. İki hastada siroz zemininde HSK gelişirken, 1 hastada siroz gelişmeden HSK geliştiği görüldü. HSK gelişen 3 hasta da, lamivudin direnci olan hastalardı. Hepatit B enfeksiyonu olan bir bireyde olmayana göre HSK riski 100 kat artmıştır ve bu risk hastalık karakteristiklerine göre değişir.[76] HSK için en önemli risk faktörü siroz olmasıdır. Sirozu olmayan HBV

taşıyıcılarında yıllık HSK oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir.[47,51,83,132] Yapılan çalışmalarda HSK gelişiminde belirleyici olan diğer faktörün ise yüksek HBVDNA düzeyleri olduğu ortaya konmuştur.[82] Tayvan'dan yapılan çalışmada 30-65 yaş arası 11893 erkek en fazla 8,5 yıla kadar takip edilmiş.[84] HBVDNA düzeyi 13 pg/ml'den yüksek olan hastalar ile HBVDNA'nın saptanamaz düzeyde olduğu hastalar karşılaştırıldığında HSK riskinin ilk grupta 6 kat daha fazla olduğu görülmüştür.[84]

Siroz tanısı olmayan KHB hastalarında HSK insidansı yıllık yaklaşık %1dir.[133,134] Kompanze sirozu olan Asyalı hastalarda yapılan çalışmalarda ise HSK insidansı yılda 100 kişide 3 bulunmuş ancak Singapur ve Japonya'dan %6-8'i bulan çalışmalar yayınlanmıştır.[135-138] Avrupa'dan bir çalışmada, tedavisiz izlenen 161 kişilik kompanze sirozlu hastada ortamla 6,4 yıllık takipte, 5 yıllık kümülatif HSK insidansı %9 bulunmuş, yıllık HSK insidansı %2.2 bulunmuştur. Siroz tanısı gelişiminden HSK gelişimine kadar geçen ortalama süre 44 ay(6-180 ay) bulunmuştur. Aynı çalışmada HSK gelişen hastaların önemli bir kısmında hepatik dekompanzasyon öyküsünün olmaması, HSK'nin genellikle klinik olarak sessiz giden kompanze sirozlu hastalarda geliştiğini vurgulamaktadır.[132]

HSK insidansı, erkeklerde kadınlara göre 3-6 kat daha fazla gözlenmekte olup androjenlerin tümörojenik etkisini gösterebilir.[81,139] Bir makalede ise rekküren hepatit ataklarının erkelerde kadınlara göre daha fazla olduğunu, bunun da sirozun ve HSK'in erkeklerde kadınlardan daha çok görülmesini açıklayabileceği vurgulanmıştır.[140] HSK için tanımlanmış risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz olması, ailede HSK hikayesi olması, Asya, Afrika ırkı, yüksek HBV replikasyon oranı, HBeAg pozitifliği, Genotip (C>B), HBV varyantları (kor promotor), X gen transaktivasyonu, diğer viral hepatit ajanları ile beraber enfeksiyon olması (HCV, HDV), alkol alımı bulunmaktadır.[45] Bu risk faktörleri dışında bazı çalışmalarda obezite, diyabet olması ve sigara içimi de risk faktörü olarak bulunmuştur.[90] Bizim çalışmamızdaki HSK gelişen hastalarda literatürde tanımlanmış risk faktörlerine bakıldığında, hastaların hepsi erkekti, 2 hastada HSK siroz zemininde gelişmişti. Sadece birinde alkol ve sigara öyküsü olup, alkol içimi

sosyal içicilik düzeyindedir ve yalnızca bir hastada diyabet öyküsü vardı. HSK gelişen 3 hastanın yaş ortalaması 68.7 olup ileri yaşlı hastalardı.

Bizim çalışmamızda lamivudin tedavisi alan 180 hastanın takiplerinde 7 hastada HBsAg serokonversiyonu olduğu (%3.9) görüldü. Literatürde gecikmiş spontan HBsAg klirensi düşük oranda gerçekleşmekte olup yılda %0.5 ile %1 arasında değişmektedir.[47,51,68,141] Bu hastalarda HBVDNA saptanamaz düzeydedir, karaciğer biyokimyası normaldir, karaciğer histolojisinde iyileşme görülür.[142] Ancak hastaların küçük bir kısmında HSK görülmekte olup, HSK riski serokonversiyon olup siroz olan hastalarda, serokonversiyon tarihinde yaşlı olan veya HCV ile ko-enfekte olan hastalarda daha fazla bulunmuştur.[142,143] Bizim çalışmamızda HBsAg serokonversiyon oranı %3.9 bulunmuş olup literatürün üstündedir.

Çalışmada lamivudin kullanan 180 hastanın toplam ortalama lamivudin kullanma süresi 39.8 ay ± 24.7 (11-125) saptandı. Literatüre bakıldığı zaman, HBeAg negatif hastalar için tedavi sonlanım noktası bilinmemektedir, ayrıca kabul görmüş belli bir tedavi süresi yoktur. Serum HBVDNA sürekli negatif saptansa bile bu hastalarda tedavi sonrasında relapslar olabilir. Çalışmamızda tüm hastalar anti-viral tedavi aldı ve ortalama lamivudin kullanma süresi yaklaşık 40 aydı. Bu tedavi sonucunda da düzenli kontrollere gelen hastalarda siroz ve HSK gelişimi düşük, HBsAg serokonversiyonu ise yüksek saptandı. Bütün bunlar düşünüldüğünde tedavinin uzun süreli olması ve direnç ve relapsların saptanması amacı ile hastaların yakın takip edilmesi koşulu ile lamivudin tedavisinin başarılı bir tedavi olduğunu söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında lamivudin tedavisinin HBeAg negatif KHB'li hastalarda virolojik ve biyokimyasal baskılama yaparak, uzun dönemde hastalığın dekompanze olmasını engellediği ve buna bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği ileri sürülebilir. Ancak yıllar içinde artan oranlarda lamivudin direnci gelişebileceği ve tedavi kesilenlerde virolojik relaps oranlarının düşük olmadığı göz önünde tutulmalıdır.

6. ÖZET

HBE ANTİJEN NEGATİF KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA LAMİVUDİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Bozkuş Y. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2009. Hepatit B virüsü (HBV) ile enfeksiyon global bir sağlık sorunu olup, dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi bu virüsle enfektedir. HBeAg negatif KHB enfeksiyonunun ülkemizde ve diğer Akdeniz ülkelerinde prevalansı yüksektir ve dünyada giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, HBeAg negatif KHB'de mortalite ve morbidite oranlarının ortaya konması, uygulanan anti-viral tedavinin (lamivudin) hastalık seyrine ve hasta yaşam süresi üzerine etkinliğini saptamaktır. Takip süreleri bir yıl ve üstünde olan, düzenli takipleri olan ve tek başına veya kombine lamivudin tedavisi alan 180 HBeAg negatif KHB hastası çalışmaya alındı. Ortalama takip süresi 50.4 ay. Yüz seksen hastanın lamivudin tedavisine verdiği yanıtlara bakıldığında, başlangıçta hastaların %94.4 (170/180)'ünde lamivudinle HBVDNA'nın negatifleştiği görüldü. Sadece 10 (%5.6) hastada virolojik yanıt alınamadı (primer yanıtsız hastalar). Yanıt alınan 170 hastanın 44 (%25.9)'ünde virolojik kırılma saptandı. Lamivudin yanıtı olan 56 kişide lamivudin tedavisi ortalama 29.8 aylık tedavi sonrası sonlandırıldı. Bunlardan %55.4'ünde (31/56) devamlı virolojik yanıt, %44.6'sında (25/56) ise nüks saptandı. Nüks eden ve etmeyen grupta lamivudin kullanma süreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.6). Tedavi kesildikten sonra yıllara göre kümülatif relaps oranları: 1. yılda %11, 2. yılda %23, 3. yılda % 27 saptandı. Nükleozid analog naive 84 kişinin kümülatif HBVDNA negatiflik oranlarına bakıldı. HBVDNA negatiflik oranları: 6.ayda %87.5, 12. ayda %88.1, 24. ayda %74.1, 36. ayda %71.1, 48.ayda %79.2 bulundu. Lamivudin tedavisi ile ALT normalleşme oranları 6. ayda %69.2, 12. ayda %75.7, 24. ayda %71, 36. ayda %79.5, 48.ayda %84.6 ve 60. ayda %100 saptandı. Takipte, %24 hastada (43/180) YMDD mutasyonu pozitif bulundu. Yıllara göre lamivudin tedavisiyle kümülatif direnç oranlarına bakıldığında, 1. yıl direnç oranı %1, 2. yıl %6, 3. yıl %9, 4.yıl %16 ve 5.yıl %20 bulundu. Lamivudin

başlandıktan sonra 7 hastada HBsAg serokonversiyonu gelişti (%3.9). Hastalardan 2 tanesinde (%1.1) siroz gelişti, 3 erkek hastada (%1.7) HSK gelişti. Sonuç olarak lamivudin tedavisi, HBeAg negatif KHB hastalarında replikasyonu inhibe ederek hastalığın klinik progresyonunu önlemektedir.

Anahtar sözcükler: HBeAg negatif kronik hepatit B, lamivudin, siroz, hepatosellüler kanser

7. SUMMARY

EFFICACY OF LAMIVUDIN TREATMENT IN HBE ANTIGEN NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

Bozkuş Y., Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2009. Hepatitis B virus (HBV) infection is a challenging global health problem, affecting an estimated 2 billion persons worldwide. HBeAg negative chronic hepatitis B prevalence is high in our country and Mediterranean region and increasing worldwide. The aims of the study were to investigate the efficacy of antiviral (lamivudine) therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB) patients and to determine mortality and morbidity rates in HBeAg negative chronic hepatitis B. One hundred and eighty person treated with single or combined lamivudine therapy and has at least one year follow-up time, included to the research. Mean follow up time was 50.4 months. At the beginning of the therapy, %94.4 (170/180) of individuals' HBVDNA became undetectable. Only 10 (%5.6) patients did not achieve a virological response (primary non-response). Virological breakthrough associated with HBV-DNA detectability was observed in 44 of 170 CHB patients (25.9%). Lamivudine therapy was withdrawn in 56 CHB patients who are under virological response with lamivudine therapy: 55.4% (31/56) of the patients achieved a sustained virological response, but %44.6 (25/56) of the patients had virological relapse. Lamivudine treatment durations were statistically similar between these 2 groups (sustained virological response vs virological relaps) (p=0.6). The cumulative relapse rate increased steadily over time and was as follows: 11%, 23% and 27% at months 12, 24 and 36 respectively. The cumulative probability of becoming HBVDNA undetectable was determined and was as follows: 87.5%, 88.1%, 74.1%, 71.1 and 79.2 at months 6,12,24,36 and 48 respectively. The rate of serum ALT levels under 37 IU/mL at baseline was %6.2. After treatment ALT normalization rates were 69.2%, 75.7%, 71%, 79.5% and 84.6% at moths 6,12,24,36 and 48 respectively which indicates lamivudine is effective on lowering serum ALT levels. YMDD mutation motifs were found in 24% (43/180) of patients. The cumulative antiviral resistance rates were 1%, 6%, 9%, 16% and 20% at months 12,24,36,48 and 60 respectively.

During the follow-up, HBsAg seroconversion was achieved at 7 (3.9%) patients, 2 (1.1%) patients developed cirrhosis and 3 (1.7) patients developed hepatocellular cancer. Based on the results of this study lamivudine therapy is effective in supressing viral load and prevents clinical deterioration in HbeAg negative CHB patinets.

Key Words: HBeAg negatif chronic hepatitis B, lamivudine, cirrhosis, hepatocellular cancer

8. KAYNAKLAR

1. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998

2. Prof. Dr. Nurdan Tözün, Prof Dr. Halis Şimşek, Prof. Dr. Hasan Özkan, Prof. Dr. İlkay Şimşek, Prof. Dr. Ali Gören. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.

3. Robinson WS, Clyton, Greenman: DNA of a human hepatitis B virus candidate. J. Virol. 1974; 14:384-391

4. Anna S. F. Lok, Brian J. McMohan. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2): 507-539

5. Buti M, Rodriguez-Frias F, ardi R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. J Clin Virol 2005; 34 (1): 79-82

6. Eren F, Tahan V, Türe F, Avşar E, Mert A, Tözün N, Kalaycı C. Do spontaneous YMDD motif mutations develop without lamivudin treatment. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19 suppl: A774 (215)

7. Okomoto H, Tsuda F, Sakıgawa H. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J. Gen. Virol. 1988; 69: 2575-2583

8. Türe-Özdemir F, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. Turk. J. Gastroeneterol 2005; 16(4): 183-87.

9. Bozdayı M, Bozkaya H, Türkyılmaz H, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. J. Clin. Virol. 2001; 21:91-101

10. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. Infection 2004; 32:24-29

11. Funk MI, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated with precore and core promoter variants. J Viral Hepat 2002; 9: 52-61

12. Kao JH, Chen PJ, Lai MY. Hepatitis B Genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroeneterolgy 2000; 118:554-559

13. Chan HL Tsang SW, Liew C. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-Negative chronic Hepatitis B virus infection. AJG 2002; 97:406-412

14. Sumi H, Yokosuka O, Seki N et al. Influences of hepatitis B virus genotypes on the progression of Chronic type B liver disease. Hepatology 2003; 37(1): 19-26

15. Duong TN, Horjike N, Michitaka K et al. Comparison of Genotypes C and D of the hepatitis B virus in Japan: A clinical and moleculer biology study. J Med Virol. 2004; 72(4): 551-7

16. Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. J Gen Virol. 2006; 87: 1873-82

17. Sakai T, Shiraki K, Inoue H, et al. Efficacy of long term interferon therapy in chronic hepatitis B patients with HBV genotype C. Int J Mol Med 2002; 10(2):201-4

18. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine.* 1998;16(suppl):S48-S51

19. Alter MJ. Community acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut.* 1993;34(2 suppl):S17-S19

20. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 15;185:713-719. Epub 2002 Feb 28.

21. Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States. *Vaccine.* 1998;16(suppl):S27-S29.

22. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med.* 1993;118: 191-194.

23. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences [published correction appears in *N Engl J Med.* 2004; 351:351]. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-1129.

24. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005;34(suppl 1):S139-S142.

25. Eddleston AL, Mondelli M. Immunopathological mechanisms of liver cell injury in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 1986;3(suppl 2):S17-S23.

26. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol.* 2002;67:454-457.

27. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy—a prospective case series. *Am J Hematol.* 2005;80:197-203.

28. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematooncological malignancies who receive chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jun;55:828-831. Epub 2005 Apr 22.

29. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol.* 2005;81:349-351.

30. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology.* 2003;37: 1172-1179.

31. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2:1104-1108.

32. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology.* 1998;27:1377-1382.

33. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology.* 2000;31:488-495.

34. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation.* 1998;66:883-886.

35. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest.* 2006;24:548-552.

36. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med.* 1981;32:1-11.

37. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect.* 2002;4:829-835.

38. Koff RS, Slavin MM, Connelly JD, Rosen DR. Contagiousness of acute hepatitis B: secondary attack rates in household contacts. *Gastroenterology.* 1977;72:297-300.

39. Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol.* 1994;68:5792-5803.

40. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.

41. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977;105: 94-98.

42. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou- Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987;92: 1844-1850.

43. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis.* 1982;146:198-204.

44. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1992;339:952-955.

45. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(2 suppl 1):S173-S181.

46. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987;92:1839- 1843.

47. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759-768.

48. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol.* 2004;72:363-369.

49. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology.* 2002;122:1756-1762.

50. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology.* 1988;8: 493-496.

51. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35:1522-1527.

52. Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22:25-29.

53. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat.* 2002;9:229-234.

54. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat.* 2002;9:52-61.

55. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigenminus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:4186-4190.

56. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al, US HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology.* 2003;38:619-628.

57. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1989;2:588-591.

58. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:4077- 4081.

59. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol.* 1994;68:8102-8110.

60. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34(4 pt 1):617-624.

61. 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;36:263-270.

62. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology.* 2002;36: 1408-1415.

63. Lai ME, Solinas A, Mazzoleni AP, et al. The role of pre-core hepatitis B virus mutants on the long-term outcome of chronic hepatitis B virus hepatitis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 1994;20:773-781.

64. Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T, et al. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. *Gastroenterology.* 1992;102:538-543.

65. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 1999;30:257-264.

66. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A, French Multicentre Group. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol.* 1994;20:636-640.

67. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology.* 2005;42:121-129.

68. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;34:306-313.

69. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(suppl 1): S50-S58.

70. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology.* 1988;8:1651-1654.

71. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology.* 1989;10:198-202.

72. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, The 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;130: 678-686.

73. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2000;118:554-559.

74. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology.* 2003;37:19-26.

75. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al, Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology.* 2001; 33:218-223.

76. Surakıt Pungpapong, MD; W. Ray Kım, MD; and John J. Poterucha, MD, Natural history of hepatitis b virus ınfection: An update for clinicians. Mayo clin proc. 2007;82(8):967-975

77. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? [editorial]. *Hepatology.* 2004;40:790-792.

78. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer.* 1982;49:672-677.

79. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 2004;126:1024-1029.

80. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921-1926.

81. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61:1942-1956.

82. 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.

83. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol.* 2001;65:257-265.

84. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al, Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-174.

85. Tang B, Kruger WD, Chen G, et al. Hepatitis B viremia is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers. *J Med Virol.* 2004;72:35-40.

86. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-272.

87. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53:744-749.

88. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1159-1164.

89. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155:323-331.

90. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer.* 2004;101:1009-1017.

91. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762(T) 1764(A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. *Hepatology.* 1999;29:946-953.

92. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology.* 2003;124:327-334.

93. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. Semin Liver Dis 2006;26:162-170.

94. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006;44:283-290.

95. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung S, Lok A. Evolution of multi-drug resistant hepatits B viurs during sequential therapy: implications on rescue therapy. HEPATOLOGY 2006;44:703-712.

96. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:1276-1282.

97. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. HEPATOLOGY 1999;29:889-896.

98. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNApositive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. J Hepatol 2000;32:300-306.

99. Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. HEPATOLOGY 2000;32:1145-1153.

100. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2000;32: 847-851.

101. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. HEPATOLOGY 2000;32:828-834.

102. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. J Med Virol 2000;61:398-402.

103. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. HEPATOLOGY 2002;36:219-226.

104. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. HEPATOLOGY 2005;42:121-129.

105. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, 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;38:818-826.

106. 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;11:432-438.

107. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. HEPATOLOGY 1998;27:1670-1677.

108. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. HEPATOLOGY 2001;33:751-757.

109. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. HEPATOLOGY 2001;34:785-791.

110. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. HEPATOLOGY 1998;27:628-633.

111. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence ofYMDDmotif mutation during lamivudine therapy. [see comments]. HEPATOLOGY 1999;30:567-572.

112. Bartholomew MM, Jansen RW, Jeffers LJ, Reddy KR, Johnson LC, Bunzendahl H, et al. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. [see comments]. Lancet 1997;349:20-22.

113. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. HEPATOLOGY 1996;24:714-717.

114. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521-1531.

115. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ, et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. HEPATOLOGY 1999;29:939-945.

116. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe DM, Howley C, editors. Fields: in virology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p. 2703–2737.

117. Brunetto MR, Stemler M, Schoedel F, Will H, Ottobrelli A, Rizzetto M, et al. Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. Ital J Gastroenterol 1989;21:151–154.

118. Carman WF, Jacyna MR, Hadzyiannis SJ, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makri A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989; I:588–590.

119. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000 – Summary of a Workshop. Gastroenterology 2001;120:1828–1853. 1 The cut-off has to be defined by prospective studies. 2 In presence of HCV and HDV markers coexisting HBV infection and disease can be diagnosed only if HBV-DNA is.104 genome equivalents or copies per ml and/or anti-HBc IgM levels are .4 Paul Ehrlich Institute Unit. F. Bonino, M.R. Brunetto / Journal of Hepatology S162 39 (2003) S160–S163

120. Brunetto MR, Aragon Rodriguez U, Bonino F. Hepatitis B virus mutant. Intervirology 1999;42:69–80.

121. Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Trepo C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as a HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. J Virol 1993; 67:5402–5410.

122. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hepat Rev 1995;1:7–36.

123. Ferruccio Bonino, Maurizia Rossana Brunetto. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview, Journal of Hepatology 39 (2003) S160–S163

124. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology. 2007 Jul;46(1):254-65.

125. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, Rizzetto M, Craxì A; Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Lamivudine Study Group, Italy.Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. Hepatology. 2004 Oct;40(4):883-91.

126. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006;26:130–141.

127. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Kronik B Hepatiti Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu 2007, Syf.6

128. Zarski J-P, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases. J Hepatol 2006;45:355–360.

129. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence.J Hepatol. 2006 Sep;45(3):343-6. Epub 2006 Jul 12. No abstract available.

130. In Du Jeong, Neung Hwa Park, Byung Chul Kim, Jee Hyun Park, Kwang Won Seo, Dae Hyun Kim, Kwang Ro Joo, Do Ha Kim. Efficacy of lamivudine in Patients with Hepatitis B e Antigen-Ngative Chronic Liver Disease. Korean J Hepatology 2003; 9:69-78

131. Norio Akutaa, Fumitaka Suzukia, Mariko Kobayashib, Marie Matsudab, Junko Satob, Yoshiyuki Suzukia, Hitomi Sezakia, Tetsuya Hosakaa, Takashi Someyaa, Masahiro Kobayashia, Satoshi Saitoha, Yasuji Arasea, Kenji Ikedaa, Hiromitsu Kumadaa. Virological and Biochemical Relapse after Discontinuation of Lamivudine Monotherapy for Chronic Hepatitis B in Japan: Comparison with Breakthrough Hepatitis during Long-Term Treatment. Intervirology 2005;48:174–182.

132. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). 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;97:2886-2895.

133. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. Gastroenterology 1985;90:263–7.

134. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;29:971–5.

135. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Liver 1989;9:235–41.

136. Kato Y, Nakata K, Omagari K, Furukawa R, Kusumoto Y, Mori I, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. Cancer 1994;74:2234–8.

137. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. Cancer 1998;82: 827–35.

138. Oon CJ. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. Cancer Chemother Pharmacol 1992;31(Suppl. 1):S137–42.

139. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61:1942–56.

140. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. J Hepatol 1990;10:29-34.

141. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. Gastroenterology 2004;127:756-763.

142. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. Gastroenterology 2002;123:1084-1089.

143. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. HEPATOLOGY 1998;28:231-236.