

Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu², Atahan Çağatay³, İbak Gönen⁴, Özgür Günel⁵, Teoman Kaynar⁶, Ziya Kuruüzüm⁷, Murat Sayan⁸, Berivan Tunca⁹, Necla Tülek¹⁰, Hüseyin Uçkardeş¹¹, Ayşe Yavuz¹², Orhan Yıldız¹³, Nezih Yılmaz¹⁴, Esmâ Yüksel¹⁵

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Zonguldak, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

⁵Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁶Gazi Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁹Kızıltepe Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

¹⁰Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹¹Bilecik Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bilecik, Türkiye

¹²Sarıyer İsmail Akgün Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

¹⁴Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

¹⁵İzmir Karşıyaka Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, dünyada 400 milyonun üzerinde kişide bulunan kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun yönetimine ilişkin bir uzlaş raporu hazırlamak üzere bir toplantı düzenlemiştir. Raporda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve doğal seyri, kronik hepatit B (KHB)'nin ülke ekonomisine maliyeti, akut hepatit B (AHB) ve KHB'de tanı, AHB'nin KHB akut alevlenmesinden ayırt edilmesi, KHB tedavisi, HBeAg-pozitif ve negatif hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve uzun dönem sonuçları, nükleoz(t)id analoglarına karşı viral direnç ve direncin izlemi ve hepatit B'den korunma gibi bölümler halinde gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler her bölümün sonunda sunulmuştur. Bu önerilerden seçilmiş birkaçı aşağıda sıralanmıştır: [1] İlk basamak tedavisi olarak entekavir ya da tenofovir gibi dirence karşı genetik bariyeri yüksek çok güçlü ilaçların seçilmesi, uzun süreli tedavi hedeflerine ulaşmak için en uygun

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases convened a meeting to develop a consensus report on management of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, a global public health problem, affecting more than 400 million people worldwide. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed are presented at the end of each section such as epidemiology and natural history of HBV infection, economic burden of chronic hepatitis B (CHB), diagnosis of acute hepatitis B (AHB) and CHB, differentiation of AHB from acute exacerbation of CHB, treatment of CHB, evaluation of response to treatment and long-term outcomes in HBeAg-positive and negative patients, antiviral resistance and its follow-up, and prevention of HBV infection. Examples of some selected recommendations are as follows: [1] The selection of a highly potent drug such as entecavir or tenofovir with a high genetic barrier to resistance as a first line therapy provides the best approach of achieving the goals of long-term

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Sıla Akhan, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Tel./Phone: +90 262 303 75 63 Faks/Fax: +90 262 359 12 12 E-posta/E-mail: silaakhan@gmail.com

(Geliş / Received: 23 Haziran / June 2014; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.26



yaklaşımıdır. [2] Dirence karşı genetik bariyeri düşük olan lamivudin ya da telbivudin gibi ilaçlar ilk seçenekler arasında olmamalıdır. [3] Pegile interferon α , seçilmiş hasta gruplarında kullanılmalıdır. [4] HBV ilaç direnci mutasyon analizinin, klinik tedavi yönetiminin bir parçası olması gerekir.

Klinik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, antiviral ajanlar, ilaç direnci.

treatment. [2] Antiviral drugs with a low genetic barrier to resistance such as lamivudine or telbivudine should not be among the first choices. [3] Pegylated interferon α should be used in selected patient groups. [4] Analysis of HBV drug resistance gene mutation should be a part of managing clinical treatment.

Klinik Dergisi 2014; 27(Suppl. 1): 2-18.

Key Words: Chronic hepatitis B, antiviral agents, drug resistance.

Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. Her yıl 500 000-700 000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (1-4).

İnaktif HBV taşıyıcılığının prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir (5, 6): [1] Düşük prevalans: hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) $<2\%$ (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda); [2] Orta prevalans: HBsAg $2-7\%$ (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika); [3] yüksek prevalans: HBsAg $\geq 8\%$ (Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika).

Ülkemizde değişik örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı $0.8-5.7$ arasında bulunmuştur (8-26). Ege ve Marmara Bölgesi'nde 3.4% , İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde 4.8% , Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 6.2% oranında pozitiflik bildirilmiştir (27,28,29). Türk Kızılayı Kan Merkezlerinde kan bağışçılarından elde edilen verilere göre HBsAg pozitifliği, 1985'te 6.7% , 1988'de 5.3% , 1992'de 4.7% olmak üzere ortalama 5.1% iken; 2012'de 0.6% olarak saptanmıştır (8,28). Bu göreceli düşüklüğe, 1997 yılından beri inaktif HBV taşıyıcısı olabilecek kişilerden kan alınmama başlanmasının katkısı olabilir. Ülkemizde HBsAg pozitifliği bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur (8,29).

İnaktif HBV taşıyıcılığının seyri enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak değişmektedir. HBV'nin alındığı döneme göre akut hepatit B (AHB)'den KHB'ye ilerleme olasılığı, perinatal dönemde yaklaşık 90% , 1-5 yaş arasında $20-50\%$, erişkin yaşta ise 5% olarak bildirilmiştir (30-32). 2000 yılında HBV'ye bağlı morbidite hızı 100 000'de 6.0, mortalite hızı 1 000 000'da 0.2 iken; 2011'de morbidite hızı 100 000'de 3.7, mortalite hızı ise 1 000 000'da 0.08'dir (8,29).

HBV'nin genotipleri, son tanımlanan iki genotiple birlikte 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır. Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD); genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır (32-35). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını, genotip D'dir (36-38).

Bulaşma yolu parenteral, vertikal ve horizontal olmakla beraber sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Risk grupları, sık kan nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, sağlık personeli, uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptırılanlar, kulak deldirenler, inaktif HBV taşıyıcı annelerin çocukları, seks işçileri,

zihinsel engelliler, bakımevinde yaşayanlar, ailesinde inaktif HBV taşıyıcısı olanlar ve mahkumlardır (39). Son dönemlerde AHB görülme sıklığı giderek azalmıştır. ABD'de 1990'dan 2006 yılına kadar AHB insidansında 81% oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma özellikle çocuk ve genç erişkinlerde kendini göstermektedir (32). HBV enfeksiyonuna bağlı ölümler de daha çok orta yaşlı kişilerde ortaya çıkmaktadır (40).

Aşılama programları, öncelikli olarak yüksek risk grubundaki kişilerin aşılmasına yöneliktir. HBV aşısının uygulama sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde 1998'de yenidoğan aşı takvimine giren HBV aşılama hızları 2002'de 77% , 2009'da 94% , 2010 ve 2011'de 96% , son olarak da 2012'de 97% düzeyine çıkmıştır (41,42). Bu aşılama hızları 2012 yılında Doğu ve Batı Karadeniz ve Orta Anadolu Bölgelerinde 100% , Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 93% olarak bildirilmiştir (8).

HBV enfeksiyonunun prevalansı yaşla artmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmaya göre, 6-11 yaş arasında 0.6% iken, 60 yaşın üzerinde bu hız 7.3% 'e yükselmiştir. Buna karşılık, aşının indüklediği immünite 6-11 yaş arası çocuklarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. HBV enfeksiyonu prevalansı 6-19 yaş arasında 1.9% 'dan 0.6% 'ya kadar düşmüşken 50 yaşın üzerinde değişmemiştir. KHB prevalansı ABD dışında doğmuş insanlar arasında 1.7% 'den 0.8% 'e kadar düşmüştür. Prevalanstaki bu belirgin düşüşe karşın ABD doğumlulara göre yine de 15 kat yüksektir. En belirgin düşme 12.8% 'den 2% 'ye düşüşle, 6-19 yaş arası ABD dışında doğmuş çocuklar arasında saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, ABD'de aşı programının HBV enfeksiyonu prevalansını, özellikle de yüksek riskli kişiler arasında düşürdüğünü göstermiştir (43).

AHB'nin insidansında azalma olmakla birlikte, son 10 yılda HBV enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatışların, kanser olgularının ve ölümlerin sıklığının ikiye katlandığı bildirilmiştir (44). Bu durum, 1991 yılında başlatılmış olan universal aşı programının uygulamasının gecikmesine, tanısal yöntemlerin gelişmiş olmasına, endemik bölgelerden düşük sosyoekonomik koşulları düşük kitlelerin göç etmesine ve enfeksiyonun daha iyi ortaya konmasına bağlanmıştır. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine yansıyan bildirimlere göre özellikle AHB'de belirgin azalma söz konusudur. Bu azalmaya karşın AHB bildirimi, en fazla genç erişkin yaş grubunda gözlenmiştir. Bu bulgunun en önemli nedeninin cinsel yolla bulaşma olduğu düşünülmektedir (8,41,42).

HBV'nin endemik olduğu ülkelerde doğan insanlar arasında KHB prevalansının doğdukları ülkelere benzer olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7,32). Benzer hızlar Kanada, Avustralya ve çoğu Avrupa ülkesinde saptanmıştır. ABD'de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından HBsAg prevalansı 2% 'nin üzerinde olan ülkelere doğan bireylere HBV açısından rutin test yapılması önerilmektedir. Bu bölgelere örnek olarak Afrika, Çin, Kore, En-

donezya, Filipinler, İsrail dışındaki Ortadoğu ülkeleri, Güney ve Batı Pasifik Adaları, Amazon Nehri havzasının iç bölgeleri sayılabilir. Diğer indikasyonlar, HBV aşısını bebekliğinde olmayıp ebeveyni yüksek endemik (HBsAg prevalansı $\geq 8\%$) ülkelerde doğmuş olanlar, damar içi madde bağımlıları, erkeklerle seks yapan erkekler, immünoşüpresif tedavi görenler (kanser, organ transplantasyonu, romatolojik ve gastrointestinal hastalıklar nedeniyle), nedeni bilinmeyen alanin/aspartat aminotransferaz (ALT/AST) yüksekliği olanlar, donörler (kan, plazma, semen, doku veya organ), hemodiyaliz hastaları, tüm gebeler, HBsAg-pozitif anneden doğan bebekler, HBsAg-pozitif olduğu bilinen kişilerle aynı evde yaşayanlar, onlarla injektör paylaşanlar ya da cinsel temasta bulunanlar ve profilaksi gerektirebilecek (iğne batması, cinsel saldırıya uğrama gibi) bir temas sonucu kan ya da vücut sıvılarına maruz kalanlar ve HIV-pozitif kişiler sayılabilir (45).

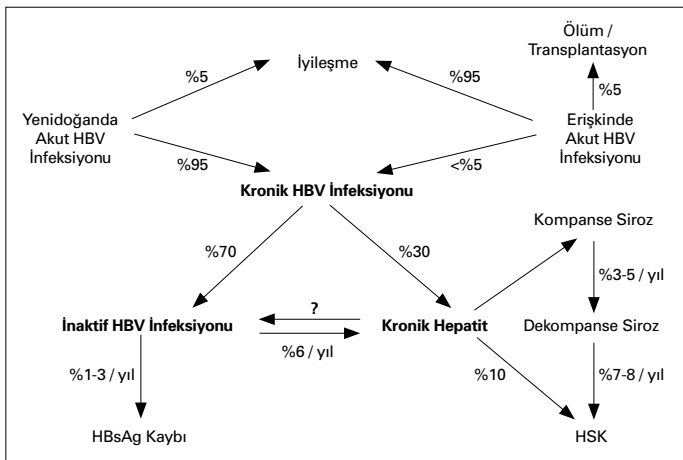
HBV aşısı uygulanması için gösterilen bütün çabalara, birçok ülkede aşının tüm yenidoğanlara doğar doğmaz uygulanmasına ve bulaşmanın önlenmesi için toplumun aydınlatılmasına yönelik çalışmalara karşın yeni olgularla karşılaşmaktadır. Bu nedenle konuya disiplinli bir yaklaşım sergilenmesi son derece önemlidir.

Hepatit B Virusü İnfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV infeksiyonunun doğal seyri oldukça değişken olup, klinik olarak iyi ortaya konmakla birlikte, hastalığın patogenezindeki mekanizmalar çok iyi anlaşılammıştır. AHB geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyrebilmektedir (Şekil 1). Vücudun immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virusa ait özellikler doğal seyrin en belirleyici faktörleridir (46,47).

Akut Hepatit B

AHB, HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişen, asemptomatik infeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (47). İnkübasyon döneminde hepatosit içine girerek çoğalmaya başlayan HBV kendisine ait birtakım antijenik yapıları da üret-



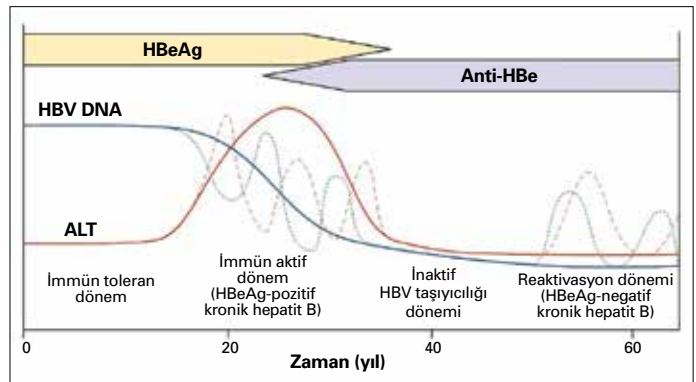
Şekil 1. Hepatit B virusü infeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 46'dan uyarlanmıştır).

mekte ve zamanla çok daha fazla miktarda hepatositi infekte etmektedir. HBV sitopatik bir virus olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapmaktadır (48). Sağlıklı bireylerde AHB'de hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt "doğal immün yanıt" olup hepatosit hasarına neden olmaz (49). İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından sorumlu olan "kazanılmış immün yanıt" başlar. HBV infeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtıdır (50,51). CTL'lerin aktivite göstergesi de serum ALT düzeyidir. Akut infeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir (52). AHB'de vücudun verdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta infeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir (46). AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. İnfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (46,47). İnfeksiyondan sonra iyileşen ve anti-HBs-pozitif hale gelen bazı olgularda virusun tam olarak eradike edilemeyeceği, immün sistem tarafından baskılanmış halde kalabileceği de gösterilmiştir (53).

Kronik Hepatit B

KHB birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir (Şekil 2).

İmmün Toleran Dönem: HBV infeksiyonunun bu dönemi, sıklıkla infeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alan olgularda görülür. Ancak nadiren geç çocukluk ve erişkinlik çağında da görülebilir (54). Bu dönemde immün sistem gelişimini tamamlayamadığından HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt verilemez ve virus çoğalmasını sürdürür. Bu dönemdeki hastalarda virusun replikasyonu sürdüğünden, HBeAg pozitif; HBV DNA düzeyi de yüksektir. Özellikle infeksiyonu bebeklikte edinen hastalarda görülen bu immün yanıt azlığı çeşitli mekanizmalara bağlanmıştır. Bunlardan biri de HBeAg'nin, "anti-core" immün yanıtına tampon oluşturup, tuzak görevi yapmasıdır. Ancak yetersiz immün yanıt nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde nekroinflamasyon gelişmez ve bu nedenle transaminaz değerleri normal düzeydedir (55). Hastalar bu dönemde asemptomatik ve genellikle bir rastlantı sonucu fark edilir. Bulaştırıcılığın yüksek olduğu bu dönem, in-



Şekil 2. Kronik hepatit B virusü infeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 47'den uyarlanmıştır).

feksiyonun daha erken alındığı olgularda nispeten uzundur ve 10-40 yıl sürebilir; HBeAg serokonversiyonu da daha geç gerçekleşir. İnfeksiyonun çocukluk çağında alındığı olgularda bu dönem daha kısadır ve 15-20 yıl sürer; serokonversiyon sıklıkla puberte çağında gerçekleşir. Erişkin yaşta edinilen infeksiyonda ise bu dönem genellikle yoktur ya da 1-4 ay kadar kısa sürer (46). Bu dönem genel olarak iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (56).

İmmün Klirens Dönemi (İmmün Aktif Dönem): İmmün sistemin aktivite göstermeye başladığı bu dönemde HBV antijenlerine karşı gelişen immün yanıtı bağli olarak hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (57). Bu dönemdeki hastalarda HBeAg pozitifliği sürerken, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalı bir seyir gösterir. Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulgularının olduğu bu dönem HBeAg-pozitif KHB olarak da ifade edilebilir (46,47). Hastalar bu dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Ancak bazı olgularda akut hepatite benzeyen ve karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabilen alevlenme atakları görülebilir (58). Alevlenme atağında HBeAg serokonversiyonu olmayabilir; ancak her alevlenme karaciğer hasarının ilerlemesine neden olur. Bu nedenle alevlenmelerin sıklığı ve bu dönemin uzun sürmesi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) görülme riskini artırmaktadır (59,60).

İnaktif Hepatit B Virusu Taşıyıcılığı Dönemi: İmmün yanıt döneminin sona ermesiyle başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal düzeyde, virus replikasyonu düşük hızda ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitif; HBV DNA düzeyi çok düşüktür (61). Hastaların çoğu uzun yıllar bu dönemde kalır. Bu döneme erken giren hastalarda seyir genellikle iyidir. Ancak, bu dönemdeki hastalarda karaciğerde minimal fibroz ve hafif şiddette bir hepatit tablosu olmakla birlikte, özellikle 40 yaşın üzerindeki bazı olgularda ciddi karaciğer hasarı da olabilmektedir (62,63).

Reaktivasyon Dönemi: Bu dönem HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitif olgularda viral replikasyonun tetiklenmesiyle başlar. Karaciğerde süren nekroinflamasyona bağli olarak ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksektir (64). Bu dönemdeki hastalarda HBV genomunda prekor ve kor promotör bölgesinde mutasyon olduğundan HBeAg üretilemez veya minimal olarak üretilir; ancak viral replikasyon sürer (65,66).

İyileşme Dönemi

Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönemdir. Batı toplumlarında yıllık HBsAg kaybı, Doğu ve Asya toplumlarına göre daha yüksek sıklıkta bildirilmektedir. Bu farklılığın, infeksiyonun Doğu toplumlarında daha erken yaşta başlamasından ve genotipik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (67,68). Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte özellikle ilk 10 yıl süresince HBsAg kaybı olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği düşük düzeyde sürebilir (69).

HBV infeksiyonunun doğal seyirindeki olumlu faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir (70-74).

Öneriler

1. İmmün toleran dönemdeki hastalara tedavi önerilmez; bu dönemdeki hastalar izlemeye alınmalıdır.

Tablo 1. Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Doğal Seyirindeki Olumlu Faktörler (70-74)

HBV infeksiyonunun ileri yaşta edinilmesi
İmmün klirens döneminin olmaması ya da kısa sürmesi
Virusun genotipi (genotip B diğerlerine göre daha iyi seyirli)
HBV DNA'nın düşük düzeyde seyretmesi
HBeAg serokonversiyonunun erken olması
Karaciğer histolojisinin iyi olması
Eşlik eden metabolik bir hastalığın (diyabet, obezite vb.) olmaması
HIV, HCV, HDV gibi bir koinfeksiyonun olmaması
Alkol ve tütün kullanımının olmaması

HIV: human immunodeficiency virus, HCV: hepatit C virusu, HDV: hepatit delta virusu.

2. HBsAg-pozitif olgularda, immünoşüpresif tedavi sırasında, HIV ve HCV koinfeksiyonunda hastalığın aktive olabileceği unutulmamalıdır.
3. HBV infeksiyonunun doğal seyirinin ve patogeneziindeki mekanizmaların iyi bilinmesi tedavi ve izlem kararının verilmesinde son derece önemlidir.

Kronik Hepatit B'nin Ülke Ekonomisine Maliyeti

Türkiye'de HBV ile infekte hasta sayısının 3-3.3 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir (75,76). Bunlardan 107 600 hastada karaciğer sirozu gelişmekte ve her yıl 315 karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. Nakil sonrası izlem altındaki hasta sayısı ise yaklaşık 4250'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre KHB'ye bağli HSK'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak 100 000'de 1'dir (77-80).

HBV infeksiyonunun ülke ekonomisine maliyeti doğrudan tedavi maliyetlerinin yanı sıra işgücü kaybı, erken ölüm gibi nedenlerin yarattığı maliyetlerle belirlenir. Hastalığın evresi de maliyet üzerinde etkilidir.

Türkiye'de bir maliyet uyarlaması yapıldığında KHB'nin antivirallerle tedavisi için yaklaşık olarak 120 milyon TL ve hastalığın komplikasyonlarının tedavisi için 930 milyon TL harcanmakta olup yıllık toplam maliyet 1 milyar 50 milyon TL'dir. KHB ile ilişkili komplikasyonların tedavi maliyeti (%89), kullanılan antivirallerin tedavi maliyetinden (%11) anlamlı oranda fazladır (81,82).

Türkiye'deki toplam ilaç harcamaları içinde KHB tedavisinde kullanılan ilaçların oranı %0.7'dir (11). Buna rağmen tedavideki kısıtlamalar ve tanısal sorunlar nedeniyle KHB hastalarının yalnızca %13.5-15'i tedavi şansı elde edebilmektedir (75).

Intercontinental Market Services (IMS Health) 2013 verilerine göre toplam 50 000 hasta KHB tedavisi almakta olup, toplam yıllık maliyet yaklaşık 100 milyon TL'dir. KHB nedeniyle lamivudin (LAM) veya telbivudin (LdT) gibi birinci basamak tedavi alan 20 000 hastanın yıllık tedavi maliyeti 14 milyon TL; entekavir (ETV) veya tenofovir (TDF) gibi ikinci basamak tedavi alan 30 000 hastanın yıllık tedavi maliyeti ise 85 milyon TL'dir (83).

Ülkelerin sağlık hizmetlerine ayırdığı kaynaklar sınırlıdır ve kaynakların daha verimli kullanılabilmesi için sadece maliyet değil maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması zorunlu hale gelmiştir. Maliyet-etkinlik analizleri pek çok faktörün etkisiyle büyük değişiklikler gösteren analizlerdir ve geçerli sonuçlar elde edebilmek için sürekli güncellenmeleri gerekir. KHB gibi tedavisi ve izlemi 10-30 yıl süren, farklı tedavi seçenekleri ve HSK, siroz, ölüm veya iyileşme gibi farklı sonlanım noktaları olan hastalıklarda prospektif çalışma yapılamaz. Bunun yerine sadece hastaların bazal verileri ve literatür verileri kullanılarak en olumlu ve en olumsuz olasılıkların değerlendirildiği ve sonuçta en az ve en çok maliyet-etkin yöntemlerin analiz edilebildiği matematiksel projeksiyon teknikleri kullanılmalıdır. Kalitesi sağlanmış yaşam yılı ("quality adjusted life years", QALY) bu yöntemlerden biridir (84). QALY, hastanın yaşadığı süreyle (tam sağlıklı bireyin yaşam kalite puanı 1 ve ölüm 0 kabul edilir) içinde bulunduğu hastalık evresinin sağkalım oranı (anket sonuçlarından elde edilen sağkalım) çarpılarak elde edilir. Kademeli maliyet-etkinlik oranı ("incremental cost effectivity ratio", ICER) ise doğal seyir maliyetinin tedavi maliyetinden çıkarılması ve doğal seyirle elde edilen QALY'nin, tedaviyle elde edilenden çıkarılması ve ilk sonucun ikinciyeye bölünmesiyle bulunur (85).

Bu analiz yöntemleriyle KHB'de en maliyet-etkin tedavi seçeneği araştırılmıştır (78). Çalışmada 1354 hasta HBeAg-pozitif/negatif ve sirotik/sirotik olmayan olarak dört gruba ayrılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ndeki yol haritasına göre 20 yıllık projeksiyon yapılarak LAM, adefovir (ADV), TDF, ETV, pegile interferon (PegIFN) veya gerekli hastalarda kurtarma tedavilerinin olası sonuçları ve maliyetleriyle komplikasyon oranları ve tedavilerinin maliyetleri dikkate alınmıştır. Sonuçta en yüksek QALY değerinin TDF veya ETV tedavileriyle elde edildiği (16.8 yıl) bulunmuştur. En maliyet-etkin yöntemin TDF monoterapisi olduğu (ICER=15 573 TL) saptanmıştır. Ayrıca TDF ve ETV tedavilerinin maliyetinin Türkiye'de kişi başına düşen milli gelirin (2013 yılında US \$18 000) altında kaldığı ve maliyet-etkinlik açısından uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak maliyet-etkinlik analizlerinde henüz arzu edilen kaliteye ulaşılamamış olmakla birlikte KHB'nin antivirallerle tedavisi maliyet-etkindir.

Akut Hepatit B ve Kronik Hepatit B Tanısı

Biyokimyasal testler olarak ALT, AST, alkalin fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), bilirübin, albümin, protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT'nin normal serum düzeyleri 30-40 İÜ/lt'den azdır. ALT esasen karaciğer hücrelerinde ve sitosolde bulunur. Karaciğer hücre hasarında doğal olarak seruma salınır ve düzeyleri artar. AST, ALT'den farklı olarak sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunur. ALT, AST'ye göre karaciğer hastalığının daha özgül bir göstergesidir. Serum ALT düzeyinin artması karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesidir; ancak ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozun olmadığı anlamına da gelmez (86).

ALP, karaciğerde safra kanaliküllerinin villuslarında bulunur. Karaciğer hasarında, safra yolu tıkanıklıklarında ve

kemik hastalıklarında serum düzeyleri yükselir. Karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunan GGT, bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda artabilir. ALP ve GGT'nin birlikte artışı hastalığın karaciğer kaynaklı olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (86).

Serolojik testler, HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg), anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, anti-HBs, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ve anti-HBe'dir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli belirteçidir. Genellikle enzim immünoessey (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. HBcAg, infekte hepatositlerde eksprese olan intraselüler bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikoru ise serumda saptanabilir; anti-HBc IgM, AHB tanısında önemli bir göstergedir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBeAg prekor proteini tarafından kodlanarak eksprese edilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir (87,88).

Moleküler testler, HBV DNA ve genotip tayinidir. Serum HBV DNA kalitatif veya kantitatif olarak değişik yöntemlerle saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testler sayesinde değerlendirilir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real time"-PCR) tekniğidir. Sonuçlar İÜ/ml olarak verilir (88). Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla birlikte, ülkemizde genotip D baskındır (87).

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, KHB tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktiviteyle fibrozun belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Aynı zamanda karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında yararlıdır (89). Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), KHB tedavi giderlerini karşılamak için, belli özel durumlar dışında tedavi öncesi histopatolojik incelemeyi, dolaşısıyla karaciğer biyopsisi yapılmasını öngörmektedir.

Akut Hepatit B Tanısı

Biyokimyasal Göstergeler: AHB'de AST ve ALT düzeyleri en az on kat yükselmektedir. Transaminaz düzeylerinde yükselme prodromal dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlar; 3-10 gün içinde pik yapar. ALP ve GGT düzeyleri ise yaklaşık iki kat yükselir. AHB'de hepatoselüler hasarın şiddetine ve kolestazın derecesine bağlı olarak bilirübin düzeylerinde de belli derecelerde yükselmeler saptanır. PT uzaması karaciğer hasarına veya kolestaza bağlı olarak görülebilir. K vitaminine yanıt alınamayan PT uzamalarında fulminan hepatite gidiş açısından dikkatli olunmalıdır (87,90).

Serolojik Göstergeler: AHB, HBsAg ve anti-HBc IgM pozitifliğiyle nitelenir (Tablo 2). HBsAg, HBV ile temastan 1-10 hafta sonra prelinik fazda pozitifleşir. Klinik belirti ve bulgular HBsAg'nin pozitifleşmesinden yaklaşık 4-10 hafta sonra görülür. İyileşen olgularda 4-6 ay sonra serumda saptanamaz. HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi enfeksiyonun kronikleştiğini göstermektedir. HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde veya kısa bir süre sonra pozitifleşir; ancak HBsAg'den önce kaybolarak yerini anti-HBe'ye bırakır. AHB'de en önemli serolojik göstergelerden biri, klinik belirti ve bulgularla birlikte ortaya çıkan ve tipik bir enfeksiyonda ilk antikor yanıtı olan

Tablo 2. Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunda Serolojik Tanı (87,88,91)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

anti-HBc IgM'dir. Bu antikor nadiren, HBsAg'nin kaybolup, anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere döneminde AHB'nin tek serolojik göstergesi olabilir. Anti-HBc IgM pozitifliği, KHB akut alevlenmelerinde de görülebilir ve tanısız karışıklığa yol açabilir. Anti-HBc IgG, iyileşen olgularda anti-HBs ile; kronikleşen olgularda ise HBsAg ile birlikte bulunur (87,88,90).

Moleküler Göstergeler: HBV DNA, AHB tanısında rutin olarak kullanılmamakla birlikte viral replikasyonun en iyi göstergesidir. HBV DNA, HBsAg'nin oluşumundan 3 hafta önce serumda saptanabilir ve temas sonrası enfeksiyon oluşumunun erken göstergelerinden birisi olarak kullanılabilir (87).

Kronik Hepatit B Tanısı

KHB tanısı, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasına dayanır. Bunun yanında HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla HBeAg ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır (88) (Tablo 2).

İmmün toleran dönemde ALT ve AST düzeyleri normal sınırlarda, HBsAg ve HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olarak saptanır. HBV DNA çok yüksek düzeylerde saptanmasına karşın immün sistem aktivasyonu olmadığı için karaciğer histopatolojisinde hepatit bulguları yoktur (88).

İnaktif HBV taşıyıcılığı döneminde ALT ve AST düzeyleri sürekli normal sınırlardadır. HBsAg en az altı ay süreyle pozitif, anti-HBe pozitif ve serum HBV DNA düzeyleri ise 2000 İÜ/ml'nin altında saptanır. Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulgular ya yoktur ya da minimaldir. Prognozu iyi olan ve antiviral tedaviye gerek olmayan bu grup hastanın anti-HBe pozitif KHB'den ayırt edilmesi önemlidir. Burada belirleyici olan HBV DNA düzeyidir. Bu nedenle ilk yıl üç ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir. Tanısı doğrulandıktan sonra hastalar daha uzun aralıklarla izlenebilir (88,91).

Reaktivasyon döneminde ALT düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselmeler görülür. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ya da negatif, anti-HBe pozitif ya da negatif olabilir (Tablo 2). HBeAg, anti-HBe serokonversiyonu genellikle HBV DNA düzeylerinde düşüş ve karaciğer hastalığının remisyonuyla ilişkilidir. Ancak ülkemizdeki KHB hastalarının çoğunda olduğu gibi HBeAg serokonversiyonuna karşın aktif karaciğer hastalığı sürebilir. Bu hastalarda prekor ve kor promotör bölgelerdeki mutasyonlara bağlı olarak HBeAg üretimi azalmakla

birlikte replikasyon sürer. HBV DNA düzeyleri 2000 İÜ/ml'den yüksektir (87,88,91).

Karaciğer biyopsisiyle nekroinflamatuvar aktivitenin şiddeti ve fibrozun derecesi değerlendirilir. Bu amaçla en yaygın olarak Ishak (modifiye Knodell) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre histolojik aktivite indeksi toplam 18 puan üzerinden değerlendirilir. 1-6 hafif, 7-12 orta, 13-18 ağır inflamasyon işaretidir. Fibroz ise 6 evre üzerinden değerlendirilmektedir. Evre 5-6 sirotik evreyi işaret eder.

Gizli ('occult') HBV enfeksiyonu, HBsAg-negatif hastalarda HBV DNA pozitifliği olarak tanımlanabilir. Bu grup hastalar HBV'nin diğer serolojik göstergelerine göre seropozitif veya seronegatif olarak ikiye ayrılabilir. Bu hastaların çoğunluğunda rutin testlerle saptanamayan HBsAg pozitifliği vardır. Özellikle kriptojenik kronik karaciğer hastalarında izole anti-HBc IgG pozitifliği durumunda araştırılmalıdır (88).

Akut Hepatit B'nin Kronik Hepatit B Akut Alevlenmesinden Ayırt Edilmesi

KHB seyri sırasında akut alevlenme tablosu sık görülen bir durumdur ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Serum ALT, HBV DNA düzeyinde yükselme, nekroinflamatuvar aktivitenin tekrar belirginleşmesi ya da artmasıyla nitelenir. Akut alevlenme, HBeAg-pozitiflerde daha fazla olmakla birlikte anti-HBe-pozitiflerde ve hatta izole anti-HBc IgG pozitifliği ve anti-HBs pozitifliğinde de görülebilir. Akut veya asemptomatik olabilir. Özellikle ikterik seyreden akut alevlenme, AHB enfeksiyonunu taklit edebilir. Oldukça zor olsa da iki tabloyu ayırt etmek gerekir; çünkü prognoz ve tedavi yaklaşımları farklıdır. AHB hastalarının çoğu kendiliğinden iyileşir; fulminan seyirli haric çoğu kez tedavi gerektirmez. Buna karşılık akut alevlenme hepatik dekompensasyona gidebilir ve tedavisi gerekir (92).

KHB'de akut alevlenme iki şekilde olabilir: [1] İmmün aktif evredeki hastalarda, bazen de HBeAg-negatif KHB'de immün alevlenme olur ve viral klirens gidebilir. [2] Daha önce normal ALT ile inaktif HBV taşıyıcısı olan, hatta HBsAg negatifleşmiş hastalarda viral replikasyon artışına bağlı reaktivasyon olabilir. HBV enfeksiyonunda akut alevlenme ve reaksiyon nedenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

İmmün alevlenme, KHB'li bir kişide serum ALT düzeylerinde hızla normalin üst sınırının (NÜS) beş katı veya daha fazla yükselme olmasıdır veya daha önceki düzeylerin iki ka-

tına çıkmasıdır. Alevlenmelerde HBcAg spesifik CD4 T hücreleri reaktivasyonu artar. HBV spesifik CD8 hücre aktivasyonu hepatositlerde nekroz ve apoptoz yoluyla karaciğer hasarını oluşturur (93).

Reaktivasyon, inaktif veya geçirilmiş KHB'nin aktif infeksiyon haline dönüşmesidir. HBV DNA'nın negatifken, pozitifleşmesi veya >1 log artışıyla nitelenir. Önce HBV DNA artışı, ardından karaciğerde inflamasyon bulguları ve ALT yükselmesi gelişir (94). Spontan olarak olabileceği gibi sıklıkla kanser kemoterapisi, immünoşüpresyon ya da immün sistem fonksiyonunda değişme sonucu ortaya çıkar. İmmünoşüpresif ilaç ya da kemoterapi alan hastalarda farklı olarak konak immün sisteminde bozulma vardır ve HBV reaktivasyonuna yol açar. Hatta HBV infeksiyonu gerilemiş kişilerde bile immün aracılı iyileşme cccDNA'yı elimine etmediği için replikasyon başlayabilir ve virus sitopatik hale gelebilir. Spontan reaktivasyonun immünolojik mekanizması anlaşılammıştır.

Kronik karaciğer hastalığında akut yetmezlik ("acute-chronic liver failure"), yüksek ALT düzeyi, ikter, koagülopati ve karaciğer yetmezliğiyle giden bir tablodur; dekompanasyona ve yüksek oranda ölüme yol açabilir. Serum HBV DNA düzeylerinin >10⁹ kopya/ml olması AHB'den ayırt ettirir (95,96).

Klinik Olarak Ayırt Etmede Yardımcı Olabilecek Bulgular: İkterik hastalarda klinik tablosu benzer olan bu iki durumu ayırt etmek çok zordur. Hatta akut alevlenmelerde akut hepatitin en önemli göstergesi olan anti-HBc IgM de pozitif olabilir. Ağır alevlenmeler yanlılıkla AHB infeksiyonu olarak yorumlanabilir. Diğer hepatit viruslarının infeksiyonlarına ait pozitif seroloji, KHB zemininde diğerlerinin akut infeksiyonu olarak yorumlanabilir. Sadece HBV infeksiyonu göstergeleri pozitifse, iyi alınmış bir öykü, viral göstergeler ve zaman içinde yapılacak histolojik inceleme, birlikte değerlendirilerek AHB infeksiyonu ve KHB akut alevlenme birbirinden ayırt edilmek zorunda kalınır.

Ayrıntılı bir öykü alınması çok önemlidir. Geçmişte KHB olması, aile öyküsünün olması, kronik infeksiyonu; yakın zamanda kan transfüzyonu, iğne batması, perkütan yaralanma, ağız ve diş girişimi öyküsünün olması ise akut infeksiyonu düşündürür. Akut alevlenmelerde de klinik semptomlar olmakla birlikte, AHB infeksiyonunda semptomatik seyir daha sık görülür. Klinik olarak asit, kronik karaciğer hastalığına ait belirtiler, splenomegali olması altta kronik hastalık olduğunu düşündürür. İkter akut hepatitte, splenomegali de kronik hepatitin akut alevlenmesinde daha yaygındır. Bununla birlikte klinik olarak ayırt etmek her zaman mümkün değildir (92-94,97-99).

Akut Hepatit B ve Kronik Hepatit B Akut Alevlenmesinde Karaciğer Fonksiyon Testleri

Her ikisinde de transaminazlar yüksek olabilir. AHB daha semptomatik olup nekroinflamasyon bulguları, ALT ve bilirübin düzeylerinde yükselme daha belirgindir; ancak biyokimyasal testler, tek başına her iki tabloyu ayırt ettirmez.

Akut Hepatit B ve Kronik Hepatit B Akut Alevlenmesinde İmmünolojik ve Viral Göstergeler

Anti-HBc IgM: Kronik hepatitlerde anti-HBc IgM uzun süre düşük düzeyde pozitif kalabilir. Bu nedenle ticari testler

Tablo 3. Hepatit B Virusü İnfeksiyonunda Akut Alevlenme ve Reaktivasyon Nedenleri (92-97)

İmmün klirens sırasında hepatositlerin immün lizisi
Spontan immün reaktivasyon
KHB tedavisiyle ilişkili
Nükleoz(t)id analoglarının kesilmesi
Nükleoz(t)id analoglarına karşı viral direnç gelişimi
Nükleoz(t)id analogu toksisitesi
İnterferonla ilişkili immün stimülasyon
HBV genotipik varyasyonla indüklenme
Prekor/kor promotör mutanları
HBV DNA polimeraz mutanları
Gebelik
Süperinfeksiyonlar ve HIV koinfeksiyonu
Cerrahi, stres
İmmünoşüprese konaklarda viral reaktivasyon
Sitotoksik kemoterapi veya immünoşüpresif tedavi
Kortikosteroid
Anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) ajanlar
Ritüksimab
Metotreksat, 6-merkaptopurin, azatioprin

çoğunlukla daha yüksek IgM değerlerini gösterecek şekilde hazırlanmıştır; ancak duyarlılığı daha yüksek testlerle pozitiflik saptanabilir. KHB akut alevlenmesi olan hastaların ise yaklaşık dörtte üçünde daha düşük değerlerde olmak üzere anti-HBc IgM saptanabilir ve bu antikörlerin molekül ağırlıkları farklılık gösterir. KHB akut alevlenmesinde 7S anti-HBc IgM; AHB'de ise 19S anti-HBc IgM daha yaygındır. Bu özellik iki durumun ayırt edilmesine yarayabilir. Aynı amaçla AHB'de daha yüksek sonuç veren kantitatif anti-HBc IgM testleri de kullanılabilir. AHB'li hastaların %80'inden fazlasında 1000'de 1 titreden büyük değerler saptanmaktadır. Örnek verecek olursak "cut-off" değerinin >10 olması ve yüksek avidite AHB lehinedir (100,101).

HBsAg testleri: AHB'de HBsAg titresi daha düşüktür ve altı ay içinde kaybolması AHB infeksiyonu lehinedir.

HBV DNA: AHB'de HBV DNA düzeyleri daha düşüktür; hatta saptanamayabilir. İmmünoşüpresif tedavi sonucu alevlenme olanlarda immünoşüprese olmayanlardaki alevlenmelere göre HBV DNA düzeyleri daha yüksektir (HBV DNA >1x10⁵ İÜ/ml). HBV reaktivasyonunu izleyerek immün klirens olanlarda ALT düzeyleri yüksek olmasına karşın HBV DNA düzeyleri düşük olabilir. Anti-HBc IgM / viral yük oranı da kullanılan yöntemlerden biridir; yüksek değerler AHB lehinedir.

HBcAg: Tek başına ayırt ettirici değildir; ancak AHB'de HBcAg titreleri düşüktür.

α-fetoprotein (AFP): Yüksek AFP düzeyleri (>100 ng/ml) daha ilerlemiş karaciğer hasarını gösterir (94,101-103).

Kısa süreli ("transient") elastografi: Akut alevlenme sırasındaki ölçüm yanıltıcı olabilir. ALT düzeyi normale döndük-

ten sonra karaciğer sertliğinin sürmesi, KHB akut alevlenmesi lehinedir (104,105).

Histopatolojik inceleme: KHB'nin ayırt edilmesinde yardımcıdır; ancak koagülopati ve dekompanseasyon nedeniyle her hastada yapılamayabilir. Akut alevlenmelerde, akut hepatit bulguları nedeniyle bulgular maskelenebilir; ya da daha önceden inaktif olan hastalarda KHB bulguları görülmez. Ayırt edilemeyen olgularda akut dönem geçince biyopsi tanıda yardımcı olur. Hastalar yakın izleme alınmalı ve gerekirse gecikmeden antiviral tedaviye başlanmalıdır (106).

Öneriler

1. AHB ve KHB akut alevlenmesini ayırt etmede hiçbir test tek başına yeterli olmamaktadır.
2. İyi bir öykü alınmalı ve hastanın altta yatan koşulları değerlendirilmelidir.
3. Yüksek anti-HBc IgM, düşük HBV DNA, HBeAg ve HBsAg titresi AHB infeksiyonunu düşündürmelidir.
4. Yüksek HBV DNA ($>1 \times 10^5$ IU/ml), düşük anti-HBc IgM (1000'de 1 titreden düşük), yüksek AFP (>100 ng/ml) KHB akut alevlenmesi olarak kabul edilmelidir.
5. Ayırt edilemeyen olgularda akut dönem geçince biyopsi düşünülmelidir ve gerekirse gecikmeden antiviral tedaviye başlanmalıdır.

Kronik Hepatit B Tedavisi

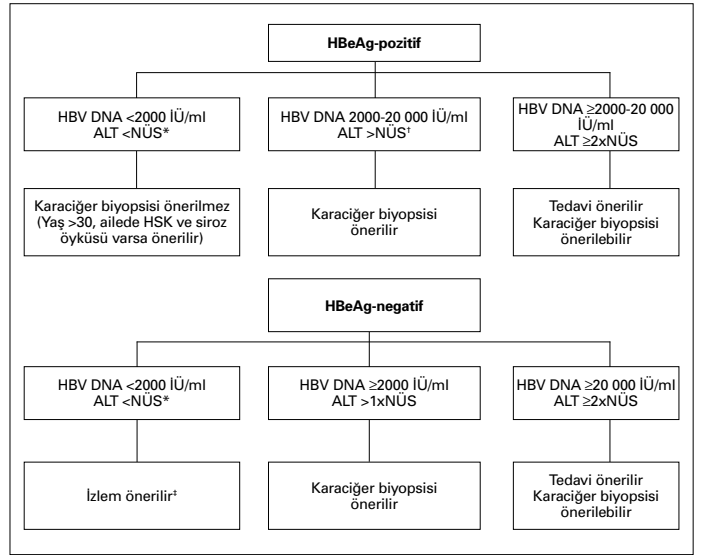
Tedavinin Amacı

KHB'de tedavinin amacı, hastalığın progresyonu ile oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır. Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu amaca ulaşılabilir (107). Ancak KHB enfekte hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın persistansı nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir (108). Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenезin sürmesine ve HSK gelişimine yol açabilmektedir (109).

KHB tedavisinde ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır. Böylece siroz ve HSK gibi komplikasyonların engellenmesi hedeflenmektedir. Tedavinin hedefleri HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda farklılık göstermektedir (110).

HBV DNA titreleri, HBeAg-negatif hastalarda HBeAg-pozitif hastalardan daha düşüktür. HBeAg-negatif hastalarda uzun süre tedavi gerekeğinden antiviral ilaçların potansi ve direnç riski HBeAg-pozitif hastalardan daha önemlidir.

KHB'si olan hastanın tedavi adayı olduğunu söyleyebilmek için en az 6 aydır serum HBsAg pozitifliği olması gerekir. İkinci aşamada HBeAg ve anti-HBe durumu belirlenmelidir. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda en ideal tedavi sonlanım noktası, anti-HBs serokonversiyonlu ve serokonversiyonsuz uzun süreli HBsAg kaybıdır. HBeAg-pozitif hastalarda özel olarak bu antijenin kaybolmasının prognozla ilişkili olduğu gösterildiğinden, uzun süreli anti-HBe serokonversiyonu olumlu bir basamaktır. HBeAg serokonversiyonuna ulaşamamış HBeAg-pozitif hastalarda ve HBeAg-negatif hastalarda, tedaviyle ulaşılan HBV DNA negatifliği ise en çok istenen bir sonraki sonlanım noktasıdır. Oral antivirallerin tedavi başarısının gösterilmesi için HBsAg düzeyinin kantitatif olarak izlenmesi, HBV DNA dü-



Şekil 3. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı (89).

*3-6 ay arayla en az 3 kez normalin üst sınırını geçmemesi.

†3-6 ay arayla en az 2 kez normalin üst sınırını geçmesi.

‡İleri karaciğer hastalığı olmayan veya HDV koinfeksiyonu / süperinfeksiyonu olmayan hastalarda.

zeyleri kadar bilgi vermemektedir. Bunun nedeni, oral antivirallerin revers transkriptaz inhibisyonu ile HBV DNA replikasyonu üzerinde etkili olmaları, buna karşılık pre-S1/pre-S2/S, prekor ve X yollarının transkripsiyonu ya da translasyonu üzerinde doğrudan bir etkilerinin olmamasıdır. IFN α gibi immün temelli tedavilerde ise replikasyon revers transkriptaza (RT) bağımlı olmayan yollardan engellenmektedir (89,93,97,111).

Karaciğerde aktif viral replikasyonun varlığı HBV DNA düzeyi ölçümüyle belirlenebilir. Tedavi adayları kılavuzlara göre değişiklik gösterse de HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalar için optimal tedaviler belirlenmiştir. Bu hastalardaki izlem ve tedavi kararına ilişkin yaklaşımlar Şekil 3'te ayrı ayrı gösterilmiştir (89).

Tedavi

Lamivudin: 1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır. LAM, HBV infeksiyonu tedavisinde uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımları önemli değişiklikler geçirmiştir (112,113). Kısa süreli kullanımda LAM ile yüksek bir yanıt hızı elde edilirken, uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonuna bağlı olarak biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir. Bu nedenle günümüzde LAM'ın uzun süreli tedavi gerektiren KHB için ilk seçenekler arasında yer almaması daha uygun görülmektedir (114). LAM tedavisi immünoşüpresif tedavi alan hastalarda kısa süreli kullanımlarda ön plana geçmektedir.

Adefovir: ADV, HBV tedavisinde kullanım onayını 2002 yılında almıştır (115). Etkinliğinin yavaş olması, genetik bariyerinin düşük olması, nefrotoksisite potansiyelinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların

Tablo 4. Kronik Hepatit B'de Tedavi Türlerine Göre Virolojik Yanıt Tanımları (89)

İnterferon ve Pegile İnterferon Tedavisi	
Virolojik yanıt:	Tedavinin 6. ayında, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra HBV DNA<2000 İÜ/ml olması.
Kalıcı virolojik yanıt:	Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA<2000 İÜ/ml olması.
Nükleoz(t)id Tedavisi	
Primer yanıtızsızlık:	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log İÜ/ml azalma olması.
Virolojik yanıt:	HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi.
Kısmi virolojik yanıt:	Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log İÜ/ml azalma olması, fakat RT-PCR ile saptanabilir düzeyde olması.
Histolojik yanıt:	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması.
Tam yanıt:	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması.
Tedavi sonu yanıt:	Tedavi bitiminde elde edilen yanıt.

kullanıma girmesinden sonra KHB tedavisindeki ilk seçenekler arasında çıkmıştır (116). 18 yaş altı KHB hastalarının oral antiviral tedavisinde indikasyonu olan tek ilaç olmasından dolayı bu grupta önemini korumaktadır.

Telbivudin: LdT, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır. LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında yeğlenebilir. Ancak 3-6 aylık takiplerle direnç açısından izlenmesi gerekir (117,118). Glomerüler filtrasyon hızını yükseltme özelliğinden dolayı kronik böbrek hastalığında ideal tedavi seçeneği gibi durmaktadır (119).

Entekavir: ETV, HBV tedavisinde kullanım onayını 2005 yılında almıştır. ETV, TDF dışındaki nükleoz(t)id analogları (NA) ile karşılaştırıldığında, genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü HBV DNA baskılaması sağlamaktadır. ETV ile yapılan birçok çalışmada HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif hastalarda genotipik direnç hızlarının düşük (%1.2) olduğu görülmektedir (120). Direnç gelişme hızı düşük olmakla birlikte "sıfır" da olmadığı için yakın izlem önerilmektedir (121). LAM ile aynı direnç profiline sahip olduğundan LAM direnci olan hastalarda kullanılmaması daha uygundur.

Tenofovir: TDF, KHB tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiş, yapısal olarak ADV'ye benzeyen bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. Yedinci yılında TDF'ye direnç saptanmamıştır (122). Kategori B olması nedeniyle gebelerde yeğlenmesi önerilmektedir. Günümüz koşullarında en uygun tedavi protokolleri arasında yer almaktadır (123).

İnterferon/Pegile İnterferonlar: PegİFN, yüksek etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeniyle standard interferonların yerini almıştır. PegİFN yanıt hızlarının yüksek olmasına karşın, uzun süreli izlemde relaps hızlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak kullanımının yararlı olabileceği düşünülen bazı hastalarda kullanılabilir. Başlangıç ve tedavi sonu viral yük, yaş ve genotipe göre virolojik yanıt öngörüle-bilmektedir. HBV DNA 2000-20 000 İÜ/ml olan ve ALT düzeyi >2 NÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda önerilmektedir (89).

KHB'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bunlar biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, serolojik ya-

nıt, histolojik yanıt ve tam yanıt olarak sınıflandırılmaktadır (89,124). Uygulanan tedavi türlerine göre virolojik yanıt tanımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

HBeAg-Pozitif Hastada Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Sonuçları

Pegile İnterferon: HBeAg-pozitif 814 hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada, 48 haftalık tedaviden sonra PegİFN α -2a'nın gerek tek başına gerekse LAM ile kombinasyonunun, tedavi sonrası 24. haftada HBV DNA'nın baskılanması açısından bir farkı bulunmamıştır (%14/%14) (125). HBeAg serokonversiyonu açısından bakıldığında ise 48. hafta sonunda tek başına PegİFN alan grupta HBe serokonversiyonu %27 iken, PegİFN α -2a+LAM alan grupta bu hız %24 olarak bulunmuştur. Aynı hızlar tedavi sonrası 24. haftada %32 ve %27 olarak saptanmıştır. HBsAg serokonversiyonu ise 72. hafta sonunda her iki grupta da %8 olarak bulunmuştur. Aynı grup hastada benzer bir tasarımla yapılan çalışmada ise, HBeAg-pozitif 307 hastada HBV DNA'nın saptanamaz düzeylerde bulunma hızı tedavi sonrası 26. haftada tek başına PegİFN α -2b alan grupta %9 iken, LAM ile kombine edilmiş grupta %7 olarak bulunmuştur (126). HBeAg serokonversiyonu açısından bakıldığında ise 52. hafta sonunda tek başına PegİFN α -2b alan grupta anti-HBe serokonversiyonu %25 iken, PegİFN α -2b + LAM alan grupta bu hız %22 olarak bulunmuş; aynı hızlar tedavi sonrası 26. haftada her iki grupta da %29 olarak saptanmıştır. HBsAg serokonversiyonu ise tedavi sonrası 26. hafta sonunda her iki grupta da %7 olarak bulunmuştur.

Lamivudin, Telbivudin ve Adefovir: Günümüzde LAM, LdT ve ADV'nin KHB'nin uzun süreli tedavisindeki yeri, gittikçe artan bir biçimde sorgulanmaktadır. Bu üç antiviralle ilgili en önemli sorun uzun dönemdeki direnç gelişimidir. Her üçünün de genetik bariyerinin düşük olmasından dolayı, bu ilaçlar genetik bariyeri yüksek antiviraller bulunmadığı ya da kullanılmasının uygun olmadığı durumlarda önerilmektedir (89). LAM ve ADV'nin beş yıl sonunda geliştirdikleri direnç hızları sırasıyla %70 ve %29'u bulmaktadır. LdT, LAM'a oranla daha potent bir antiviral olmasına karşın, hem bazal HBV DNA düzeyleri yüksek hastalarda hem de tedavinin altıncı ayında saptanabilir HBV DNA'sı bulunan grupta yüksek direnç hızları söz konusudur (127).

Entekavir: KHB tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve direnç gelişimi açısından genetik bariyeri yüksek iki anti-

ralden biridir. HBeAg-pozitif hasta grubunda tedavi öncesi bazal HBV DNA düzeyi, oral antiviralin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemlidir (128). ETV tedavisine 96 hafta sonraki yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıçtaki viral yükün yüksek (10^9 kopya/ml) olması, virolojik yanıt için negatif bir belirteç olarak saptanmıştır. Tedavinin 96. haftasındaki virolojik yanıt, viral yükü yüksek olan hastalarda %68; başlangıçtaki viral yükü düşük olanlarda ise %86 olmuştur (129).

Tenofovir: KHB tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve direnç gelişimi açısından genetik bariyeri yüksek iki antiviralden diğeri olan TDF'nin ise son olarak yedinci yıl verileri açıklanmıştır. Altıncı yılda virolojik baskılanma hızı %99 iken, bu hız yedinci yılın sonunda da %99 olarak bildirilmiştir. HBeAg kaybı %50'den %55'e, HBeAg serokonversiyonu ise yedinci yılın sonunda %40'a yükselmiştir. HBsAg serokonversiyonu ise altıncı yılda %11 iken, yedinci yılın sonunda %12'ye yükselmiştir (122).

HBeAg-Negatif Hastada Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Sonuçları

Pegile İnterferon: Peg-IFN α -2a tedavisinin kesilmesinden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızı %20 dolaylarındadır. NA'nın 12. ayda kesilmesi durumunda kalıcı virolojik yanıt ise %5 olarak saptanmıştır (89). İnterferonlar immün modülatör olarak antiviral etki gösterirler. Günümüzde kullanılan PegIFN (α -2a ve α -2b)'lerin en önemli avantajları tedavi sonunda daha yüksek HBsAg kaybı görülmesi ve tedavi sürelerinin belirli olmasıdır. Ancak yüksek tedavi maliyetleri ve ciddi ilaç yan etkilerinin yanı sıra tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızları da çok yüksek değildir. Ayrıca IFN'lerin tedavi başarıları virusun genotipiyle de yakından ilişkilidir. Genotip A ve B'de tedavi yanıtlarının genotip C ve D'ye göre daha iyi olduğu bilinmektedir (130,131). Ülkemizdeki HBV enfeksiyonlarının neredeyse tamamı genotip D'dir (132). Genotip D hastalarının IFN tedavisine en az yanıt veren hasta grubunu oluşturduğu ve bu hızın yaklaşık %25 kadar olduğu çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir. Ayrıca tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt üzerine kullanılan PegIFN türünün bir etkisinin olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızı PegIFN α -2a grubunda %17.2, PegIFN α -2b grubunda ise %18 olarak bulunmuştur (133).

Lamivudin: LAM ile HBeAg-negatif hastaların uzun dönem (5 yıllık) tedavisinde virolojik yanıt %30-35 arasında olmakta ve özellikle 24. haftada HBV DNA'nın negatifleşmesi bunda belirleyici olmaktadır (pozitif prediktif değeri ~%90) (134). HBeAg-negatif 636 naif hastanın 5 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada beş yılın sonunda hastaların %70'inde direnç gelişmiştir. Kalan 191 hastanın tedavisi sürdürüldüğünde bunların da %33'ünde direnç geliştiği, %67'sinde viral süpresyonun sürdüğü ve toplam olarak %11.7 oranında HBsAg kaybı gözlenmiştir (115). İlacın genetik bariyerinin düşük olması nedeniyle kolay direnç gelişmekte, direnç oranı ikinci yılın sonunda %38 ve beşinci yılın sonunda %65'e ulaşmaktadır. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle LAM'ın HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alması uzun ömürlü olamamıştır. Ancak uzun

yıllardır kullanıldığı gebeler gibi özel hasta gruplarında güvenirliliğine ilişkin deneyim çoktur (135).

Telbivudin: Yapılan çalışmalarda 2 yıllık tedavi sonucunda HBV DNA $\geq 10^9$ kopya/ml ve ALT $\geq 2xNÜS$ olan hastalarda virolojik yanıt hızı %89.1, direnç hızı ise %3.1 olarak saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada, LdT ile tedavinin dördüncü yılında HBeAg-negatif hastaların %86'sında HBV DNA saptanamaz düzeydeyken, kümülatif direnç hızı %10 olarak bildirilmiştir (137).

Adefovir: Yavaş etkili bir antiviral olup etkinliğinin tedavinin ikinci yılında değerlendirilmesi gerekir (116). ADV tedavisinde 5 yıllık tedavi sonucunda virolojik yanıt %70 dolayında saptanırken, HBsAg kaybı %5 kadardır (134). LAM'dan farklı bir direnç profiline sahiptir. Tedavinin ikinci yılında %3, beşinci yılında %20-29 oranında direnç gözlenmektedir (138). Birçok ülkede halen kullanılmasına karşın daha güçlü antiviral ajanların keşfedilmesinden sonra KHB tedavisinde ilk seçenekler arasından çıkmıştır (116).

Entekavir: Tedavinin birinci yılında HBeAg-negatif hastaların %90'ında HBV DNA saptanamayacak düzeylere inmiştir (89,116). Beş yıl kullanımdan sonra HBeAg-negatif naif hastaların %95'ten fazlasında HBV DNA düzeyleri saptanamayacak düzeye inmektedir (139). Ülkemizde 2210 hasta verisinin değerlendirildiği bir meta-analizde 48. ayda hastaların %99.6'sında viral yük saptanamaz düzeyde bulunmuştur (127). Ayrıca uzun süre ETV tedavisi sonrası başlangıçta fibroz skoru >2 olan hastaların %72'sinde fibroz skorunun 0-1'e gerilediği gösterilmiştir (140). ETV direnci naif hastalarda nadir olup, 5 yıllık tedavi sonunda %1.2 dolaylarında iken LAM direnci olanlarda ikinci yılda %9'lara ulaşmaktadır (116).

Tenofovir: TDF'nin LAM direnci olan veya naif hastalarda ADV'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (141,142). Çok merkezli GEMINIS çalışmasında, HBeAg-negatif naif hastalarda 24. ayda virolojik yanıt %94 olarak saptanırken, altı yıllık tedavi sonunda HBeAg-negatif hastalarda saptanamayan HBV DNA oranı %99 olarak bulunmuştur (139). TDF tedavisinde 6 yıllık izlemlerde ilaç direncine rastlanmamıştır (143). Başka bir çalışmada TDF kullanımıyla 5 yıllık izlemde hastaların %87'sinde histolojik iyileşme, %51'inde ise fibrozda gerileme olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada izlenen 641 hastanın yalnızca 9'unda ilaç kesmeyi gerektirecek bir yan etki gözlenmiştir (123).

Öneriler

1. PegIFN, seçilmiş özel hasta gruplarında ilk seçenek olmalıdır.
2. LAM, genetik bariyeri düşük bir antiviral olması ve kolay direnç gelişebilmesi nedeniyle KHB tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almamalıdır. LdT, LAM'a oranla uzun dönem direnç gelişim hızları daha iyi gibi görünse de, HBeAg-pozitif KHB tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almamalıdır.
3. Dirence karşı yüksek bariyeri olan ETV ve TDF'nin, gerek HBeAg-negatif, gerek HBeAg-pozitif hastalarda ilk seçenek olarak kullanılmaları düşünülmelidir.
4. Gebe hastalarda kategori B'de yer alan LdT ve TDF yeğlenmelidir.

Nükleoz(t)id Analoglarına Karşı Viral Direnç ve Direncin İzlemi

KHB'nin NA ile tedavisinde gelişen ilaç direnci, önemli bir sorundur (144). Bunun en önemli nedeni HBV polimeraz genindeki (*pol*) mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ya ilaca yanıtızsızlığa yol açar (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesini artırır (kompansatuar mutasyonlar) (145). Öte yandan, HBV'nin viral kinetiği nedeniyle KHB'li hiç tedavi almamış (naif) bireylerde de NA ile ilişkili mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir (146).

KHB'de HBV replikasyonu yaklaşık olarak $>10^{12-13}$ viriyon/gün kapasitesindedir (147). Ayrıca HBV, RT enziminin hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması nedeniyle, viral replikasyon sırasında tüm HBV genomunun her bir bazında, 10^{-5} substitüsyon/baz/siklus olasılığıyla mutasyonlar meydana gelebilmektedir (148).

Bir çember biçiminde olan HBV genomundaki düzenlemenin sonucu olarak, revers transkriptaz enzimini kodlayan polimeraz geni (*pol*) ile HBsAg'yi kodlayan yüzey geni (*S*) çakışma gösterir. Bir bakıma, antiviral tedavinin hedefini kodlayan gene, aşının oluşturduğu antikorların hedefini kodlayan gen, üst üste gelmiştir. KHB'nin NA ile tedavisi sırasında polimeraz geni birtakım mutasyonlara uğrarsa, bu mutasyonlar aynı zamanda HBsAg'nin "a" determinantında da değişikliklere neden olur (149,150). Bu değişiklikler, KHB progresyonunda relapslar, aşıyla HBV infeksiyonunun önlenememesi, hepatit B immün globülini (HBIG) ile pasif immünizasyonun etkisiz kalması ve HBsAg'nin tanı testlerince saptanamamasıyla sonuçlanabilmektedir (149). LAM'ın tedavide uzun yıllar yaygın olarak kullanılmasının, HBsAg değişikliği gösteren mutantların ortaya çıkmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür. "Antiviral drug-associated potential vaccine escape mutant" (ADAPVEM) şeklinde adlandırılan bu mutantlar nedeniyle KHB'nin NA ile tedavisiyle ilgili olarak *pol* geninin yanı sıra *S* geninin de analiz edilmesi yararlı olabilir (150). Genomundaki değişiklikler kalıcı olabilen böyle dirençli HBV suşları, kişiden kişiye aktarılabilir ve bunun halk sağlığı üzerinde önemli etkileri olabilir (150,151).

Bu nedenle KHB'li bir hastada etkin bir NA tedavisi, ilaca dirençli suşların seçilmesini önlemeli ve meydana gelen tüm viral varyantları baskılayabilmelidir (152). LAM ve LdT kullanımının yaygın ya da zorunlu olduğu popülasyonlarda (ülkemizde bir süre öncesine kadar geçerli olan SUT'a göre KHB'li hastalarda HBV DNA düzeyi $<10^7$ İÜ/ml ise NA tedavisi yalnız LAM ya da LdT ile başlatılabilmekteydi) primer ve kompansatuar ilaç direnci mutasyonları sıklıkla saptanmaktadır (153-156). KHB'li hastaların NA tedavilerinde ortaya çıkabilen primer ve kompansatuar ilaç direnci mutasyonları ve *S* geninde yol açtıkları aminoasid değişiklikleri Tablo 5'te görülmektedir.

KHB'li hastaların NA tedavilerinde HBV genomunun RT bölgesi, primer ilaç direnci mutasyonları yönünden analiz edilirken, bu bölgeyle çakışan *S* geni mutasyonlarının da birlikte analiz edilmesi metodolojik olarak mümkündür. Bu amaçla HBV DNA'nın analizinde popülasyon sekanslama yönteminin seçilmesi yararlı olacaktır (153,154). Popülasyon sekanslama yöntemiyle bilinen NA direnci mutasyonlarının yanı sıra kompansatuar mutasyonlar da saptanabilmekte ve

yeni mutasyonlar tanımlanabilmektedir. HBV *pol* geninde NA hedef bölgesinde meydana gelen kompansatuar mutasyonlar, KHB'li hastaların tedavilerinde gereksiz ya da hatalı ilaç değişiklikleri yapılmasına yol açmaktadır. Hem NA naif hem de LAM ve/veya ADV tedavisi alan KHB hastalarında rtQ215H/Q/P/S kompansatuar mutasyonları sık saptanmaktadır (153-157). Bu nedenle NA tedavilerinde yapılacak ilaç değişikliklerinde ve rasyonel bir NA yönetiminde HBV ilaç direnci analizleri yapılması önemlidir.

Öneriler

1. HBV ilaç direnci mutasyon analizi klinik tedavi yönetiminin bir parçası olmalıdır.
2. Genetik bariyeri düşük olan ilaç tedavilerindeki rejim değişiklikleri, HBV ilaç direnci analizine göre rasyonel olmalıdır.
3. KHB'li hastaların tedavilerinde gereksiz ya da hatalı ilaç değişiklikleri yapılmasına yol açmamak için kompansatuar mutasyonlar mutlaka gösterilmelidir.
4. KHB'li bir hastada etkin bir NA tedavisi, ilaca dirençli suşların seçilmesini önlemeli ve meydana gelen tüm viral varyantları baskılamalıdır.
5. HBV genomunun *pol* geninde primer ve kompansatuar mutasyonların tümü aynı anda analiz edilmeli ve bu amaçla analiz tekniği olarak HBV DNA popülasyon sekanslama seçilmelidir.
6. HBV genom organizasyonunda, *pol* geninin tamamen HBsAg proteinini kodlayan yüzey (*S*) geniyle çakıştığı ve meydana gelen primer ve kompansatuar mutasyonların HBsAg antijeninin "a" determinantında ve çevresinde bulunan yapı ve fonksiyonları etkileyebileceği akıld tutulmalıdır.

Hepatit B'den Korunma

Hepatit B'den korunmada HBV aşıları tüm dünyada 30 yıldan beri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelerde yenidoğan bebeklerin aşılanmasını önermekte ve birçok ülkede uygulanmaktadır. Aşıların yapılmaması durumunda oluşabilecek aktif infeksiyon, kronik hepatit, siroz ve HSK yönünden tetkik ve tedavi maliyetlerinin yanı sıra yaşam kalitesi ve sağkalm da göz önünde bulundurulmalı ve aşılanmanın önemi tartışılmamalıdır (164). HBV aşısı önceleri belli riskleri taşıyan kişilere önerilirken, günümüzde başta yüksek riskli olarak tanımlanan grup olmak üzere, HBV'den korunmak isteyen herkesin aşılanması görüşü benimsenmektedir (165).

Günümüzde kullanımdaki HBV aşıları, HBV'nin rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Çok sayıda rekombinan aşı vardır. Bu aşıların hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça etkin ve güvenilir oldukları çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir (166). 0, 1 ve 6. aylarda birer doz aşı uygulaması, en iyi antikor yanıtı alınan ve günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan aşı şemasıdır. 0, 1, 2 ve 12. aylarda birer doz aşı uygulaması ise hızlı yanıt elde edilmek istendiğinde uygulanan şemadır. Ayrıca 0, 10, 21. günlerde ve 0, 7, 28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha uygulandığı, hızlandırılmış aşı şemaları da bulunmaktadır. Aşı dozu çocuklarda 10 µg, erişkinlerde ise 20 µg şeklindedir (166,167).

Tablo 5. Kronik Hepatit B'de Primer ve Kompansatuar Nükleoz(t)id Direnci Mutasyonları ve Gelişimine Neden Oldukları S Geni Mutasyonları (146,154,158-163)

Nükleoz(t)id Analöğü	Primer ve Kompansatuar Direnç Mutasyonu	HBsAg'de Değişiklik
L-nükleozidler		
LAM, LdT	rtL80I/V (kompansatuar)	-
LAM, FTC	rtV173L (kompansatuar)	sE164D
LAM, FTC, L-FMAU	rtL180M	-
LAM, LdT, FTC, L-FMAU	rtA181T/S/V	sL173F
LAM, LdT, FTC, L-FMAU	rtM204V/S	sI195M
LdT, FTC, L-FMAU	rtM204I	sW196S/L
LAM, LdT, FTC, L-FMAU	rtQ215H/P/S (kompansatuar)	-
Asiklik fosfonatlar		
ADV, TDF	rtA181T/V	sW172stop
ADV, TDF	rtA181T/V	sW172L
TDF	rtV191I (kompansatuar)	sW182stop
TDF	rtA194T/S (kompansatuar)	-
ADV	rtQ215H/P/S (kompansatuar)	-
ADV	rtV214A (kompansatuar)	-
ADV	rtI233V	-
ADV, TDF	rtN236T	-
D-siklopentan		
ETV	rtI169T	sF161H/L
ETV	rtT184C	sL175F + sL176V
ETV	rtT184L/S	sL175F
ETV	rtT184G/M	sL176V/stop
ETV	rtS202C/G	sS193F/L
ETV	rtS202I	sS194F/S
ETV	rtM250V	-

FTC: emtricitabin, L-FMAU: klevudin.

Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 IU/ml ve üzerinde olması gerekir. Ancak yeterli antikor oluştuğu saptanan kişilerde sonradan antikor düzeyi bu değer altına veya saptanamayacak düzeylere gelse bile HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğun sürdüğü bilinmektedir. Virüsle tekrar karşılaşıldığında bellek hücreleri tarafından antijenik yapı tanınmakta ve antikor yapımı uyarılmaktadır. Bu nedenle immün sisteminde sorunu olmayan kişilere rapel doz önerilmemektedir (166,167).

Hepatit B Virüsüyle Temas Sonrası Yapılması Gerekenler

HBsAg-pozitif kişiden, seronegatif kişiye deri ve mukozalardan bulaşma durumunda ilk 48 saat içerisinde HBIG 0.06 ml/kg dozda İM olarak uygulanmalı, aynı zamanda aşıya başlanmalıdır.

HBsAg-pozitif gebelerin bebeklerine doğumdan sonra 6-12 saat içinde 0.5 ml HBIG ve aşı uygulanmalıdır.

AHB veya KHB olduğu bilinen kişilerle cinsel ilişkiye girilmesi halinde, 14 gün içinde HBIG ve aşı uygulanmalıdır (166).

Öneriler

1. Kan ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından toplumun farkındalığının artırılmasına yönelik eğitimler yapılmalıdır.
2. Tüm yenidoğanlar aşılanmalıdır.
3. Evlilik öncesi eşler HBV açısından taranmalı ve HBsAg-pozitif bireylerin seronegatif eşleri aşılanmalıdır.
4. Horizontal bulaşmanın sık olduğu ülkemizde, gebeler HBV açısından taranmalı, infekte annelerin bebeklerine HBIG ve aşı uygulanmalıdır.
4. Başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm risk grupları periyodik olarak taranmalı ve seronegatif olanlar aşılanmalıdır.
5. Karaciğer enzimlerinde artış görülen kişilerin hepatit açısından ileri tetkikleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 2012; 61(1): 1-5. [\[CrossRef\]](#)
2. World Health Organization. *Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action*. Geneva: WHO, 2012.

3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12): 2212-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004; 11(2): 97-107. [\[CrossRef\]](#)
5. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990; 8(Suppl.): S18-20. [\[CrossRef\]](#)
6. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990; 263(9): 1218-22. [\[CrossRef\]](#)
7. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology*. 2012; 56(2): 422-33. [\[CrossRef\]](#)
8. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi: yayınların meta analizi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 27-80.
9. Üner A, Kirimi E, Tuncer I, Ceylan A, Türkdogan M, Abuhandan M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in the Eastern Anatolia. *East J Med*. 2001; 6(2): 40-2.
10. Turhanoğlu M, Arıkan E. Gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde HBV serolojik göstergelerinin araştırılması ve perinatal profilaksi ile ilgili öneriler. *Pamukkale Tıp Derg*. 2001; 7(1): 1-4.
11. Hoşoğlu S, Geyik MF, Özen A, Ayaz C. Diyarbakır yöresinde kan donörlerinde hepatit B taşıyıcılığı: son durum. *Dicle Tıp Derg*. 1995; 22(1/B): 33-6.
12. Yentur Doni N, Şimşek Z, Keklik Z, Gürses G, Zeyrek FY. Epidemiology of hepatitis B in the reproductive-age female farmworkers of southeastern Turkey. *Hepat Mon*. 2014 23; 14(11): e22120.
13. Tosun SY, Özbakkaloğlu B, Şahin A. Erişkinlerde HBsAg pozitifliği. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2001; 2(3): 257-61.
14. Erdem H, Öncü S, Pahsa A. Prevalence of hepatitis B virus infection in young Turkish men. *Trop Doct*. 2005; 35(3): 192. [\[CrossRef\]](#)
15. Özdemir M, Baykan M. Kan merkezimize başvuran gönüllü donörlerde hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Selçuk Tıp Derg*. 2005; 21(1): 1-4.
16. Özsoy MF, Öncül O, Çavuşlu S, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Pahsa A. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. *J Viral Hepat*. 2003; 10(2): 150-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Mutlu B, Meriç M, Willke A. Kan donörlerinde hepatit B ve C virusu, insan immün yetmezlik virusu ve sifiliz seroprevalansı. *Mikrobiyol Bül*. 2004; 38(4): 445-8.
18. Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifiliz tarama test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2006; 36(1): 35-9.
19. Kaya S, Alanoğlu G, Polat M, Sipahi T. Süleyman Demirel Üniversitesi Kan Merkezi’nin 2000-2007 yılları tarama test sonuçları. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg*. 2009; 16: 13-5.
20. Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Kökrek A, Işık ME, Nazlıcan Ö. İstanbul bölgesi kan donörlerinde HBsAg, anti HCV ve anti HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8(2): 69-73.
21. Koroğlu M, Yakupoğulları Y, Turhan R. Malatya Devlet Hastanesi kan donörlerinin kan grupları dağılımı ve donör tarama test sonuçlarının yedi yıllık geriye dönük analizi. *Klimik Derg*. 2007; 20(1): 47-9.
22. Ulutürk R. Kan donörlerinde yapılan rutin tarama testlerinin 11 yıllık değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2010; 40(1): 41-7.
23. Kader Ç, Erbay a, Birengel S, Gürbüz M. Kan donörlerinde hepatit B virusu, hepatit C virusu, insan immün yetmezlik virusu infeksiyonu ve sifiliz seroprevalansı. *Klimik Derg*. 2010; 23(3): 95-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Yıldırım M, Çakır S, Geyik MF, Özdemir D, Güçlü E, Çakır M. Seroprevalences and associated risk factors of hepatitis B and C in adults. *Turk J Med Sci*. 2014; 44(5): 824-31. [\[CrossRef\]](#)
25. Mese S, Nergiz S, Tekes S, Gul K. Seroprevalence of serum HBsAg positivity and hepatitis delta virus infection among blood donors in Southeastern Turkey. *Clin Ter*. 2014; 165(2): 95-8.
26. Karaosmanoğlu HK, Aydın OA, Sandıkcı S, Yamanlar ER, Nazlıcan O. Seroprevalence of hepatitis B: do blood donors represent the general population? *J Infect Dev Ctries*. 2012; 6(2): 181-3.
27. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 337. [\[CrossRef\]](#)
28. Mistik R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi: yayınların irdeelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
29. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*. 2013; 27 (Suppl. 2): 128-134.
30. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292(15): 771-4. [\[CrossRef\]](#)
31. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*. 1987; 92(6):1844-50.
32. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008; 57(2): 1-24.
33. Madzime S, Adem M, Mahomed K, Woelk GB, Mudzamiri S, Williams MA. Hepatitis B virus infection among pregnant women delivering at Harare Maternity Hospital, Harare Zimbabwe, 1996 to 1997. *Cent Afr J Med*. 1999; 45(8): 195-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Sriprakash I, Anil TP. Routine prenatal screening of Indian women for HBsAg: benefits derived versus cost. *Trop Doct*. 1997; 27(3): 176-7.
35. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res*. 2010; 40(1): 14-30. [\[CrossRef\]](#)
36. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol*. 2009; 83(20): 10538-47. [\[CrossRef\]](#)
37. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med*. 2011; 26(3): 255-61. [\[CrossRef\]](#)
38. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004; 149(11): 2115-29. [\[CrossRef\]](#)
39. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*. 2005; 2(1): 50-7. [\[CrossRef\]](#)
40. Ly KN, Xing J, Klevens RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012; 156(4): 271-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Sağlık Bakanlığı. *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No. 832, 2011: 1-172.
42. Sağlık Bakanlığı. *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No. 917, 2013: 1-164.
43. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis*. 2010; 202(2): 192-201. [\[CrossRef\]](#)
44. Kim WR, Ishitani MB, Dickson ER, et al. Rising burden of hepatitis B in the United States: should the other virus be forgotten? [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 222. [\[CrossRef\]](#)

45. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(8): 1-20.
46. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi.* 2010; 3(1): 45-52.
47. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(1): 16-26. [\[CrossRef\]](#)
48. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepatitis B virus infections. *J Viral Hepat.* 2007; 14(1): 22-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Wieland SF, Vega RG, Müller R, *et al.* Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *J Virol.* 2003; 77(2): 1227-36. [\[CrossRef\]](#)
50. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39(1): 36-42. [\[CrossRef\]](#)
51. Iannacone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. *J Hepatol.* 2007; 46(4): 719-26. [\[CrossRef\]](#)
52. Maini MK, Boni C, Ogg GS, *et al.* Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cell associated with the control of infection. *Gastroenterology.* 1999; 117(6): 1386-96. [\[CrossRef\]](#)
53. Rehmann 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 acytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2(10): 1104-8. [\[CrossRef\]](#)
54. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005; 34(1): 139-42. [\[CrossRef\]](#)
55. Sede M, Lopez-Ledesma M, Frider B, *et al.* Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis. *J Viral Hepat.* 2014; 21(9): 650-61. [\[CrossRef\]](#)
56. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30): 10395-404. [\[CrossRef\]](#)
57. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, *et al.* Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest.* 1992; 89(1): 87-96. [\[CrossRef\]](#)
58. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology.* 1985; 89(4): 732-5
59. McMahon BJ, Holck P, Bullkew L, Snowball M. Serological and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001; 135(9): 759-68. [\[CrossRef\]](#)
60. 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(3): 493-6. [\[CrossRef\]](#)
61. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcome after liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2003; 7(3): 521-36. [\[CrossRef\]](#)
62. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2007; 47(6): 760-7. [\[CrossRef\]](#)
63. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, *et al.* Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008; 134(5): 1376-84. [\[CrossRef\]](#)
64. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001; 34(4): 617-24. [\[CrossRef\]](#)
65. 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(12): 8102-10.
66. 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 USA.* 1994; 91(9): 4077-81. [\[CrossRef\]](#)
67. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology.* 1991; 13(4): 627-31. [\[CrossRef\]](#)
68. Alward WL, McMohan BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis.* 1985; 151(4): 604-9. [\[CrossRef\]](#)
69. Yuen MF, Wong DK, Fung J, *et al.* HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008; 135(4): 1192-9. [\[CrossRef\]](#)
70. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci.* 2008; 15(2): 137-45. [\[CrossRef\]](#)
71. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, *et al.* Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut.* 2005; 54(11): 1610-4. [\[CrossRef\]](#)
72. Huo TI, Wu JC, Hwang SJ, *et al.* Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12(6): 687-93. [\[CrossRef\]](#)
73. Donato F, Tagger A, Chiesa R, *et al.* Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology.* 1997; 26(3): 579-84. [\[CrossRef\]](#)
74. Chen G, Lin W, Shen F, Illoeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1797-803. [\[CrossRef\]](#)
75. Tozun N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, *et al.* A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey [Abstract]. *Hepatology.* 2010; 52(Suppl. 1): 697.
76. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol.* 2008; 19(4): 207-30.
77. Yurdaydin C. Epidemiology of Chronic Hepatitis and Cirrhosis in Turkey: Viral Hepatitis Prevention Board Meeting (Nov. 12-13, 2009, Istanbul) [Internet]. Antwerp, Belgium: Viral Hepatitis Prevention Board [erişim 26 Mayıs 2014]. http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/ISTS35.pdf
78. Toy M, Önder FO, Idilman R, *et al.* The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a median endemic and middle income country. *Eur J Health Econ.* 2012; 13(5): 663-76. [\[CrossRef\]](#)
79. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, *et al.* Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(11): 963-77. [\[CrossRef\]](#)
80. Kazimi MC, Nalbantoğlu S, Kılıç M, Berdeli A. Clinical and genetic aspects of Turkish hepatocellular carcinoma patients: results of a single center study. *International Journal of the Physical Sciences.* 2010; 5(15): 2379-92.
81. Intercontinental Market Services (IMS Health). *World Pharma Market Summary, May 2012.* Danbury, CT: IMS Health, 2012.

82. Önder FO, Kabaçam G, Toy M. Hepatit B tanı ve tedavisinde maliyet etkin uygulamalar *Güncel Gastroenteroloji*. 2013; 17(3): 215-23.
83. Intercontinental Market Services (IMS Health). *World Pharma Market Summary, 2013*. Danbury, CT: IMS Health, 2013.
84. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, *et al*. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*. 2008; 11(3): 527-38. [\[CrossRef\]](#)
85. Noyes K, Holloway RG. Evidence from cost-effectiveness research. *NeuroRx*. 2004; 1(3): 348-55. [\[CrossRef\]](#)
86. Kılınçalp S, Başar Ö. Karaciğer testleri ve klinik kullanımları. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 139-57.
87. Altındiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.
88. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. <http://www.uptodate.com/contents/serologic-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection>.
89. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57(1): 167-85.
90. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(2):65-72.
91. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2): 507-39. [\[CrossRef\]](#)
92. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5): 156-65. [\[CrossRef\]](#)
93. Yun-Fan Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, *et al*. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. 2012; 6(3): 531-61. [\[CrossRef\]](#)
94. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: the dilemma of differentiation from acute viral hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(4): 301-12. [\[CrossRef\]](#)
95. Liaw YF, Leung N, Kao JH, *et al*. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008; 2(3): 263-83. [\[CrossRef\]](#)
96. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, *et al*. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009; 3(1): 269-82. [\[CrossRef\]](#)
97. Lok AS, Mahon MJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3): 661-2. [\[CrossRef\]](#)
98. Wai-Sun V, Lik-Yuen Chan H. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: A unique presentation of a common disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(7): 1179-86. [\[CrossRef\]](#)
99. Han Y, Tang Q, Zhu W, Zhang X, You L. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(11): 1728-33. [\[CrossRef\]](#)
100. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2006; 37(3): 206-12. [\[CrossRef\]](#)
101. Dao DY, Hynan LS, Yuan H-J, *et al*. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M antihepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels. *Hepatology*. 2012; 55(3): 676-84. [\[CrossRef\]](#)
102. Jeng WJNG, Sheen IS, Liaw YF. Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(6): 541-5. [\[CrossRef\]](#)
103. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int*. 2013; 33(1): 40-52. [\[CrossRef\]](#)
104. Wong GL, Wong VW, Choi PC, *et al*. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(6): 1002-7. [\[CrossRef\]](#)
105. Liang XE, Chen YF, Zhang Q, Zhu YF, Hou JL. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation. *J Viral Hepat*. 2011; 18(12): 884-91. [\[CrossRef\]](#)
106. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int*. 2013; 33(1): 164-75. [\[CrossRef\]](#)
107. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, *et al*. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1521-31. [\[CrossRef\]](#)
108. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, *et al*. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008; 49(4): 652-7. [\[CrossRef\]](#)
109. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. 2004; 127(5): 56-61. [\[CrossRef\]](#)
110. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Hepatit B Çalışma Grubu. *Türkiye Hepatit B Yol Haritası*. İstanbul: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2012: 1-26.
111. Nguyen T, Locarnini S. Hepatitis: monitoring drug therapy for hepatitis B—a global challenge? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6(10): 565-7. [\[CrossRef\]](#)
112. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, *et al*. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*. 2004; 40(4): 883-91. [\[CrossRef\]](#)
113. Lai CL, Chien RN, Leung NW, *et al*. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 1998; 339(2): 61-8. [\[CrossRef\]](#)
114. Fasano M, Lampertico P, Marzano A, *et al*. HBV DNA suppression and HBsAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *J Hepatol*. 2012; 56(6):1254-8. [\[CrossRef\]](#)
115. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 38(4): 625-33. [\[CrossRef\]](#)
116. Köksal İ. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 257-64.
117. Hsu CW, Chao YC, Lee CM, Chang TT, Chen YC. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at week 24. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12: 178. [\[CrossRef\]](#)
118. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, *et al*. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 31(5): 676-84. [\[CrossRef\]](#)
119. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, *et al*. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 138-46. [\[CrossRef\]](#)

120. Wu YK, Li XY, Lin GL, *et al.* Comparison of the efficacy of lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine and entecavir in treating NAs-naïve patients with chronic HBV infection: 4-year real life data [Abstract]. *Hepatology*. 2012; 56(Suppl. 1): 377.
121. Luo J, Li X, Wu Y, *et al.* Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci*. 2013; 10(4): 427-33. [CrossRef]
122. Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, *et al.* Seven years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical, and serological responses with no detectable resistance [Abstract]. *Hepatology*. 2013; 58(Suppl. 1): 926.
123. Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013; 381(9865): 468-75. [CrossRef]
124. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi (10 Aralık 2014) [Internet]. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği [erişim 5 Şubat 2014]. http://www.vhsd.org/files/file/rehberler/3_Viral_Hepatit_Tani_ve_Tedavi_Rehberi2.pdf.
125. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, *et al.* Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352(26): 2682-95. [CrossRef]
126. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9454): 123-9. [CrossRef]
127. Liaw YF, Gane E, Leung N, *et al.* 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009; 136(2): 486-95. [CrossRef]
128. Mealing S, Ghement I, Hawkins N, *et al.* The importance of baseline viral load when assessing relative efficacy in treatment-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2014; 3: 21. [CrossRef]
129. Yan LB, Chen EQ, Bai L, *et al.* Efficacy of entecavir treatment for up to 96 weeks in nucleoside-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high viral load. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. [Baskıda].
130. Lampertico P, Viganò M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Liver Int*. 2011; 31(Suppl. 1): 90-4. [CrossRef]
131. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (1): 123-30. [CrossRef]
132. Leblebicioglu H, Eroglu C, Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(6): 537-41. [CrossRef]
133. Karabay O, Tuna N, Esen S; PEG-HBV Study Group. Comparative efficacy of pegylated interferons α -2a and 2b in the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(11): 1296-301. [CrossRef]
134. Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16(6): 777-86. [CrossRef]
135. Lok AS, Lai CL, Leung N, *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003; 125(6): 1714-22. [CrossRef]
136. Zuzem S, Gane E, Liaw YF, *et al.* Baseline characteristics and early on-treatment response predict 3 the outcomes of 2 years telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 51(1): 11-20. [CrossRef]
137. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, *et al.* Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2013; 20(4): 37-46. [CrossRef]
138. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006; 131(6): 1743-51. [CrossRef]
139. Viganò M, Mangia G, Lampertico P. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? *Liver Int*. 2014; 34(Suppl. 1): 120-6. [CrossRef]
140. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52(3): 886-93. [CrossRef]
141. Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, *et al.* No resistance to tenofovir disoproxil fumarate through 96 weeks of treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(12): 2106-12. [CrossRef]
142. Marcellin P, Heathcote EJ, But M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2442-5. [CrossRef]
143. Kitrinou KM, Korsa A, Liu Y, *et al.* No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2014; 59(2): 434-42. [CrossRef]
144. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol*. 2006; 44(3): 593-606. [CrossRef]
145. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, *et al.* Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002; 293(2): 305-13. [CrossRef]
146. Locarnini SA, Yuen L. Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antivir Ther*. 2010; 15(3): 451-61. [CrossRef]
147. Niesters HGM, Pas S, de Man RA. Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status. *J Clin Virol*. 2005; 34(Suppl. 1): S4-8. [CrossRef]
148. Locarnini SA. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17(3): 322-28. [CrossRef]
149. Torresi J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Clin Virol*. 2002; 25(2): 97-106. [CrossRef]
150. Clements CJ, Coghlan B, Creati M, Locarnini S, Tedder RS, Torresi J. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? *Bull World Health Organ*. 2010; 88(1): 66-73. [CrossRef]
151. Thibault V, Olivier CA, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS*. 2002; 16(1): 131-3. [CrossRef]
152. Nijhuis M, van Maarseveen NM, Boucher CAB. Antiviral resistance and impact on viral replication capacity: evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 189: 299-320. [CrossRef]
153. Sayan M, Akhan SÇ, Şenturk Ö. Frequency and mutation patterns of resistance in patients with chronic hepatitis B infection treated with nucleos(t)ide analogues in add-on and switch strategies. *Hepat Mon*. 2011; 11(10): 835-42. [CrossRef]
154. Sayan M, Akhan SÇ. Antiviral - drug - associated potential vaccine - escape hepatitis B virus mutants in Turkish patients with

- chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(10): 722-6. **[CrossRef]**
155. Sayan M, Şentürk Ö, Akhan SÇ, Hülagü S, Çekmen MB. Monitoring of hepatitis B virus surface antigen escape mutations and concomitantly nucleos(t)ide analogues resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis B infection. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(3): 136-41. **[CrossRef]**
156. Sayan M, Akhan SÇ, Meriç M. Naturally occurring amino - acid substitutions to nucleos(t)ide analogues in treatment naive Turkish patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2010; 17(1): 23-7. **[CrossRef]**
157. Sayan M, Cavdar C, Dogan C. Naturally occurring polymerase and surface genes variants of hepatitis B virus in Turkish hemodialysis patients with chronic hepatitis B. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65(6): 495-501. **[CrossRef]**
158. Sheldon J, Soriano V. Hepatitis B virus escape mutants induced by antiviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):766-8. **[CrossRef]**
159. Sayan M. Molecular diagnosis of entecavir resistance. *Hepat Mon.* 2010; 10(1): 42-7.
160. Sayan M, Hülagü S, Karataylı SC. Multidrug-resistant hepatitis B virus strain in a chronic Turkish patient. *Hepat Mon.* 2010; 10(2): 141-6.
161. Sayan M, Hülagü S, Akhan SÇ, Şentürk Ö, Meriç M, Çekmen MB. Lamivudin tedavisi uygulanmış ve entekavir naif kronik hepatit B'li hastalarda entekavir ilaç direnci. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(3): 425-32.
162. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009; 137(5): 1593-608. **[CrossRef]**
163. Locarnini S. Transmission of antiviral drug resistant hepatitis B virus: Implications for public health and patient management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(4): 649-51. **[CrossRef]**
164. World Health Organization Executive Board. Viral hepatitis. Report by the Secretariat. EB126/15. Geneva: WHO, 2009.
165. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55(RR-16): 1-33.
166. Tosun S. Hepatit B aşılması. Dünyadaki ve ülkemizdeki durum. *In: Tabak F, Balık İ, eds. Viral Hepatit 2009.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009: 307-51.
167. Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of 30-year follow-up study and response to a booster dose [Abstract]. *Hepatology.* 2013; 58(Suppl. 1): 187.