

Kronik Hepatit B Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment Results of Patients with Chronic Hepatitis B Followed for Five Years

Sıla Akhan¹, Erdem Gürel¹, Murat Sayan²

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

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Polimeraz Zincir Reaksiyonu Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: İnterferon-alfa, kronik hepatit B tedavisinde iki dekaddır kullanılmaktadır. Son yıllarda tedavide oral antivirallerin kullanılmaya başlanmasıyla önemli gelişmeler olmuştur. Bu çalışmada kronik hepatit B tedavisindeki son 5 yıllık tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 2004-2009 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde kronik hepatit B tedavisi alan toplam 583 hastadan 167'si çalışmaya dahil edildi. Diğer hastalar tedavi süreleri bir yıldan kısa olduğu için çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Hastaların 27 (%16)'si HBeAg-pozitif, 140 (%84)'i ise HBeAg-negatifti. Hastaların tamamı genotip D olarak saptandı. Çalışma grubu, 40 (%24)'i sadece interferon almış ve takipleri en az bir yıldır devam eden henüz relaps olmamış hastalar; 70 (%42)'i interferon tedavisini bitirdikten sonra relaps olan ve oral antiviraller ile tedaviye devam eden hastalar ve 57 (%34)'si ya kontrindikasyonu olan ya da diğer sebeplerden interferon kullanamayıp sadece oral antiviral kullanan hastalardan oluşmaktaydı. İnterferon sonrası ya da interferon kullanmaksızın, lamivudin başlanan 55 hastadan 18 (%32)'inde; adefovir başlanan 53 hastadan 4 (%8)'ünde kullandıkları ilaca direnç saptandı. Lamivudin direnci gelişenlerden sadece 2'si öncesinde interferon kullanmıştı. Hastaların takiplerinde 27 (%16) HBeAg-pozitif hastanın dördünde anti-HBe, 167 hastanın da 2 (%1)'sinde anti-HBs gelişti.

Sonuçlar: Kronik hepatit B yaşam boyu süren takip ve tedavi gerektirir. O yüzden tedavi değişiklikleri de her hastaya özel olmalıdır. Tedaviye, eğer uygunsa, süresi belli bir tedavi olan interferonla başlanması, gerekirse de oral antiviralle devam edilmesi, oral antivirallere direnç gelişimini geciktirebilir.

Klimik Dergisi 2009; 22(3): 82-7.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, pegile interferon, oral antiviral.

Abstract

Objective: Interferon-alpha has been used in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) for two decades. Diagnosis and treatment of CHB have improved in recent years with the introduction of new oral antiviral drugs. In this study, treatment results of patients with CHB followed for five years were evaluated.

Methods: Between January 2004 and December 2009, 583 patients were treated in the Out-Patient Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Of these, 167 patients were included in the study. The remaining patients were excluded due to the short span of treatment (less than one year).

Results: 27 (16%) of the patients were HBeAg-positive and 140 (84%) of them were HBeAg-negative. All of the patients were found to be of genotype D. The study group consisted of 40 (24%) patients who received only interferon and had not yet relapsed at least in one-year follow-up, 70 (42%) patients who used oral antiviral drugs due to relapses after completion of interferon therapy and 57 (34%) patients who used only oral antivirals due to contraindications for interferon treatment. Drug resistance to lamivudine was found in 18 of 55 (32%) patients and to adefovir in 4 of 53 (8%) patients. Lamivudine resistance was observed in only 2 of the patients, who received interferon before lamivudine therapy. We found that, of 27 (16%) HBeAg-positive patients, 4 showed anti-HBe seroconversion. Of the entire study group of 167 patients, 2 (1%) developed anti-HBs seroconversion.

Conclusions: We conclude that chronic hepatitis B requires life-long follow-up and treatment and the treatment schedule should be individualized. When appropriate, the treatment should begin with interferon, and if necessary, proceed with the use of oral antivirals. We believe this regimen may help delay the development of antiviral resistance.

Klimik Dergisi 2009; 22(3): 82-7.

Key Words: Chronic hepatitis B, pegylated interferon, oral antiviral.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Sıla Akhan, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon 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: cetinakhan@yahoo.com.tr

Giriş

Kronik hepatit B hastalığının tanı ve tedavisinde son 10 yılda çok önemli değişiklikler olmuştur. Pegile interferonların yanı sıra lamivudin dışında adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin gibi yeni oral nükleozid/nükleotid analoglarının kullanılmaya başlanmasıyla kompanse ve dekompanse siroz, hepatoselüler kanser gelişimi, akut alevlenmeler gibi korkulan birçok komplikasyona karşı önemli aşamalar kaydedilmektedir. Böylelikle pegile interferon kontraindike olan ya da tolere edemeyen hastalar için de tedavi alternatifleri ortaya çıkmıştır.

Hepatit B virusu (HBV) karaciğer hücrelerine spesifik reseptörler aracılığıyla girer ve esas olarak hepatositleri infekte eder. Viral DNA hepatosit membranını geçtikten sonra konak hücre nükleusuna taşınır. HBV'nin konak hücreye bağlanmasında endoneksin karboksipeptidaz, fibronektin, transferin reseptörü, apolipoprotein H, polimerize insan serum albumini, pre S2 glikan HBV bağlayan faktör, L ve M proteinleri rol alır. HBV, muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girmekte, ardından viral DNA ile nükleokapsid viriyondan ayrılmakta ve işlenmeden konak hücre çekirdeğine taşınmaktadır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da onarılır ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, kovalan, uçları kapalı, sirküler yapıda bir HBV-DNA (cccDNA) meydana gelir.

HBV enfeksiyonunun infekte hücrelerde sitopatik etki yapmaması, viral persistansı sağlayan önemli faktörlerden biridir. Viral genomun transkripsiyonda aktif formu cccDNA oluşturur. İnfekte hücrelerde cccDNA'nın yarılanma ömrünün uzun olduğu gösterilmiştir. Bir matematik modeline göre kronik infekte bir insan karaciğerinden cccDNA'nın tamamen temizlenmesi 14.5 yılı almaktadır. Ters transkriptaz aktivitesi, her replikasyon siklusunda viral mutantlar oluşturabilir. Ek olarak viral nükleokapsidler tekrar siklusa girip nükleusa geri dönebilir ve baştan çoğalabilir. Böylelikle cccDNA'nın hepatosit nükleusunda bir havuz oluşturup, stabil bir epizom halinde persiste etmesi mümkün olur. Hepatositlerin uzun yarı ömrü de enfeksiyonun eliminasyonunda sınırlayıcı bir faktör olmaktadır. İki immün mekanizmanın cccDNA'nın temizlenmesinde rol oynayabileceği kabul edilmektedir: [1] Sitolitik mekanizma, ki bunda infekte hücrelerin eliminasyonu ve infekte olmayan hücre dizisi ile bu hücrelerin yer değiştirmesi; [2] infekte hücrelerin sitokinleri indüklemesiyle sitolitik olmayan bir yolla infekte hücrelerin iyileştirilmesi söz konusudur. Nasıl olduğu bilinmemekle beraber, hayvan modelleriyle her iki mekanizmayı da destekleyen kanıtlar bulunmuştur.

HBV genomunun uzun zincirindeki dört gen bölgesinden C geni (kor-nükleokapsid geni) 21 000 daltonluk nükleokapsid polipeptidini (HBcAg) şifreler. Bu proteinin 17 500 daltonluk kesik bölümü HBeAg'dir. Hücrelerde translasyon pre-C başlangıç kodonundan başladığında HBeAg özgülüğüne sahip proteinler hücrelerden salınır. Bu olay pre-C dizisinin sinyal dizi gibi davrandığını düşündürür. Translasyon, C başlangıç kodonundan başladığında tam uzunluktaki C polipeptidi sentezlenir. Pre-C dizisinde, stop kodon mutasyonları sonucu oluşan HBV mutantlarında HBeAg sentezlenememekte,

ancak HBcAg sentezlenmektedir. HBV DNA ile serum aminotransferaz aktivitesi yüksek olup hastada kronik karaciğer hasarının biyopsiyle saptanmasına karşın, hastanın HBeAg-negatif bulunmasıyla varyantların enfeksiyonu tanımlanmıştır. HBV genomunun prekor bölgesinde prekor mutasyonlar veya kor-promoter mutasyonlar belirlenmiştir. Bu hastalarda HBV enfeksiyonu olmasına karşın, HBeAg transkripsiyonu veya translasyonu yapılamamaktadır. Genellikle bu mutasyonlar enfeksiyonu yaşamlarının erken dönemlerinde almış kişilerde doğal suşun enfeksiyonunu takiben gelişir. Ancak bunun istisnasını, prekor mutant suşla fulminan hepatit geçiren ve mutant suşu perinatal veya horizontal olarak almış kişiler oluşturur. Prekor mutasyon, 1896. nükleotidin G yerine A olarak değişmesi sonucu HBeAg transkripsiyonunun başlayacağı yerde durdurma kodonu şifrelenmesi ile oluşur. HBV'nin A genotipinde prekor mutasyon çok nadir görülür. Bunun nedeni ise genotip A'da HBV genomunun 1858. C nükleotidiyle 1896. G nükleotidinin küçük bir döngü yaparak birbirlerine tamamlayacak gibi sıkı şekilde bağlı olmasıdır. Mutasyon olması için ikisinde de gerçekleşmesi gerekir. Bu durum da daha nadir ortaya çıkmasına sebep olur (1-5).

Türkiye için bakıldığında; genotipin D ve Akdeniz ülkelerinin profiline uygun olarak HBeAg-negatif mutant suşlarla enfeksiyonun hâkim olduğunu söyleyebiliriz. Kronik HBV enfeksiyonu kür sağlamanın neredeyse olanaksız olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Yaşam boyu yakın takip ve tedavi gerektirir. Bu çalışmada 5 yıllık tedavi deneyimimizin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

2004-2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde kronik hepatit B tanısı alıp, tedavi gören hastaların tedavi sonuçlarını retrospektif değerlendirdik. En az 6 aydır bilinen HBsAg pozitifliği olan, HBeAg-pozitif hastalar için HBV DNA >20 000 İÜ/ml, HBeAg-negatifler için >2000 İÜ/ml temel alınarak ve karaciğer biyopsisinde kronik karaciğer hastalığı saptanmış olan hastalara kronik hepatit B tanısı konularak tedavi başlandı. Hastalarda tedavi öncesi ALT, AST, alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz, üre, kreatinin, bilirübinler, albümin/globülin oranı, trombositler, PT, aPTT, anti-HDV, anti-HCV, anti-HIV ve otoantikörler bakıldı. Koinfeksiyonu olanlar, dekompanse siroz tanısı alanlar ve otoimmün hepatitler bu çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara Sağlık Uygulama Tebliği'nin izin verdiği ölçüde öncelikle interferon tedavisi başlanması temel alındı. Eğer tedavi yanıtı alınmazsa ya da 48 haftalık tedavi sonrası yeniden relaps olursa, oral antivallerle tedaviye devam edildi. Bir yıl interferon tedavisini tamamlamış veya en az bir yıl oral antiviral almış olan hastalar değerlendirmeye alındı. Oral antiviral ilaç direnç testleri hastanemiz Merkez Laboratuvarı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Ünitesi'nde çalışıldı. Direnç saptanan ya da tedaviye yanıtı olmayan durumlarda oral antiviral tedavi, bir diğerine geçmek şeklinde değiştirildi.

DNA izolasyonu ve "real-time"(gerçek zamanlı) PCR: HBV DNA'sı manyetik partikül teknolojisi (NucliSENS-easyMAG, bioMérieux, Boxtel, Hollanda) kullanılarak izole edildi. HBV DNA yükü, "real-time" PCR (iCycler IQ, v 3.0a - Bio Rad La-

boratories Inc., California, ABD) ile belirlendi ve bu amaçla linearitesi 10^2 - 10^6 İÜ/ml aralığında bulunan (WHO HBV DNA NAT Standardı-NIBSC Code 97/746- ile kalibre edilmiş serum örneği dilüsyon serisiyle elde edilmiştir), analitik duyarlılığı 20 İÜ/ml (%95 CI) olan ve HBV DNA genotip (HBV A-H) performans paneli (PHD 201 E, BBI Diagnostics) ile analiz edilmiş olan Fluorion HBV QNP v2.0 (Iontek Biyoteknoloji A.Ş., İstanbul, Türkiye) kiti kullanıldı. Kit, amplifikasyon hedef bölgesi olarak HBV polimeraz genini kullanmaktadır.

DNA dizileme: Dizileme PCR'da HBV-direnç-forward (F) ve -revers (R) primerleri kullanıldı (HBV-direnç-F: TCGTGGTGGACTTCTCTCAATT, HBV-direnç-R: CGTTGACAGACTTTCCAATCAAT) ve HBV polimeraz geninin 742 bp'lik bölümü çoğaltıldı. Bu amaçla 15 dakika-95°C, 45 döngü boyunca 45 saniye-95°C, 45 saniye-56°C ve finalde 45 saniye-72°C termal değerleri kullanıldı. Primerlerin final konsantrasyonu 0.3 µM olarak ayarlandı. PCR ürünleri sekanslama öncesi saflaştırıldı ve bu amaçla High Pure PCR Products Purification Kit® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanıldı. Dizileme reaksiyonu, HBV-direnç-R primeri (finalde 5 µM) ile 35 döngü boyunca 95°C-20 saniye, 50°C-25 saniye ve finalde 60°C-2 dakikalık termal koşullarda gerçekleştirildi. Dizileme ürünleri saflaştırma sonrası ABI PRISM 310® Genetik Analizörüne yüklendi. Bu amaçla DYEamic ET Terminator Cycle Sequencing Kit® (Amersham Pharmacia Biotech Inc, Piscataway, NJ, ABD) kullanıldı.

Genotipleme: HBV genotiplemede, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nin (National Center for Biotechnology Information, NCBI, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD, ABD) genotipleme aracı (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi>) kullanıldı. NCBI genotipleme aracı, fasta formatındaki DNA sekanslarını A'dan H'ye kadar veri tabanında bulduğunu referans genotip sekanslarıyla karşılaştırmakta ve viral sekansı genotiplemektedir.

İlaç direnci ve HBsAg mutasyon analizi: HBV ilaç direnci ve HBsAg mutasyon analizleri, hem DNA kromatogramını oluşturan sinyalin manuel analizi hem de Max Planck Enstitüsü biyoinformatik servisleri arasında yer almakta olan (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de>) Genafor/Arevir geno2pheno HBV ilaç direnci değerlendirme aracı (Center of Advanced European Studies and Research, Bonn, Almanya) ile yapıldı. Genafor/Arevir HBV ilaç direnci değerlendirme aracı, fasta formatındaki DNA sekanslarını konsensüs sekanslarla karşılaştırmakta ve HBV polimeraz genindeki amino asid substitüsyonlarını tanımlayıp analiz etmektedir.

Genafor/Arevir HBV ilaç direnci değerlendirme aracının taradığı amino asid substitüsyonları toplam 13 adettir. Bunlar HBV polimeraz geninde yer alan 80., 169., 173., 180., 181., 184., 194., 202., 204., 215., 233., 236. ve 250. pozisyonundaki amino asidlerdir. Ayrıca bunlara ek olarak 84., 85., 214., 237. ve 238. pozisyonundaki amino asid substitüsyonları manuel olarak tarandı. Genafor/Arevir de taranan HBsAg amino asid substitüsyonları ise toplam 5 adettir ve bunlar HBsAg'yi kodlayan gen bölgesinde yer alan 137., 141., 144., 145. ve 147. pozisyonundaki amino asidlerdir. Bunun yanında manuel değerlendirmeye 121., 135., 139., 140., 142., 146., 148., 149., 151., 152., 153., 155., 156. ve 157. pozisyonundaki amino asid substitüsyonları da arandı.

HBV DNA polimeraz geni sekansları, lamivudine dirençten sorumlu rtM204V/I±I169T±V173L±L180M amino asid substitüsyonlarının varlığında rtT184A/C/F/G/I/L/M/S, rtS202C/G/I ya da rtM250I/L/V amino asid substitüsyonlarından en az birinin bulunması durumunda entekavire primer dirençli olarak tanımlandı (6,7).

İstatistiksel yöntem: Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS v. 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda χ^2 ve Fisher'in kesin χ^2 testi uygulandı. Alfa anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

2004-2009 yılları arasında kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi gören, yaşları 18-74 arasında değişen 207'si kadın 376'sı erkek olmak üzere toplam 583 hasta vardı. İnaktif taşıyıcı kişiler bu sayıya dahil değildi. Yukarıda belirtilen koşullara uyan, tedavilerini en az bir yıl almış ve verileri tam olup çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısı 167 idi ve bunun 27 (%16)'si, HBeAg-pozitif 140 (%84)'i ise HBeAg-negatifti. Hastaların tamamı genotip D olarak saptandı. Bu hastaların sonuçları retrospektif tedavi başarısı açısından değerlendirildi.

Çalışma grubunu, 40 (%24)'i sadece interferon almış ve takipleri en az bir yıldır devam eden henüz relaps olmamış hastalar, 70 (%42)'i interferon tedavisini bitirdikten sonra relaps olan ve oral antivirallerle tedaviye devam eden hastalar ve 57 (%34)'si interferon kullanımı için kontraindikasyonu olan ya da diğer sebeplerden kullanamayan hastalar olup sadece oral antiviral kullanan hastalar oluşturmaktaydı. Lamivudin direnci 9, adefovir direnci 3 ve lamivudin ve adefovir direnci ise 1 hastada saptandı. İnterferon sonrası ya da interferon kullanmaksızın, lamivudin başlanan 55 hastadan 18 (%32)'inde, adefovir başlanan 53 hastadan 4 (%8)'ünde direnç saptandı. Lamivudin direnci gelişenlerden sadece 2'si daha önce interferon kullanmıştı. Tedavi değiştirilerek halen oral antiviral kullanan hastalardan 42'si entekavir, 26'si tenofovir kullanmaktadır. Hastaların takiplerinde 27 (%16) HBeAg-pozitif hastanın dördünde anti-HBe, 167 hastanın da ikisinde (%1) anti-HBs gelişti.

HBeAg-pozitif (n=27)/negatif (n=140) hasta gruplarında direkt interferon, interferon sonrası oral antiviral, direkt antiviral tedaviler sonrası başarı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.063$). HBeAg-pozitiflerde başarı oranları, direkt interferonla %25.9 (n=7), interferon sonrası oral antiviralle %59.3 (n=16), direkt oral antiviralle %14.8 (n=4) iken; HBeAg-negatiflerde başarı oranları, direkt interferonla %23.9 (n=33), interferon sonrası oral antiviralle %39.1 (n=54), direkt oral antiviralle %37.0 (n=51) olarak saptandı.

İlaçların toplam kullanım sayıları içinde en yüksek başarı oranı, oral antivirallerden entekavir (%96) ve tenofovir (%94) ile gözlemlendi. Oral antivirallerin interferon sonrası kullanılmasıyla direkt kullanılması arasında başarı oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

HBV DNA düzeyi hastaların %45.8'inde (n=80) 10 milyon İÜ/ml'nin üzerinde, %51.5'inde 10 milyon İÜ/ml'nin altındaydı. Direkt interferonla başarı oranları birbirine yakınken (%23.8/%24.7), HBV DNA düzeyi 10 milyonun üzerinde olan-

Tablo 1. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Toplam Kullanım Sayıları İçinde Başarı Oranları

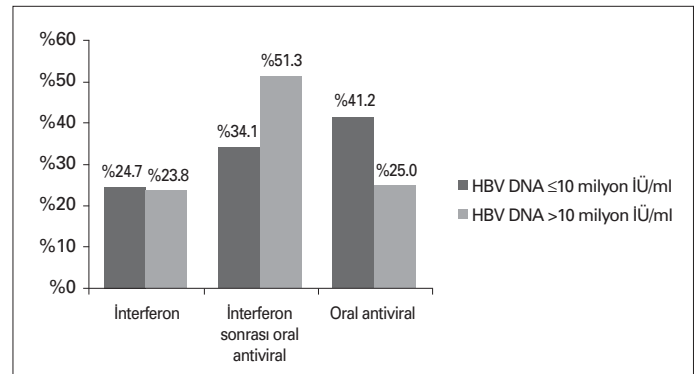
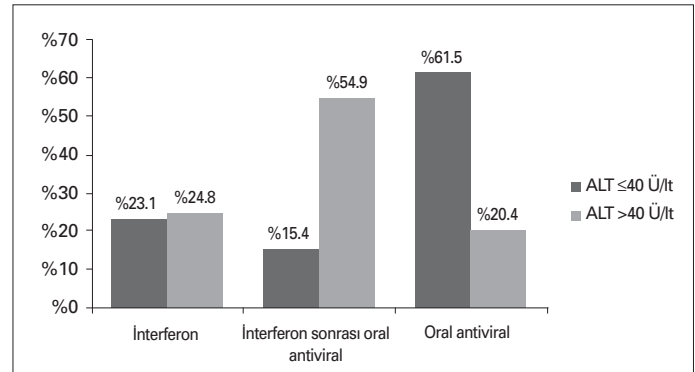
Tedavi	Toplam Kullanım Sayısı	Toplam Başarı n (%)	Direkt Oral Antiviral n (%)	İnterferon Sonrası Başarı n (%)	p
İnterferon	110	40 (36)	-	-	-
Lamivudin	55	30 (55)	17 (60)	13 (40)	0.422
Adefovir	53	22 (42)	11 (50)	11 (50)	0.875
Entekavir	47	45 (96)	13 (29)	32 (71)	1.000
Tenofovir	32	30 (94)	12 (40)	18 (60)	1.000
Lamivudin + Adefovir	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

larda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı, direkt oral antiviral kullanımına göre yüksek (%51.3/%25), 10 milyonun altında olanlarda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı direkt oral antiviral kullanımına göre düşüktü (%34.1/%41.2) ($p=0.047$) (Şekil 1).

ALT düzeyi hastaların %68.5'inde ($n=113$) 40 Ü/lt'nin üzerinde, %31.5'inde ($n=52$) 40 Ü/lt'nin altındaydı. Direkt interferon ile başarı oranları birbirine yakinken (%24.8/%23.1), ALT düzeyi 40 Ü/lt üzerinde olanlarda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı direkt oral antiviral kullanımına göre yüksek (%54.9/%20.4), 40 Ü/lt altında olanlarda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı direkt oral antiviral kullanımına göre düşüktü (%15.4/%61.5) ($p<0.001$) (Şekil 2).

İrdeleme

Kronik hepatit B tedavisinde ulaşılmak istenen nihai sonuç, HBsAg serokonversiyonudur. Ancak hastaların bu sonuca ulaşması interferonla %3-5, oral antivirallerle ise %1 civarında mümkün olabilmektedir. Tedavide ikinci hedef, HBV DNA'nın baskı altında tutulmasıdır; çünkü hepatoselüler kanser (HSK) gelişme oranı "Risk Evaluation Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus" (REVEAL-HBV) çalışmasında ve başka birçok çalışmada gösterildiği gibi HBV DNA sayısı ile doğrudan ilişkilidir. REVEAL-HBV çalışmasında 3653 tedavi edilmemiş HBsAg-pozitif hasta 11.4 yıl takip edilmiş ve 164'ünde HSK geliştiği görülmüştür. HSK gelişim oranının HBV DNA düzeyiyle direkt olarak ilişkili olduğu; HBV DNA $>10^6$ kopya/ml olduğunda riskin arttığı ve HBV DNA $<10^4$ kopya/ml olduğunda ise riskin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca HBV DNA 300- 10^4 kopya/ml olanların da sürekli negatif olanlara göre daha fazla risk taşıdığı gözlenmiştir (8). Serumda HBV DNA düzeyine göre tedavi belirlenmektedir; ancak hastalara tedaviye başlarken yapılan karaciğer biyopsi örneklerinde HBV DNA miktar tayini yapılması da önemli yararlar sağlayabilir (9). Tedavide üçüncü hedef ise HBeAg-pozitif hastalarda anti-HBe serokonversiyonudur. Ama ülkemizde HBeAg-negatif hastaların neredeyse 3/4 oranda olduğu ve bizim hasta grubumuzda da %84 oranında olduğu göz önüne alınırsa, bunu bir tedavi kriteri olarak kullanmak pek mümkün olmamaktadır. HBV DNA kopya sayısının tam olarak baskılanmasının, oral antiviral kullanımı sırasında gelişecek mutasyonlar yönünden de önemi vardır. Tam olmayan baskılanmalarda direnç problemiyle daha kısa dönemde karşılaşılmaktadır (10,11).

**Şekil 1. HBV DNA düzeyine göre tedavi gruplarında başarı oranları.****Şekil 2. ALT düzeyine göre tedavi gruplarında başarı oranları.**

İnterferon, kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık olarak iki dekattan beri kullanılan, etkisini antiviral ve immünomodülatör olarak gösteren bir ilaçtır. Yang ve arkadaşları (12)'nin meta analizinde de birçok kontrollü klinik çalışma birlikte değerlendirilerek interferonla HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg kaybı ve aminotransferazlarda normal değere ulaşma açısından %35'e varan başarı oranı sağlandığı görülmektedir. Bizim hastalarımızda da %24 oranında interferon başarıları gözlenmektedir. HBsAg kaybı az oranda olmasına karşın, yine de oral antivirallerle karşılaştırıldığında en yüksek oran interferonla olmaktadır. Meta analizde genel olarak, tedavi almayanlarda HBsAg kaybı %2.7, interferon verilen hastalarda %9.5 olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde hâkim olan genotip, genotip D'dir. HBeAg-negatif hastalarda HBV DNA düzeyi daha düşük olmaya eğilimlidir, ama hastalığın seyri daha ciddi ve progresiftir. Bu

yüzden ana rehberler American Association for the Study of the Liver Disease (AASLD), the Asian Pasific Association for the Study of the Liver (APASL) ve Türkiye’de Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tedavi başlama kriteri olarak HBeAg-pozitif hastalar için HBV DNA>20 000 İÜ/ml, HBeAg-negatif hastalar için HBV DNA>2000 İÜ/ml olarak gösterir (13-15). Son European Association for the Study of the Liver (EASL) 2009 rehberi her ikisi için aynı eşik değer olan HBV DNA>2000 İÜ/ml önermiştir. Hem pegile interferon hem de oral antiviraller için tedavi öncesi HBV DNA miktarının 10⁷ İÜ/ml’den düşük, ALT’nin normal değerini üç katından yüksek ve karaciğer biyopsisinde yüksek aktivite skorları olmasının, tedaviye yanıt olasılığını artıran faktörler olduğu kabul edilmektedir (16). Bizim çalışmamızda yüksek viremik hastalarda pegile interferonun beklenenden başarılı olmasını, çalışmadaki hastaların tedavilerini uygun süre ve dozda almış olmalarından ve bir de fibroz derecelerinin çok yüksek olmamasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Villa ve arkadaşları (17)’nin çalışmasında hiç lamivudin kullanmamış HBeAg-negatif hastalarda önce pegile interferon tedavisi başlanmıştır. Bu tedaviyle HBV DNA kopya sayısında başlangıç değerine göre en az 3 log azalma olanlara, interferonun son bir ayında lamivudin eklenmiş ve lamivudinle iki yıl devam edilmiştir. Yüksek viremik hastalarda pegile interferonla ön tedavi yapmanın daha sonra lamivudin direncinin ortaya çıkmasını önlediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da aslında benzer şekilde HBV DNA düzeyi 10 milyon İÜ/ml’nin üzerinde olanlarda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı, direkt oral antiviral kullanımına göre yüksek (%51.3/%25), 10 milyon İÜ/ml’nin altında olanlarda interferon sonrası oral antiviral kullanımında başarı oranı direkt oral antiviral kullanımına göre düşük (%34.1/%41.2) ($p=0.047$) saptandı. Yüksek viremik hastalarda tedaviye interferonla başlamak ve oral antiviralle devam etmek başarı şansını artıran bir faktör gibi görünmektedir. Benzer şekilde ALT normalin üzerinde ise önce interferon sonra oral antiviral tedavisi daha yararlı gözükmektedir. Tedavi süresi interferonlar için bir yıla sınırlı iken, oral antivirallerde tedaviyi kesmek neredeyse olanaksızdır (18).

İnterferona lamivudin ya da adefovir eklenen çalışmalar da vardır (19,20). Ancak bu çalışmalarda tedavi başarısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece bu kombinasyonların lamivudin ya da adefovir direnç gelişim oranını ya da virolojik alevlenmeleri azaltabileceği savunulmaktadır. Direnç gelişimi açısından bakıldığında, lamivudinle birinci yıldan beşinci yıla beklenen oranlar sırasıyla %24, %38, %49, %67 ve %70; adefovirle %0, %3, %11, %18 ve %29; entekavirle beşinci yılda %1.2; tenofovirle üçüncü yılda negatif olarak beklenmektedir (14). Lamivudin alan hastalarımızda bulduğumuz direnç %32 olup, toplam direncimizdir. Hastalar aynı anda tedaviye başlamadığı için bu sonuçlar en az 1, en fazla 4 yıllıktır. Çalışmamızda interferon ve oral antiviralle kombinasyon tedavi yoktur. Ancak interferonu takiben lamivudin verilen hastalarda dikkat çeken bir özellik bulunmaktadır; lamivudin direnci, özellikle öncesinde bir yıl interferon kullanan hastalarda (2/18; %11) dikkat çekecek ölçüde düşüktür. Çalışmamızda ilaçların toplam kullanım sayıları içinde başarı oranı en yüksek oral antivirallerden entekavir (%96) ve tenofovir (%94) ile gözlemlendi. Oral antiviraller içinde de entekavir ve te-

nofovir hem genetik bariyeri hem de etkinliği yüksek ilaçlar oldukları için başarı oranları da yüksek bulunmaktadır. Oral antivirallerin interferon sonrası kullanılmasıyla direkt kullanılması arasında başarı oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, kronik hepatit B tedavisi yaşam boyu süren takip ve tedavi gerektirir. O yüzden tedavi değişiklikleri de her hastaya özel olmalıdır. Tedaviye, eğer uygunsa, süresi belli bir tedavi olan interferonla başlanarak gerekirse oral antiviralle devam edilmesinin, oral antivirallere direnç gelişimini de geciktirebileceği kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Akhan SC, Yulugkural Z, Vahaboglu H. Response to interferon-alpha in chronic hepatitis B patients with and without precore mutant strain and effects on HBsAg titers. *Chemotherapy*. 2007; 53(6): 402-6.
2. Ozkan M, Corapcioglu A, Balcioglu I, et al. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. *Int J Psychiatry Med*. 2006; 36(3): 283-97.
3. Akhan SC, Gurbuz Y, Uckardes H. The association between biochemical parameters and extent of disease in patients with chronic hepatitis B. *Türk Klin J Med Sci*. 2009; 29(1): 36-41.
4. Akhan SÇ. Kronik hepatit B’de tanı. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H. eds. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 23-34.
5. Les I, García-Martínez R, Córdoba J, Quintana M, Esteban R, Buti M. Current trends in chronic hepatitis B management: results of a questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21(10): 1177-83.
6. Sayan M, Hülalü S, Akhan SÇ, Şentürk Ö, Meriç M, Çekmen M. Lamivudin tedavisi uygulanmış ve entekavir naif kronik B hepatitli hastalarda entekavir ilaç direnci *Mikrobiyol Bül*. 2009; 43(3): 425-32.
7. Sayan M, Akhan SC, Meric M. Naturally occurring amino-acid substitutions to nucleos(t)ide analogues in treatment naive Turkish patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. (In Press).
8. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: The REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(4): 797-816.
9. Rüzgar M, Akhan SÇ, Vahaboğlu H. Kronik hepatit B hastalarının serum ve karaciğer biyopsi örneklerinde hepatit B virus DNA düzeyinin karşılaştırılması *Mikrobiyol Bül*. 2008; 42(2): 283-91.
10. van Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol*. 2008; 3: 207-20.
11. Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antiviral Ther*. 2009; 14(1): 13-22.
12. Yang YF, Zhao W, Xia HM, Zhong YD, Huang P, Wen J. Long-term efficacy of interferon alpha therapy on hepatitis B viral replication in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Antiviral Res*. (In Press).
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3): 661-2.
14. Liaw YF. 2008 APASL guidelines for HBV management [Internet]. Tokyo: Asian Pacific Association for the Study of the Liver [erişim 1 Aralık 2009]. <http://www.apasl.info/pdf/GuidelinesHBV.pdf>.
15. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği [erişim 1 Aralık 2009]. <http://www.vhds.org/Flash/Konsensusson2.pdf>.

16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50(2): 227-42.
17. Villa E, Lei B, Taliani G, *et al.* Pretreatment with pegylated interferon prevents emergence of lamivudine mutants in lamivudine-naive patients: a pilot study. *Antivir Ther.* 2009; 14(8): 1081-7.
18. Arrese E, Basaras M, Blanco S, Ruiz P, Cisterna R. Monitoring of therapy in patients with chronic hepatitis B virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (In Press).
19. Economou M, Manolakopoulos S, Trikalinos TA, *et al.* Interferon-alpha plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(37): 5882-7.
20. Yuki N, Nagaoka T, Nukui K, Omura M, Hikiji K, Kato M. Adding interferon to lamivudine enhances the early virologic response and reversion of the precore mutation in difficult-to-treat HBV infection. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 457-63.