

Kronik Hepatit B İnfeksiyonlu Olgularda Adefovir Tedavisine Virolojik Yanıt ve Direnç Gelişimini Belirleyen Değişkenler

Bahadır Ceylan¹, Muzaffer Fincancı¹, Cüneyt Müderrisoğlu², Ferda Soysal¹, Gülhan Eren¹

Özet: Bu geriye dönük çalışmada adefovirle tedavi edilen kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda virolojik yanıt ve genotipik direnç gelişmesine etki eden değişkenlerin incelenmesi amacıyla 69 olgu değerlendirildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları adefovire virolojik yanıt ve genotipik direnç gelişimi idi. Olguların adefovir tedavisine başlamadan önceki yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, alkol kullanımı varlığı, genotipik lamivudin direnci varlığı, tedavi öncesi HBeAg durumu, serum ALT düzeyi, serum HBV DNA düzeyi, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, adefovire virolojik yanıt ve genotipik direnç zamanı ve tedavi süresi bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi. Olgularımızda adefovirle ortalama tedavi süresi 20.52 ± 7.26 (alt ve üst sınırlar 2-38) aydı. Hastaların 18'i (%26.1) lamivudine dirençliydi. 23 (%33.3) hastada HBeAg-pozitif, 46 (%66.7) hastada negatif idi. 6., 12., 18. ve 24. aylarda adefovire birikimli virolojik yanıt oranları sırasıyla %40.2, %47.1, %49.6 ve %56.3 idi. Tek yönlü Cox analizinde HBeAg-negatif olanlarda virolojik yanıtın HBeAg-pozitif olanlara göre daha iyi olduğu bulundu ($p=0.02$). 6., 12., 18. ve 24. aylardaki birikimli genotipik adefovir direnci oranları sırasıyla %0, %0, %2.1 ve %4.5 idi. Tek yönlü Cox analizinde tedavi öncesi değişkenler içinde adefovire direnç gelişmesini belirleyen değişken yoktu. Bu bulgular kronik HBV infeksiyonlu olgularda kullanılan adefovir tedavisine iki yıllık süre içinde %56.3 birikimli virolojik yanıt ve %4.5 birikimli genotipik direnç geliştiğini ve HBeAg-negatif olan olguların adefovire HBeAg-pozitif olan olgulara göre daha iyi virolojik yanıt gösterdiklerini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adefovir, HBV, virolojik yanıt, genotipik direnç.

Summary: Determinants of virological response and resistance to adefovir treatment in chronic hepatitis B infection. In this retrospective study to determine the factors associated with virological response and genotypic resistance in adefovir-treated patients with chronic hepatitis B, 69 patients were evaluated. The primary end points were virological response and genotypic resistance. We recorded baseline age, gender, body-mass index, fibrosis score, Knodell score, HBV DNA levels, alcohol abuse, serum ALT levels, HBeAg positivity, lamivudin resistance, the time of virological response and genotypic resistance to adefovir and duration of treatment from their files. Mean treatment duration with adefovir was 20.52 ± 7.26 months (range 2-38). 18 (26.1%) patients had prior lamivudine resistance. Twenty three (33.3%) patients were HBeAg-positive and 46 (66.7%) patients were HBeAg-negative. The cumulative incidence of virological response to adefovir at months 6, 12, 18 and 24 was 40.2%, 47.1%, 49.6% and 56.3% respectively. In the univariate analysis, HBeAg-negative patients responded to adefovir treatment better than HBeAg-positive patients ($p=0.02$). The cumulative incidence of adefovir resistance at months 6, 12, 18 and 24 was 0%, 0%, 2.1% and 4.5% respectively. In the univariate analysis, baseline parameters were not able to predict the emergence of adefovir resistance. Our results imply adefovir treatment in patients with chronic HBV infection result in cumulative virological response rate of 56.3% and cumulative adefovir resistance rate of 4.5% within two years of therapy, and HBeAg-negative patients respond adefovir treatment better than HBeAg-positive patients.

Key Words: Adefovir, HBV, virological response, genotypic resistance.

Giriş

Kronik hepatit B infeksiyonu tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu hastalığın tedavisindeki hedef siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesini engellemektir. Bunun da en iyi bilinen yolu HBV DNA düzeyini azaltmaktır (1). Adefovir bu amaçla kullanılan bir nükleotid analogudur. Literatürde HBeAg durumu (2,3), serum HBV

DNA düzeyi (2,4), serum alanin aminotransferaz (ALT) (3) düzeyi ve cinsiyetin (2) adefovire yanıtı; lamivudin direnci durumu (5,6), yaş (3), HBV genotipi (3) ve siroz (2) varlığının ise adefovire direnç gelişmesini etkilediği öne sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı kronik HBV infeksiyonu nedeniyle adefovir tedavisi alan olgularda tedaviye virolojik yanıt ve direnç gelişme oranlarını belirlemek ve bunlara etki eden değişkenleri incelemektir.

Yöntemler

Çalışmaya alınma kriterleri: Bu çalışmada Ocak 2004 ile Eylül 2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma

(1) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samatya-İstanbul

(2) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Samatya-İstanbul

Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'nde kronik HBV infeksiyonu nedeniyle tek başına adefovir tedavisi almış olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. En az altı aydır HBsAg pozitifliği olan olgular kronik HBV infeksiyonu olarak kabul edildi. Bu olgulardan HBV DNA pozitifliği ile birlikte serum ALT düzeyi en az altı aydır normal üst sınırdan iki kat veya daha fazla yüksek olan olgular adefovir tedavisine uygun olan olgular olarak kabul edildi. Adefovir olgulara 10 mg/gün dozunda verildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Aktif hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu, HIV infeksiyonu, hepatit D virusu (HDV) infeksiyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, malignite, gebelik, karaciğer transplantasyonu, otoimmün hepatit ve hemakromatozu olan olgular çalışmaya alınmadı.

Değerlendirmeye alınan değişkenler: Dosya bilgileri incelenerek olguların yaş ve cinsiyet bilgileri ve adefovir tedavisi öncesi boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı olup olmaması, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, lamivudine direnci ölçülüp ölçülmediği, lamivudine genotipik direnç olup olmadığı, serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi ve HBeAg durumu bilgileri kaydedildi. Ayrıca adefovir kullanım süresi, adefovir tedavisi başladıktan sonra serum HBV DNA'nın negatif bulunduğu tedavi ayı ve adefovire genotipik direnç gelişen tedavi ayı bilgileri de kaydedildi. Olgular adefovir tedavisi alırken 3-6 ayda bir HBV DNA düzeyi ölçüldü. Adefovir tedavisi süresince takiplerinde HBV DNA'sı pozitif olan olgularda genotipik adefovir direnci değerlendirildi. Olgular arasında adefovir direnci ve HBV DNA ölçüm süresi açısından standardizasyonu sağlamak amacıyla sadece altı ayda bir yapılan HBV DNA ölçümleri ve genotipik direnç değerlendirmeleri göz önüne alındı.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi: Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksi modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede dört parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibroz ve intralobüler nekroz) sıfırdan dörde kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun iki veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skor da 16 olarak belirlenmişti. Fibroz skorunun dört olması ise siroz olarak kabul edilmişti. Çalışmaya alınan olgular fibroz skoru 0-1-2 olan ve 3-4 olan olgular olarak iki gruba ayrıldı.

HBV DNA ve lamivudin ve adefovire genotipik direnç ölçümü: Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 40 olguda hibridizasyon (Hybrid Capture 2, Digene, USA, saptama aralığı 142 000-1 700 000 000 kopya/ml) ve 30 olguda bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Diagnostics, USA, saptama aralığı 2000-100 000 000 kopya/ml) ve RT-PCR (Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-110 000 000 İÜ/ml) yöntemleriyle ölçüldü. Hibridizasyon yöntemi 40 olguda ve sadece adefovir tedavisi öncesi kullanılmış olup olguların tedavi sırasındaki ve tedavi sonu takiplerindeki HBV DNA titreleri bDNA sinyal güçlendirme ve RT-PCR (real time polymerase chain reaction) yöntemleriyle ölçülmüştü. Olgular tedavi öncesi serum HBV DNA titresi >20 000 İÜ/ml ve <20 000 İÜ/ml olan olgular olarak iki gruba ayrıldı.

Lamivudin ve adefovire genotipik direnci ölçmek için InnoLipa HBV DR revers hibridizasyon II v 2 (Bayer Diagnostics, USA) yöntemi kullanıldı.

Olgular tedavi öncesi lamivudin direnci olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldı.

Adefovire virolojik yanıtın ve direnç gelişiminin tanınması: Olgularda adefovir tedavisine virolojik yanıt adefovir tedavisi sırasında polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi. Adefovir direnci gelişimi ise adefovir tedavisi alırken adefovire genotipik direnç tespit edilmesi olarak kabul edildi.

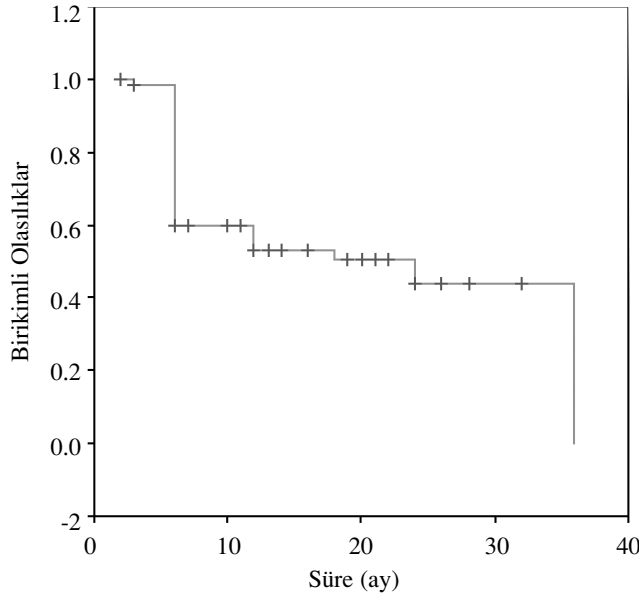
Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek vücut kitle indeksleri (VKİ) bulundu.

Adefovir tedavisi alan olgularda adefovire virolojik yanıt ve genotipik direnç oranları hesaplandı. Tedavi öncesi parametrelerden cinsiyet, yaş, alkol kullanımı, VKİ, lamivudin direnci varlığı, HBeAg durumu, tedavi öncesi serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skorunun adefovir tedavisine virolojik yanıt ve genotipik direnç gelişmesi üzerine etkileri incelendi.

İstatistik: Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Yaş, VKİ, Knodell skoru, fibroz skoru, serum ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi ortalama \pm standard sapma olarak; cinsiyet, alkol kullanımı, lamivudin direnci varlığı, HBeAg durumu ve serum HBV DNA titresinin >20 000 İÜ/ml veya < 20 000 İÜ/ml olması durumu olgu sayıları olarak ifade edildi. Çalışmamızın sonlanma noktaları olarak adefovir tedavisi ile virolojik yanıt alınması veya adefovire genotipik direnç gelişmesi kabul edildi. Takip süresi olarak adefovir tedavisinin başlamasından itibaren virolojik yanıt alındığı, adefovire direnç geliştiği, herhangi bir nedenle adefovir tedavisinin kesildiği veya hastanın takip dışı kaldığı zaman süreleri alındı. Adefovir tedavisi alan olgularda takip süresi olgudan olguya çok değişken olduğu için adefovir tedavisine virolojik yanıt ve genotipik direnç gelişimine ilişkin birikimli olasılık eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi

Tablo 1. Olgulara İlişkin Tedavi Öncesi Bazı Değişkenler

Hasta sayısı	69
Cinsiyet (erkek, %)	51 (73.9)
Yaş (yıl)	42.26 \pm 13.65
Vücut-kitle indeksi	26.10 \pm 4.08
Alkol kullanımı (%)	15 (21.7)
Lamivudin direnci (%)	18 (26.1)
Lamivudin direnci ölçülen olgular (%)	60 (87)
Tedavi öncesi HBeAg pozitifliği (%)	23 (33.3)
Tedavi öncesi serum ALT (İÜ/lt)	161 \pm 120
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x 10 ³ İÜ/ml)	66 739 \pm 94 202
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (>20 000 İÜ/ml/< 20 000 İÜ/ml)	66 / 3
Knodell skoru	8.30 \pm 3.26
Fibroz skoru	1.50 \pm 1.14
Tedavi süresi (ay)	20.52 \pm 7.26



+: İzlem süresi eksik olgular

Şekil 1. Adefovire yanıt birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

mi ve bunlara etki eden değişkenleri incelemek için tek yönlü Cox regresyon analizi kullanıldı. Tek yönlü Cox regresyon analizinde modele sürekli değişkenler olarak serum ALT düzeyi, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru, yaş ve VKİ; binominal kategorik değişkenler olarak cinsiyet, alkol kullanımı, lamivudin direnci varlığı, serum HBV DNA düzeyinin >20 000 İÜ/ml veya < 20 000 İÜ/ml olması, HBeAg durumu, fibroz skorunun 0-1-2 veya 3-4 olması dahil edildi. Adefovire direnç gelişen olgu sayısı az olduğu için cinsiyet ve HBV

DNA düzeyinin >20 000 İÜ/ml veya < 20 000 İÜ/ml olması durumu adefovire direnç gelişmesine ilişkin tek yönlü Cox analizinde modele dahil edilemedi. Kaplan-Meier analizinde HBeAg durumuna göre adefovire virolojik yanıt gelişmesine ilişkin birikimli insidans eğrileri log rank yöntemiyle karşılaştırıldı. Cox regresyon analizinde adefovire virolojik yanıt ve direnç oranları (hazard ratio) verildi. HBeAg-pozitif ve negatif hasta grupları HBV DNA düzeyi açısından Mann-Witney U testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı.

Sonuçlar

Çalışmamızda 69 kronik HBV enfeksiyonlu olgunun verileri değerlendirmeye alındı. Bu olgular günde 10 mg dozunda adefovir tedavisini ortalama 20.52 ± 7.26 ay boyunca aldı. Olguların adefovir tedavisi öncesi bazı değişkenlere ve adefovir tedavi sürelerine ilişkin bazı verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm olgular adefovir tedavisi öncesi lamivudin kullanmışlardı. Tedavi öncesi ortalama HBV DNA düzeyi, HBeAg-negatif olanlarda $48\ 148 \times 10^3$ İÜ/ml ve HBeAg-pozitif olanlarda $103\ 921 \times 10^3$ İÜ/ml olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$).

Adefovire ortalama virolojik yanıt süresi 20.97 aydı.

Tek yönlü Cox analizinde virolojik yanıtı etkileyen tek değişkenin HBeAg durumu olduğu ve HBeAg-negatif olanlarda pozitif olanlara göre virolojik yanıtın daha iyi olduğu bulundu ($p=0.06$) (Tablo 2).

Adefovir tedavisinin 6., 12., 18. ve 24. ayında birikimli virolojik yanıt olasılıkları sırasıyla %40.2, %47.1, %49.6 ve %56.3 bulundu. Adefovire virolojik yanıt birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. HBeAg-negatif ve HBeAg-pozitif olan olgu gruplarına ilişkin birikimli olasılık eğrileri arasında anlamlı fark olduğu bulundu ($p=0.002$). HBeAg durumuna göre adefovire virolojik yanıt birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Üç olguda (%4.3) adefovir tedavisi sırasında adefovire genotipik direnç gelişimi belirlendi. Bu olgulara ilişkin veriler Tablo 3'te özetlenmiştir. Adefovire direnç gelişme süresi ortalama 36.27 ay olarak bulundu. Çalışmamızda adefovire ilgili mutasyon görülen olgulardan birinde A181T (alaninin yerine treoninin geçişi), birinde N236T (asparagin yerine treonin geçişi) ve birinde de hem A181T hem de N236T bulundu.

Tek yönlü Cox analizinde tedavi öncesi değişkenlerden hiçbirinin adefovire genotipik direnç gelişimini etkilemediği bulundu (Tablo 4).

Adefovir tedavisinin 6., 12., 18. ve 24. aylarındaki birikimli direnç oranları sırasıyla %0, %0, %2.1 ve %4.5 bulundu. Şekil 3'te adefovire direnç gelişimi ile ilgili birikimli olasılıkları gösteren Kaplan-Meier eğrisi görülmektedir.

İrdeleme

Olguların %57.7'sinin HBeAg-pozitif olduğu bir çalışmada altı aydan fazla süre ile adefovir alan 43 hasta değerlendirilmiş ve adefovir

Tablo 2. Tedavi Öncesi Bazı Değişkenlerin Adefovire Virolojik Yanıt Üzerindeki Etkisi

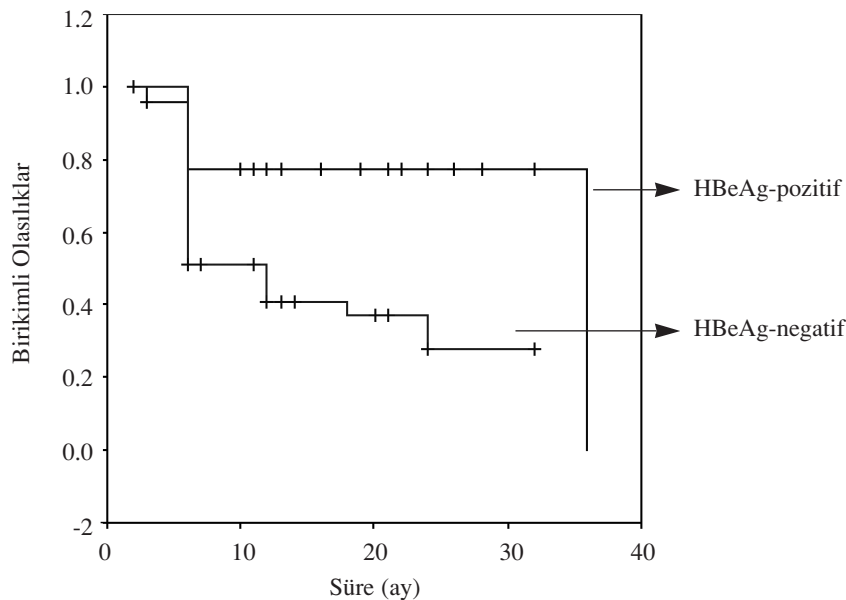
Adefovir Tedavisi Öncesi Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz (Cox Regresyon)	
	Yanıt Oranı (Hazard Ratio)	p
Cinsiyet (erkek/kadın)	1.030	0.938
Yaş (yıl)	1.026	0.067
Vücut-kitle indeksi	0.975	0.551
Alkol kullanımı (var/yok)	0.676	0.298
Lamivudin direnci varlığı (var/yok)	1.858	0.213
Tedavi öncesi HBeAg durumu (+/-)	3.092	0.02*
Tedavi öncesi serum ALT (İÜ/lt)	1.001	0.41
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin >20 000 İÜ/ml veya < 20 000 İÜ/ml olması	0.677	0.701
Knodell skoru	1.084	0.135
Fibroz skorunun 0-1-2 veya 3-4 olması	0.621	0.178

* $p < 0.05$

Tablo 3. Tedavi Sırasında Adefovire Direnç Gelişen Üç Olguya İlişkin Veriler

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek
Yaş (yıl)	19	54	25
Vücut-kitle indeksi	21.48	32.53	23.94
Alkol kullanımı	Yok	Var	Yok
Lamivudin direnci	Yok	Var	Var
Tedavi öncesi HBeAg durumu	Pozitif	Negatif	Pozitif
Tedavi öncesi serum ALT (İÜ/lt)	257	276	287
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x 10³ İÜ/ml)	110 740	162 141	19 000
Knodell skoru	3	14	9
Fibroz skoru (0-1-2/3-4)	1	3	1
Adefovir mutasyon tipi	A181T, N236T	N236T	A181T
Adefovir direnci gelişen ay	24	36	18

tedavisi ile erken virolojik yanıt (tedavinin altıncı ayında başlangıç HBV DNA düzeyine göre HBV DNA'da $4\log_{10}$ düşme olması) %44 oranında bulunmuştur (3). Bir başka çalışmada da HBeAg-pozitif 172 olguya adefovir günde 10 mg dozunda verilmiş ve tedavinin 48. haftasında %21 olguda HBV DNA düzeyinin < 400 kopya/ml olduğu gösterilmiştir (7). HBeAg-negatif olguların alındığı bir diğer çalışmada da 123 hastaya adefovir 10 mg/gün dozda verilmiş ve tedavinin 48. haftasında olguların %51'inde HBV DNA'nın negatifleştiği görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda hem HBeAg-pozitif ve hem de HBeAg-negatif olgular değerlendirmeye alınmış olup günde 10 mg dozunda adefovirle tedavinin 6. ayı ve 12. ayında birikimli virolojik yanıt oranları sırasıyla %40.2 ve %47.1 bulundu ve bu sonuç literatürle uyumluydu.



+: İzlem süresi eksik olgular

Şekil 2. HBeAg durumuna göre adefovire yanıtla ilişkili birikimli olasılıkları gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

Lamivudine dirençli 54 olguyu kapsayan bir çalışmada adefovire virolojik yanıtı belirleyen değişkenler incelenmiş ve erkek cinsiyet, HBeAg pozitifliği ve tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin yüksek olmasının tedaviye yanıtı azaltan bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur (2). En az 52 hafta adefovir tedavisi alan 29 lamivudine dirençli olguyu inceleyen bir diğer çalışmada da tedavinin 52. haftasında virolojik yanıtı artıran bağımsız değişken olarak başlangıç HBV DNA düzeyinin düşük olması sonucuna ulaşılmıştır (4). En az altı ay adefovir alan 43 hastayı içeren bir çalışmada bağımsız değişken olmamakla birlikte HBeAg-negatif olanlarda ve tedavi öncesi serum ALT düzeyi

düşük olanlarda erken virolojik yanıtın (6. ayda HBV DNA düzeyinde başlangıca göre en az $4\log_{10}$ düşme olması) daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (3). Bizim çalışmamızda da tek yönlü analizde HBeAg-negatif olanlarda virolojik yanıtın daha iyi olduğu bulunmuştur. Adefovire virolojik yanıtla tedavi öncesi HBV DNA düzeyi arasında ilişki olmamakla birlikte HBeAg-pozitif olan olgularımızda HBV DNA düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin adefovire virolojik yanıtı ve adefovir direncini etkilememesi sonucunun tedavi öncesinde HBV DNA düzeyinin ölçümünde bazı olgularda duyarlılığı düşük olan hibridizasyon yönteminin kullanılmasına ve bu nedenle olgularımızın çoğunda tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin > 20 000 İÜ/ml olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

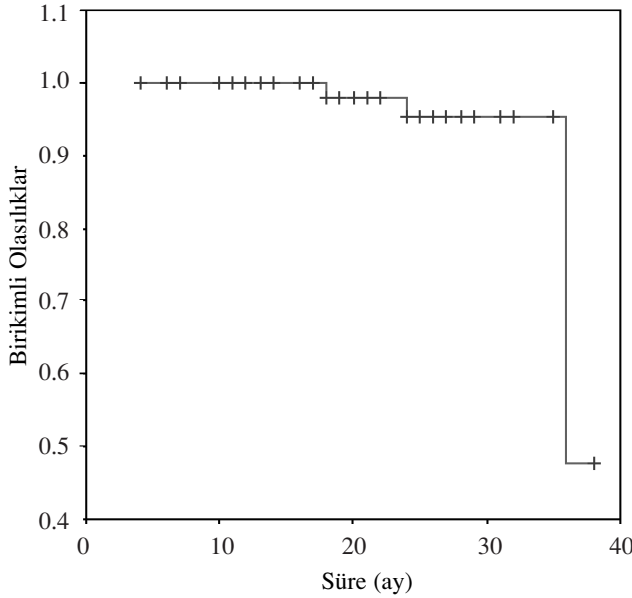
Bir çalışmada en az altı ay süreyle lamivudin alan 43 hastadan altısında ortalama 18 ± 3 ayda adefovire direnç geliştiği görülmüş ve adefovire direnç gelişimini belirleyen bağımsız değişkenler olarak yaşın ileri olması, HBV genotip B olması ve lamivudin direnci gelişerek adefovire geçildiğinde lamivudinle adefovirin beraber kullanıldığı geçiş döneminin kısa olması bulunmuştur (3). Bu çalışmada iki yıllık birikimli adefovir direnci oranı %22 olarak bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada lamivudine dirençli olgularda lamivudin direnci olmayan olgulara göre adefovir direnci gelişme olasılığı daha fazla bulunmuştur (5,6,9). Bir çalışmada 48 hafta adefovir tedavisi verilen 57 lamivudine dirençli olgu ile 38 lamivudin direnci olmayan olgu karşılaştırılmış ve lamivudin direnci olanlarda 48 hafta sonunda adefovir direnci %18

Tablo 4. Tedavi Öncesi Bazı Değişkenlerin Adefovire Direnç Gelişimi Üzerindeki Etkisi (Tek Yönlü Cox Analizi)

Adefovir Tedavisi Öncesi Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz (Cox Regresyon)	
	Yanıt Oranı (Hazard Ratio)	p
Yaş (yıl)	0.916	1.134
Vücut-kitle indeksi	0.977	0.843
Alkol kullanımı (var/yok)	0.951	0.968
Lamivudin direnci varlığı (var/yok)	0.207	0.213
Tedavi öncesi HBeAg durumu (+/-)	0.06	0.437
Tedavi öncesi serum ALT(IÜ/lt)	1.003	0.363
Knodell skoru	0.871	0.502
Fibroz skorunun 0-1-2 veya 3-4 olması	1.095	0.942

analizde adefovir direncine etki eden bir bağımsız değişken bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda 69 olgudan üçünde (%4.3) direnç geliştiği görülmüş ve adefovir tedavisinin 6., 12., 18., 24. ve 36. aylarındaki birikimli direnç oranları sırasıyla %0, %0, %2.1 ve %4.5 bulunmuştur. Çalışmamızda adefovir tedavisine direnç gelişimine etki eden bir değişken bulunmamasının dirençli olgu sayısının az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu bulgular bize [1] kronik HBV infeksiyonlu olgularda kullanılan adefovir tedavisine iki yıllık süre içinde %56.3 birikimli virolojik yanıt ve %4.5 birikimli genotipik direnç geliştiğini, [2] HBeAg-negatif olan olguların adefovire HBeAg-pozitif olan olgulara göre daha iyi virolojik yanıt gösterdiklerini düşündürmektedir.



+: İzlem süresi eksik olgular

Şekil 3. Adefovire direnç gelişimi ile ilgili birikimli olasılıkları gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

iken lamivudin direnci olmayanda %0 bulunmuştur ($p < 0.05$) (10). Bir diğer çalışmada da 54 lamivudin dirençli olguda adefovir tedavisine direnç gelişme oranı %7.4 olarak bulunmuş ve bu oran başka çalışmalarda lamivudin almamış olgulardan elde edilen orandan yüksek olarak değerlendirilmiştir (2). Bu çalışmada tek yönlü analizde adefovir direncine etki eden değişken olarak siroz bulunmuş; ancak çok değişkenli

Kaynaklar

1. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 90-103
2. Buti M, Elefsiniotis I, Jardi R, *et al.* Viral genotype and baseline viral load predict the response to adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2007; 47: 366-72
3. Funk SK, Chae HB, Fontana RJ, *et al.* Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-90
4. Dai CY, Chuang WL, Hsieh MY, *et al.* Adefovir dipivoxil treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2007; 75: 146-51
5. Lambertico P, Vigano M, Manenti E, Lavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotyping resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42(6): 1414-19
6. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 307-13
7. Marcellin P, Chary TT, Lim SG, *et al.* Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16
8. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, *et al.* Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7
9. Karataylı E, Karayalçın S, Karaaslan H, *et al.* A novel mutation pattern emerging during lamivudine treatment shows cross-resistance to adefovir dipivoxil treatment. *Antivir Ther* 2007; 12(5): 761-8
10. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, *et al.* Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006; 43(6): 1385-91