

# Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Antiviral Tedavinin Değerlendirilmesi

Mehmet AKKUŞ<sup>1</sup>, Mustafa SÜNBÜL<sup>1</sup>, Şaban ESEN<sup>1</sup>, Cafer EROĞLU<sup>1</sup>, Hakan LEBLEBİCİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

## ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı problemidir. Bu çalışmada, 1996-2002 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 99 (68'i erkek, 31'i kadın) kronik HBV hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar aldıkları antiviral tedaviye göre üç gruba ayrılmıştır. İlk grup interferon (IFN) alfa, ikinci grup IFN + lamivudin, üçüncü grup ise sadece lamivudin tedavisi almıştır. Tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi, IFN + lamivudin kombinasyonu ve lamivudin alanlarda sırasıyla %60.7, %79.1 ve %66.6, kalıcı yanıt ise IFN alan hastalarda %35.2, IFN + lamivudin kombinasyonu alanlarda %43.7 ve tek başına lamivudin alanlarda %11.1 olarak saptandı. Uzun süreli kalıcı yanıt ise sırasıyla; %21.5, %25.0 ve %11.1 idi. Kalıcı ve uzun süreli kalıcı yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Nonmutant kronik HBV'li hastalarda kalıcı yanıt monoterapi grubunda %18.7, kombine tedavi grubunda %33.3 idi. Prekor mutantlarda ise kalıcı yanıt IFN monoterapi grubunda %42.8, kombine tedavi grubunda %50.0 idi. Sonuç olarak; çalışmamızda kronik HBV hastalarında IFN monoterapi, IFN + lamivudin ve tek başına lamivudin tedavi grupları arasında kalıcı yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, tedavi.

## SUMMARY

### Evaluation of Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis B Infection

Hepatitis B virus (HBV) infections is an important public health problem. The results of total 99 chronic hepatitis B patients (68 male, 31 female) whom treatment was given between 1996 and 2002, were evaluated in this study. Patients were divided into three groups in regard to antiviral treatment. The first group was given interferon (IFN) monotherapy, second group was given IFN + lamivudin whereas the third group received lamivudin therapy. The end-treatment virologic response rates to IFN monotherapy, IFN + lamivudin therapy group and lamivudine in the patients with chronic hepatitis B were 60.7%, 79.1% and 66.6% respectively. The sustained response rates in monotherapy, combined therapy and lamivudine groups were 35.2%, 43.7%, and 11.1% respectively. The long-term sustained response rates in the same groups were 21.5%, 25.0% and 11.1%, respectively. There was no significant statistical difference between the groups related to sustained and long-term sustained response rates ( $p > 0.05$ ). The sustained response rate in the patients with non-mutant chronic hepatitis B was 18.7% for monotherapy group and 33.3% for the combined therapy group. The sustained response rate in the patients with precore mutant chronic hepatitis B was 42.8% for IFN monotherapy group and 50.0% for the combined therapy group. In conclusion, we found no significant difference between IFN monotherapy, IFN + lamivudine and lamivudine alone treatment groups related to sustained response in chronic hepatitis B patients.

**Key Words:** Chronic hepatitis B, treatment.

## GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonları dünyanın başlıca sağlık problemlerinden biridir ve dünya nüfusunun %5'i, yaklaşık 400 milyon kişi virüsün kronik taşıyıcısıdır (1-3). Virüsün moleküler yapısının çözülmesi ile aşılama çalışmaları ve tedavi alanında son 35 yılda önemli aşamalar katedilmiştir (4). Tedavide amaç; viral replikasyonun baskılanması ve siroz ile hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlar gelişmeden önce karaciğer hastalığında remisyonun sağlanmasıdır (5). Günümüzde, antiviral tedavi için; immün klerens dönemindeki HBeAg pozitif hastalar ve aktif karaciğer hastalığı ve devamlı yüksek HBV replikasyonlu HBeAg negatif hastalar endikasyon oluşturur. İmmün tolerans fazındaki hastalara ve inaktif taşıyıcılara mevcut tedaviler etkisiz olduğundan tedavi önerilmemektedir (3,6). Çalışmamızda; 1996-2002 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen kronik HBV hastalarının sonuçları değerlendirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 1996-Aralık 2002 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 99 kronik HBV hastası dahil edildi. Tedavisi devam eden kronik hepatit B (KHB) infeksiyonlu hastalar değerlendirmeye alınmadı. Hastaların dosya ve takip formlarından elde edilen bilgiler retrospektif olarak değerlendirildi.

Tedavi verilen 99 (68'i erkek, 31'i kadın) hepatit B hastasının 78 (53'ü erkek, 25'i kadın)'i naiv, 14 (10'u erkek, dördü kadın)'ü daha önce interferon (IFN) tedavisi almış ve relaps gelişmiş, 7 (beşi erkek, ikisi kadın)'si ise daha önce kullanılan IFN tedavisine yanıtızsız idi. Hastaların yaş ortalaması  $33.3 \pm 11.6$  yıl (yaş aralığı 18-66) idi. Altı ay süresince HBsAg (Equipar Diagnostici, Saronno, Italy) ve HBeAg/anti-HBe pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin üst sınırından en az 1.5 kat yüksek, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA pozitif olan ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı alan hastalar KHB infeksiyonu olarak tanımlandı. Bu hastaların 36 (%36.3)'sı HBeAg pozitif (nonmutant kronik HBV infeksiyonu), 63 (%63.6)'ü anti-HBe pozitif (prekrom mutant KHB infeksiyonu) idi. Lökosit sayısı  $< 3000/mm^3$ , trombosit sayısı  $< 75.000/mm^3$  olan, karaciğer sirozu veya bir malign hastalığı bulunan, alkol ve/veya ilaç bağımlısı olan, ciddi dep-

resyon ve kardiyak sorunları bulunan olgularla, antinükleer antikor (ANA), anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV pozitifliği olan, daha önce steroid ve immünsüpresif tedavi görenler ve gebe olanların verileri dahil edilmedi (1,2).

## Tedavi Grupları

**a. IFN monoterapisi (n= 51):** IFN- $\alpha$ 2a (Roferon-A, Roche Basel İsviçre) 9 MU veya IFN- $\alpha$ 2b (Intron-A, Schering New Jersey ABD) 10 MU/haftada üç kez, süre altı ay.

**b. IFN + lamivudin (n= 24):** IFN- $\alpha$ 2a 9 MU veya IFN- $\alpha$ 2b 10 MU/haftada üç kez, altı ay süresince ve lamivudin (GlaxoSmithKline, Brentford İngiltere) 100 mg/gün 24 ay.

**c. Lamivudin monoterapisi (n= 24):** Lamivudin 100 mg/gün 24 ay.

## Tedaviye Yanıt Kriterleri

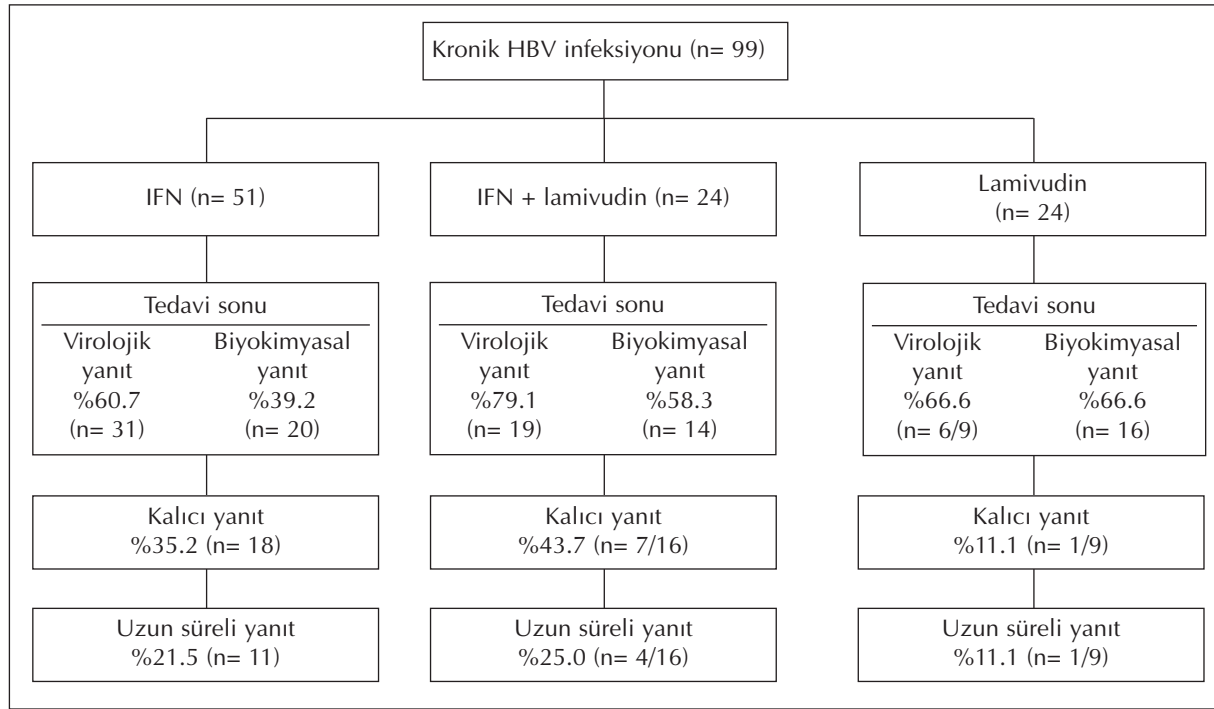
Biyokimyasal yanıt; ALT-aspartat aminotransferaz (AST) normalleşmesi, virolojik yanıt; serum HBV DNA kaybı, tedavi sonu yanıt; tedavi sonunda ALT normal, HBV DNA negatif, kalıcı yanıt; tedavi kesildikten altı ay sonra virolojik yanıtın devam etmesi, uzun süreli yanıt; kalıcı virolojik yanıt veren hastalarda 12 ay sonra yanıtın devam etmesi olarak tanımlandı.

## İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların değerlendirilmesinde ki-kare testi ile Fisher kesin ki-kare testi, Paired t-testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi), Student's t-testi (iki grup ortalamasının karşılaştırılması) ve varyans analizi kullanıldı (7).

## BULGULAR

IFN monoterapisi alan 51 hasta, IFN + lamivudin alan 24 hasta ve tek başına lamivudin verilen 24 hasta olmak üzere toplam 99 hastanın sonuçları değerlendirildi. Tedavinin üçüncü ayında virolojik yanıt; IFN monoterapi grubunda %58.8, IFN + lamivudin kombine tedavi grubunda %70.8, lamivudin grubunda %73.3 idi, biyokimyasal yanıt ise, tek başına IFN grubunda %35.2, kombine tedavi grubunda %62.5, lamivudin grubunda %50.0 idi. Üçüncü ayda biyokimyasal yanıt, IFN + lamivudin grubunda monoterapi grubundan daha yüksek tespit edildi ( $\chi^2= 3.8$ ,  $p < 0.05$ ). Kronik HBV tanısı ile tedavi verilen hastaların tedavi yanıtları Şekil 1'de verilmiştir. Kronik HBV'li hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi, IFN + lamivudin kombinasyonu ve lamivudin alanlarda sırasıyla %60.7, %79.1



**Şekil 1.** Kronik HBV hastalarının tedavi sonuçları.

ve %66.6 idi. Gruplar arasında tedavi sonu virolojik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $\chi^2= 1.7$ ,  $p> 0.05$  ve Fisher,  $p> 0.05$ ). Biyokimyasal yanıt ise IFN monoterapi, kombine tedavi grubu ve lamivudin alanlarda sırasıyla %39.2, %58.3 ve %45.8 idi. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $\chi^2= 1.7$ ,  $p> 0.05$ ).

Kalıcı yanıt ise; IFN monoterapi, kombine tedavi grubu ve lamivudin alanlarda sırasıyla %35.2, %43.7 ve %11.1 idi. Uzun süreli kalıcı yanıt aynı gruplarda; %21.5, %25.0 ve %11.1 idi. Kalıcı ve uzun süreli kalıcı yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ( $\chi^2= 0.1$ ,  $p> 0.05$ , Fisher,  $p> 0.05$  ve Fisher,  $p> 0.05$ ). Hastaların tedavi sonuçları Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Nonmutant (HBeAg pozitif) kronik HBV'li hastalarda kalıcı yanıt IFN monoterapi grubunda %18.7, kombine tedavi grubunda %33.3 idi. Prekor mutant kronik HBV'li hastalarda kalıcı yanıt ise IFN monoterapi grubunda %42.8, kombine tedavi grubunda %50.0 idi. Prekor mutant kronik HBV'li hastalarda her iki tedavi grubunda da kalıcı yanıt daha yüksek ise de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2= 2.1$ ,  $p> 0.05$ ). Genel olarak kalıcı yanıt kadın cinsiyette daha yüksekti ( $\chi^2= 4.6$ ,  $p< 0.05$ ). Kalıcı yanıt veren hastalarda cinsiyet, yaş, serum ALT düzeyi, histolojik aktivi-

te indeksi (HAI) ve viral yük arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

HBeAg serokonversiyonu; IFN monoterapi grubunda 3 (%18.7) hastada, kombine tedavi grubunda 4 (%33.3) hastada, lamivudin grubunda da 1 (%11.1) hastada gözlenmişti. HBsAg serokonversiyonu sadece IFN monoterapi grubundan 2 (%3.9) hastada gözlemlendi. Lamivudin monoterapi alan hastalarda; 12. ayda; virolojik ve biyokimyasal yanıt %63.6, tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt sırasıyla %66.6 ve %45.8 idi. Tedavisi sonlanan hastaların %88.9'unda relaps gözlemlendi, sadece hastaların %11.1'inde uzun süreli yanıt elde edildi.

Kronik HBV'li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri Tablo 3'te verilmiştir.

IFN tedavisi sırasında görülen en sık yan etkiler ateş, yorgunluk, artralji, miyalji, baş ağrısı ve titreme idi. Hematolojik yan etkiler; nötropeni %29.3 (22 hasta), trombositopeni %21.3 (16 hasta) oranında gözlemlendi. Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma %13.3 (10 hasta) oranında görüldü.

#### TARTIŞMA

KHB'nin tedavisinde IFN ve lamivudin gibi ilaçların infekte hepatosit nükleusunda bulunan "covalently closed circular (ccc)" DNA'ya etki etmediği ve bu nedenle başarı oranının düşük olduğu anlaşılmıştır, cccDNA; tedavi ile süprese edilen virüs

**Tablo 1.** KHB hastalarının tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

	IFN	IFN + lamivudin	Lamivudin
Hasta sayısı	51	24	24
Kadın/erkek	12/39	11/13	8/16
Ortalama yaş*	33.2 ± 11.0	33.2 ± 12.8	33.7 ± 12.0
Serum ALT düzeyi (IU)			
Başlangıç ortalama*	146.8 ± 87.3	179.1 ± 92.3	161.0 ± 100.5
Tedavi sonu ortalama	67.9 ± 65.4	54.8 ± 38.4	47.8 ± 26.6
Ortalama total IFN dozu (MU)*	635.7 ± 190.7	630.7 ± 175.6	16.8 ± 7.8#
Tedavinin üçüncü ayında			
Virolojik yanıt	%58.8 (n= 30)	%70.8 (n= 17)	%73.3 (n= 11/15)
Biyokimyasal yanıt	%35.2 (n= 18)**	%62.5 (n= 15)**	%50.0 (n= 10/20)
Tedavi sonu <sup>Ø</sup>			
Virolojik yanıt	%60.7 (n= 31)	%79.1 (n= 19)	%66.6 (n= 6/9)
Biyokimyasal yanıt	%39.2 (n= 20)	%58.3 (n= 14)	%45.8 (n= 11)
Kalıcı yanıt <sup>Ø</sup>	%35.2 (n= 18)	%43.7 (n= 7/16)	%11.1 (n= 1/9)
Uzun süreli yanıt <sup>Ø</sup>	%21.5 (n= 11)	%25.0 (n= 4/16)	%11.1 (n= 1/9)
HBeAg serokonversiyonu	%18.7 (n= 3/16)	%33.3 (n= 4/12)	%11.1 (n= 1/9)
HBsAg serokonversiyonu	%3.9 (n= 2)	-	-

# Ortalama lamivudin kullanma süresi/ay.

Ø Gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu (p> 0.05).

\* Gruplar arasında ortalama yaş, ortalama başlangıç ALT ve ortalama total IFN dozu arasında fark yoktu (p> 0.05).

\*\*  $\chi^2= 3.8$ , p< 0.05.

**Tablo 2.** Kronik HBV hastalarında kalıcı yanıtın değerlendirilmesi.

	IFN (18 hasta)	IFN + lamivudin (yedi hasta)#
Cinsiyet*		
Kadın	%58.8 (n= 7/12)	%66.6 (n= 4/6)
Erkek	%28.2 (n= 11/39)	%30.0 (n= 3/10)
Yaş		
≤ 40	%31.5 (n= 12/38)	%55.5 (n= 5/9)
> 40	%46.1 (n= 6/13)	%28.5 (n= 2/7)
Serum ALT düzeyi (IU)		
≤ 3 kat altında	%33.3 (n= 9/27)	%33.3 (n= 2/6)
> 3 kat üstünde	%37.5 (n= 9/24)	%50.0 (n= 5/10)
Nonmutant KHB	%18.7 (n= 3/16)	%33.3 (n= 2/6)
Prekor mutant KHB	%42.8 (n= 15/35)	%50.0 (n= 5/10)
Histolojik aktivite indeksi (Knodell skoru)		
≤ 8	%29.1 (n= 7/24)	%33.3 (n= 2/6)
> 8	%37.5 (n= 6/16)	%50.0 (n= 4/8)
Viral yük (HBV DNA)		
≤ 200 pg/mL	%54.5 (n= 6/11)	%33.3 (n= 2/6)
> 200 pg/mL	%18.1 (n= 2/11)	%28.5 (n= 2/7)
Naiv hasta	%35.2 (n= 18/51)	%44.4 (n= 4/9)
IFN sonrası relaps	-	%50.0 (n= 2/4)
IFN tedavisine yanıtız	-	%33.3 (n= 1/3)

# Takibi sonlanan 16 hastada değerlendirildi.

\* Genel olarak kalıcı yanıt kadın cinsiyette daha yüksekti ( $\chi^2= 4.6$ , p< 0.05).

\*\* Diğer değişkenlerde kalıcı yanıt açısından istatistiksel bir fark yoktu (p> 0.05).

**Tablo 3.** *Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri.*

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi ALT (IU)	Tedavi sonrası ALT (IU)	p
IFN	51	146.8 ± 87.3	67.9 ± 65.4	< 0.001
IFN + lamivudin	24	179.1 ± 92.3	54.8 ± 38.4	< 0.001
Lamivudin	24	161.0 ± 100.5	47.8 ± 26.6	< 0.001

\* Paired t-testi.

replikasyonunun idamesini sağlayarak HBV enfeksiyonunu devam ettirmektedir (8).

IFN- $\alpha$  viral replikasyonu baskılar ve sitotoksik T-hücre yanıtına neden olarak etkili olur (9). Randomize kontrollü 15 çalışmanın meta-analizinde; IFN- $\alpha$  5-10 MU dozda, haftada üç kez dört-altı ay süreyle alan 837 vakada; HBV DNA, HBeAg ve HBsAg kaybı tedavi grubunda %37, %33 ve %7.8 iken, kontrol grubunda ise %17, %12 ve %1.8 ( $p < 0.001$ ) oranında idi ve IFN'nin anti-HBe oluşumu ve ALT normalizasyonu üzerine önemli etkisi olduğu belirtilmiştir (10).

Kronik HBV'li hastalarımızda IFN monoterapisi ile tedavi sonu virolojik yanıt %60.7, biyokimyasal yanıt %39.2, kalıcı yanıt %35.2, uzun süreli kalıcı yanıt %21.5 idi. HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu %18.7 ve %3.9 oranında gözlemlendi.

Leblebicioğlu ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında; 48 hastada IFN monoterapisi ile tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt ile kalıcı yanıt sırasıyla %60.4, %52.0 ve %22.9 olarak bildirilmiştir (11). HBeAg serokonversiyonu ve anti-HBs oluşumu %18.1 ve %2.1 oranında gözlemlenmiştir.

Tedavi verilmeyen vakalarda yıllık %5-7 olarak bildirilen HBeAg serokonversiyon oranı (HBeAg'nin kaybolup, anti-HBe oluşması) IFN- $\alpha$  ile çeşitli çalışmalara göre çok değişkendir (%15-61). HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşumu, tedavi yanıtını değerlendirmede kalıcı yanıt kriteri olarak HBV DNA kaybindan daha değerlidir (8). Spontan veya tedavi ile HBeAg kaybı olan vakalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir (12).

Hastalarımızda HBeAg serokonversiyonu; IFN- $\alpha$  grubunda %18.7, kombine tedavi grubunda %33.3, lamivudin grubunda %11.1 oranında gözlemlendi.

Kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg'nin spontan negatifleşme oranı yılda %0.5-2'dir. Kadınlarda, yaşlılarda, kronik aktif hepatit ve sirozlu vakalarda HBsAg'nin kaybolma oranı daha yüksektir. HBsAg kaybı olsa da bazı hastalarda karaciğer hastalığı kalıcıdır (8).

Barbaro ve arkadaşları, HBeAg pozitif kronik HBV'li 151 hastada IFN + lamivudin kombinasyonu ile lamivudin monoterapisini karşılaştırmışlar (13). Kalıcı yanıt kombine tedavi grubunda %33, lamivudin monoterapi grubunda %15, histolojik iyileşme ise sırasıyla %46 ve %27 olarak bulunmuştur. Bizim hastalarımızda da benzer oranda kombine tedavi alanlarda %25.0, lamivudin alanlarda %11.1 oranında uzun süreli yanıt elde edilmişti, ayrıca çalışmamızda IFN tedavisi sonrası relaps gelişen hastalarda IFN + lamivudin kombinasyonu ile %50.0 kalıcı yanıt elde edildi. Hastalarımızda kontrol biyopsisi yapılmadığı için histolojik iyileşme değerlendirilemedi.

Tassopoulos ve arkadaşları tarafından prekor mutant kronik HBV'li 60 hastaya 52 hafta süreyle 100 mg/gün lamivudin verilmiş, 24. hafta sonunda virolojik ve biyokimyasal yanıt %63 olarak elde edilmiştir, bir yıl sonunda %60 hastada histolojik aktivite skorunda 2 puandan fazla düzelme görülmüştür (14). Lamivudin tedavisine yanıt açısından prekor mutant hastalarla, mutant olmayan kronik HBV'li olanlar arasında fark saptanmamıştır.

Ülkemizdeki hastaların ancak %30-35'inde HBeAg pozitifliği görülmektedir (15). Bizim hastalarımızın da %36.3'ü nonmutant kronik HBV enfeksiyonu idi. Tedavi verdiğimiz nonmutant kronik HBV'li hastalarda kalıcı yanıt IFN- $\alpha$  grubunda %18.7, kombine tedavi grubunda %33.3 idi. Prekor mutant kronik HBV'li hastalarda kalıcı yanıt ise IFN monoterapi grubunda %42.8, kombine tedavi grubunda %50.0 idi. Prekor mutant kronik HBV'li hastalarda her iki tedavi grubunda da kalıcı yanıt daha yüksek ise de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Bayraktar ve arkadaşları, IFN ile tedavi ettikleri prekor mutant enfeksiyonlu 16 hastada biyokimyasal yanıt, histolojik iyileşme ve HBV DNA negatifleşme oranlarını sırasıyla %25, %31, %25; mutant olmayan 41 hastada ise %51.2, %49.8 ve %42 olarak saptamışlardır (16). Yine prekor mutant 136 hastada; IFN 9-10 MU haftada üç gün, altı ay-



lık tedavi ile %84.6 tedavi sonu yanıt elde edilmiştir. Ancak tedavi sonu takiplerde beşinci yılda kalıcı yanıt  $19 \pm 5$  olarak saptanmıştır (17).

IFN monoterapisi ile Sünbül ve arkadaşları tarafından 48 olguda (22 hasta prekor mutant, 26 hasta mutant olmayan) prekor mutantlarda tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt %81.8 ve %59.1, kalıcı yanıt ise %31.8 olarak tespit edilmiştir (18). Mutant olmayan hastalarda ise virolojik, biyokimyasal ve kalıcı yanıt sırasıyla %42.3, %46.1 ve %15.4 olarak bildirilmiştir. Prekor mutantlarda tedavi sonu virolojik yanıt mutant olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.01$ ).

Kaymakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prekor mutant 48 hastada IFN ve IFN + lamivudinin etkinliği karşılaştırılmış; kalıcı yanıtı sırasıyla %29 ve %37 olarak saptanmış, yüksek HAI'nin kalıcı yanıtı arttıran bağımsız değişken olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ), kombine tedavinin, IFN tedavisine göre kalıcı yanıtı anlamlı olarak arttırmadığı sonucuna varılmıştır (19). Bizim hastalarımızda da monoterapi ve kombine tedavi grubunda kalıcı yanıt %35.2 ve %43.7 idi. Gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Akdeniz ülkelerinde sık rastlanan prekor mutant kronik HBV enfeksiyonlarında viral replikasyon ve karaciğer hasarı devam etmektedir. Prekor mutant kronik HBV gelişmesine katkıda bulunan muhtemel faktörler; HBV'nin vertikal bulaşması, enfeksiyon süresinin uzun olması ve cinsiyetin erkek olmasıdır (20). Ülkemizde bildirilen diğer çalışmalarda ve bizim vakalarımızda yurtdışı çalışmalardan farklı olarak prekor mutantlarda tedavi yanıtı mutant olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır (17,18). Bunda ırkla ilgili ve dolayısıyla genetik faktörlerin etkisi olabilir. Prekor mutant kronik HBV'li hastalarda tedavi sonrası relaps yüksektir, uzun süreli takipte kalıcı yanıt %9.4 olarak bulunmuştur. Bu vakalara uzun süreli, yüksek doz ve antivirallerle kombine tedavi önerilmektedir (8,20).

Lamivudin monoterapisi alan hastalarımızda 12. ayda; virolojik ve biyokimyasal yanıt %63.6, tedavide 24. ayı tamamlayan hastalarda virolojik ve biyokimyasal yanıt sırasıyla %66.6 ve %45.8 idi. Tedaviyi 24 aya tamamlayarak lamivudin kesilen hastaların %88.9'unda relaps gözlemlendi, sadece hastaların %11.1'inde uzun süreli yanıt elde edilmişti. Kalıcı yanıt sağlanan hastaların büyük çoğunluğunda virüsün tam olarak eradike olmadığı, integre olan viral genomun uzaklaştırılmadığı bilinmektedir (15).

Daha önce tedavi almamış hastalarda bir yıllık lamivudin tedavisi sonrası; histolojik iyileşme, HBV DNA kaybı, ALT normalizasyonu, HBeAg serokonversiyonu sırasıyla; %52, %44, %41 ve %17 oranında gözlenmiş, tedavi sonrası ALT alevlenmesi %25 ve %8 oranında gösterilmiştir (21).

Bir yıl süreyle 100 mg/gün lamivudin ile tedavi edilen 357 kronik HBV enfeksiyonlu hastada %65 oranında ALT normalizasyonu saptanmıştır (22). Başka bir çalışmada bir yıl boyunca lamivudin verilen hastaların %74'ünde tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt görülürken, bunların ancak %13'ünde uzun süreli kalıcı yanıt elde edilmiştir (23). Ülkemizde enfeksiyon küçük yaşta alınmakta ve geç tanı konmaktadır. Bu durum enfeksiyonun integrasyon safhasına geçme oranını arttırdığından tedavi ile HBsAg kaybolma oranı düşük olacaktır. HBeAg kaybı, HBsAg pozitif olsa bile klinik seyre olumlu etki etmektedir (8). Tedaviye tam yanıtı hastalarda etki genellikle yıllarca devam etmektedir, yanıt verenlerin %5-10'unda 10 yıl içinde reaktivasyon olabilir. Bu genellikle geçicidir ve serokonversiyonla sonuçlanır (4).

Tedavi yanıtını olumlu etkileyen faktörler; kadın cinsiyet, kısa enfeksiyon yaşı, yüksek ALT ( $> 100$  IU/mL), HBV DNA ( $< 200$  pg/mL) düzeyinin düşük olması, biyopside orta veya şiddetli inflamatuvar aktivite gösterme ve immünsüpresyonun olmasıdır (1,4,17).

Çalışmamızda kronik HBV'li hastalarda IFN monoterapisi ile kalıcı yanıt; kadınlarda (K= %58.3, E= %28.2), yaşı 40'ın üzerinde olanlarda ( $> 40$  yaş= %46.1,  $\leq 40$  yaş= %31.5), serum ALT düzeyi normalin üst sınırının üç kat üzerinde ( $> 3$  kat= %37.5,  $\leq 3$  kat= %33.3), HAI (Knodell skoru) 8'den büyük ( $> 8$ = %37.5,  $\leq 8$ = %29.1) ve viral yükü (HBV DNA) 200 pg/mL'nin altında ( $\leq 200$  pg/mL= %54.5,  $> 200$  pg/mL= %18.1) olan hastalarda daha yüksek ise de cinsiyet dışında diğer değişkenlerle kalıcı yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

IFN + lamivudin tedavisi ile kalıcı yanıt; kadınlarda (K= %66.6, E= %30.0), yaşı 40'ın altında olanlarda ( $\leq 40$  yaş= %55.5,  $> 40$  yaş= %28.5), serum ALT düzeyi normalin üst sınırının 3 kat üzerinde ( $> 3$  kat= %50.0,  $\leq 3$  kat= %33.3), HAI (Knodell skoru) 8'den büyük ( $> 8$ = %50.0,  $\leq 8$ = %33.3) ve viral yükü (HBV DNA) 200 pg/mL'nin altında ( $\leq 200$  pg/mL= %33.3,  $> 200$  pg/mL= %28.5) olan hastalarda daha yüksekti, ancak cinsiyet dışında diğer değişkenlerle kalıcı yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bu-



lunamadı. Her iki grupta da genel olarak kalıcı yanıt kadın cinsiyette daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

IFN ile yapılan 13 çalışmanın meta-analizinde IFN tedavisinin ALT düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü sonucuna varılmıştır (10). Hastalarımızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş mevcuttu ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak; bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda IFN monoterapi, IFN + lamivudin ve tek başına lamivudin tedavi grupları arasında kalıcı yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Kronik HBV enfeksiyonunda lamivudin kullanım kolaylığı ve etkinlik olarak avantaj sağlarken, tedavi sırasında gelişen direnç, tedavi sonlandırıldıktan sonra sıklıkla nöks görülmesi ve tedavi süresi ile ilgili görüş birliğinin olmaması dezavantaj oluşturmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1297-333.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
3. Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002; 37: 771-8.
4. Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 2001; 21: 229-37.
5. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 90-103.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
7. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası, 2001: 236-65.
8. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 135-55.
9. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (editör). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*. Modern Tıp Seminerleri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 16-23.
10. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
11. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K ve ark. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6: 159-63.
12. Marco VD, et al. The long term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257-62.
13. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 406-11.
14. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Lamivudine Precore Mutant Study Group. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.
15. Akarca US. Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 156-78.
16. Bayraktar Y, Köseoğlu T, Temizer A, et al. Relationship between the serum alanine aminotransferase level at the end of treatment and histologic changes in wild-type and precore mutant hepatitis B virus infections. *J Viral Hepat* 1996; 3: 137-42.
17. Akarca US. Hepatit B virüsü tedavisi. Uzunali- moğlu Ö, Mas MR, Ünal T, Koçar İH (editörler). *Hepatobilyer Hastalıklar*. Ankara: GATA Basımevi, 2002: 95-119.
18. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Köksal İ ve ark. Prekor mutant ve mutant olmayan kronik hepatit B enfeksiyonlarında interferon tedavisine yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2: 286-9.
19. Kaymakoğlu S, Donakoğlu A, Aksoy N ve ark. Naive anti-HBe pozitif kronik B hepatitinde tek başına interferon ile interferon + lamivudin kombine tedavisinin karşılaştırılması. 19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası PB7/30. 1-6 Ekim 2002 Antalya.
20. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
21. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
22. Lai CL, Chien RN, Leung NWY. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
23. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term following of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-6.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Mustafa SÜN BÜL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve  
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
55139, SAMSUN  
e-mail: msunbul@omu.edu.tr