

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA PROGNOSTİK
PARAMETRELER

Dr. Seda Sibel TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Canan Ağalar

KIRIKKALE

2008

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T69
Tasnif no: CU7/2/EH/T69

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan “Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Prognostik Parametreler” isimli çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Dr. Seda Sibel Taşkın’ın “**UZMANLIK TEZİ**” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/01/2008

Prof. Dr. Canan AĞALAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Dilek KILIÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virusunun Yapısı	4
2.2. Hepatit B Virusunun Replikasyonu	6
2.3. Subtip ve Genotipler	11
2.4. Hepatit B Virusunun Mutantları	11
2.5. Hepatit B Virus İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi	14
2.6. Hepatit B Virus İnfeksiyonunda İmmünopatogenez	17
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.8. HBV İnfeksiyonunda Tanı	20
2.9. HBV İnfeksiyonunda Tedavi	23
3. MATERYAL VE METOD	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	35
KAYNAKLAR	38

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasından son aşamasına kadar yanımda olan, tüm eğitimim süresince sevgi ve sabırla desteğini esirgemeyen, bilimsel tavrı kadar hayattaki duruşuna da hayranlık duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Canan Ağalar'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek olan sayın hocalarım Doç. Dr. Dilek Kılıç, Doç. Dr. Sedat Kaygusuz ve Doç. Dr. Ergin Ayaşlıoğlu'na emekleri ve sevgileri için teşekkür ederim.

Birlikte çalışma şansına sahip olduğum, zor günleri paylaştığım, hep yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarım ve her zaman desteklerini, sevgilerini yanımda hissettiğim laboratuvar ekibimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, her koşulda yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Seda Sibel Taşkın

KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
anti-HBc	Hepatit B Kor Antijenine Karşı Antikor
anti-HBe	Hepatit B Early Antijenine Karşı Antikor
anti-HBs	Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor
anti-HBc IgG	Hepatit B Kor Antijenine Karşı IgG Sınıfı Antikor
anti-HBc IgM	Hepatit B Kor Antijenine Karşı IgM Sınıfı Antikor
β-2 MG	Beta 2 mikroglobulin
cccDNA	Covalently Closed Circular DNA
CTL	Sitotoksik T Hücreleri
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HBcAg	Hepatit B Kor Antijeni
HBeAg	Hepatit B Early Antijeni
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virusu
HCV	Hepatit C Virusu
HCC	Hepatosellüler Kanser
HLA-I	İnsan Lökosit Antijeni
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
ORF	Open Reading Frame
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
Pegile interferon	Pegylated İnterferon
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ÖZET

Taşkın SS, Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Prognostik Faktörler, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2008.

Kronik hepatit B infeksiyonunda interferon tedavisinin yan etkilerinin çokluğu ve maliyeti göz önüne alındığında tedavinin devamı ya da sonlandırılması kararının verilmesinde göstergeler önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, interferon alan hastalardaki β -2 MG düzeyi ile tedavi cevabı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. polikliniği ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. polikliniği'ne başvuran, kronik hepatit B infeksiyonu tanısı almış 22 hasta ve 22 inaktif HBsAg taşıyıcısı kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunda tedavinin başlangıcında serum β -2 MG düzeyleri mikroELISA (AIDA autoimmune diagnostic assays, Ref 10801) yöntemi ile çalışıldı. Kontrol grubunun β -2 MG değerleri ile tedavi grubunun β -2 MG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Bu veriler sonucunda β -2 MG düzeylerinin tedaviye başlama kararını vermede yardımcı bir parametre olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B infeksiyonu, β -2 MG, pegile interferon.

SUMMARY

Taşkın SS, Prognostic Factors For Chronic Hepatitis Type B. Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Infections Diseases and Clinical Microbiyology, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2008

Considering the side effects and the cost of the interferon cure of chronic hepatitis type B, the indicators are very important in ending or continuing the treatment. The aim of this study is to find the relationship between the beta 2 microglobulin levels and response to interferon therapy.

In this study we have studied on 44 patients of Kırıkkale Faculty of Medicine Department of Infectious Disease and Chlinical Microbiology and Afyon Kocatepe Faculty of Medicine Department of Department of Infectious Disease and Chlinical Microbiology These patients were organized as two different groups; 22 chronic hepatitis B patients and 22 controls that were inaktif HBs Ag carriers. Sera from each person in the all groups was taken to analyze beta 2 microglubin levels in the beginning of the therapy by microELISA method (AIDA Autoimmune Diagnostic Assays). The difference in beta 2 microglobulin levels of the patient group in the beginning of the therapy and the control group was statistically significant. ($p=0,0001$). As a result, the levels of β -2 MG may be used to decide to start the treatment.

Key Words: Chronic hepatitis B infection, β -2 MG, pegylated interferon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kronik hepatit B infeksiyonunda tedavinin temel hedefi serum HBV DNA düzeylerinin düşürülmesi, ALT'nin normale dönmesi, karaciğer histopatolojisinin düzelmesi ve karaciğerde fibrogenezisin durdurulmasıdır (1). Bu sebeple kronik hepatit B tedavisinde kontrol parametreleri olarak HBsAg, HBeAg, HBV DNA, ALT seviyeleri kullanılmaktadır. Tedaviye tam cevap kriterleri; serumda HBsAg kaybı, PZR ile HBV DNA negatifliğinin tespiti (2). Kısmi cevap ise; serumdan HBV DNA ve HBeAg kaybının gösterilmesidir (2).

Kronik hepatit B infeksiyonunun tedavisinin nasıl yapılacağı konusunda basılı birçok tedavi kılavuzu olmasına rağmen halen bir fikir birliği yoktur (3,4). Tedavi seçeneklerinden biri olan interferonların kronik hepatit B'de serokonversiyonu (HBeAg'nin kaybolup, anti-HBe'nin oluşması) sağlama oranı, çeşitli çalışmalara göre çok değişkendir. Bu oranlar, tedavisiz bırakılan vakalara (% 5-7) göre daima yüksek bulunmuştur (5). Yapılan çalışmalarda 24, 48, 52 haftalık farklı tedavi süreleri ile sırasıyla % 36, % 34,5, % 36 gibi farklı yanıt oranları alındığından, tedavinin ne kadar süre devam etmesi gerektiği hakkında kesin bir gösterge yoktur (6,7).

Tedavinin başarısını değerlendirmede göstergeler, interferon tedavisinin yan etkilerinin çokluğu ve maliyetinin yüksek oluşu göz önüne alındığında önem kazanır. Bu amaçla erken tedavi yanıt göstergesi olarak ALT, AST, HBV DNA düzeyi, hiyalüronik asit, tip 4 kollajen, tip3 prokollajen N peptid (PIIP), matriks metalloproteinaz (MMP-1), matriks metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü (TIMP-1), laminin ve β -2 MG düzeyleri incelenmiştir. Hiyalüronik asit, tip 4 kollajen, PIIP, MMP-1, TIMP-1 ve laminin düzeylerinin fibrozis ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8). β -2 MG düzeyleri kronik hepatit B infeksiyonu olanlarda, inaktif taşıyıcılardan anlamlı olarak yüksek bulunur ve viral infeksiyonlara cevapta anahtar rol oynar. β -2 MG tüm çekirdekli hücrelerde bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir ve insan lökosit antijeni klas I'in (HLA-1) bir parçasıdır.

HLA-1, T ve B lenfositlerin yüzeyinde ve birçok organda bulunur (9). İnterferon, immünmodölatör etkisiyle T lenfositleri etkileyerek hepatosit yüzeyindeki HLA-1 salınımını artırır, dolayısıyla β -2 MG düzeyleri de yükselir (9). İnterferon tedavisi altındaki kronik hepatit B enfeksiyonunda, alevlenmelerde ve tedaviye cevap alınmaması durumunda β -2 MG seviyeleri yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda β -2 MG düzeyleri ile antiviral tedavi alan hastalarda ortaya çıkan virolojik breakthrough arasında ilişki olduğu gözlenmiş ve β -2 MG'nin virolojik breakthrough için belirleyici bir marker olabileceği belirtilmiştir (9).

Bu çalışmalardan yola çıkarak; çalışmamızda, interferon alan hastalardaki β -2 MG düzeyi ile tedavi cevabı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 5'inde kronik hepatit B infeksiyonu olduğu düşünülmektedir (10,11). Kronik hepatit B'li annelerden doğan bebeklerde akut infeksiyonu takiben kronikleşme oranı % 90'dan fazla iken, erişkinlerde bu oranın yaklaşık olarak % 5 olduğu bildirilmektedir (12,13). Serumda HBsAg varlığının altı aydan uzun süre tespit edilmesi taşıyıcılığı ifade eder ve kronik hepatitin bir göstergesidir. Serum aminotransferaz düzeyleri normal olan HBsAg pozitif kişilere inaktif taşıyıcı denmektedir. İnaktif taşıyıcılarda her yıl sadece % 1-2'sinde HBsAg negatifleşeceği tahmin edilmektedir (5, 11, 12).

HBV infeksiyonunun kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immün yanıtına bağlıdır. Konak immün yanıtı zayıf ise karaciğer hasarı oluşmadan virus çoğalmaya devam eder. Böyle olgular inaktif taşıyıcıdır. Konak immün yanıtı daha iyi olan kişilerde ise hepatosellüler nekroz devam eder, fakat immün yanıt virusu temizlemekte yetersiz kaldığından hastalık kronik hepatitle sonuçlanmaktadır (5,12).

Kronik hepatit B genellikle sessiz seyreden bir hastalıktır. Bu hastalar genellikle rutin kan taraması veya donör olarak kan verme sırasında tanı alırlar. En sık görülen başlıca şikayet yorgunluktur. Sağ üst kadranda ağrı, bulantı, iştahsızlık, kas ve eklem ağrıları gibi şikayetler daha nadir olarak görülmektedir. Sarılık, hepatomegali, splenomegali, karaciğerde küçülme, asit ve özefagus varis kanaması geç dönemde ortaya çıkabilen bulgulardır. Hastanın kliniğinin, serum aminotransferaz düzeyleri ve karaciğerdeki histolojik aktivite ile paralel seyretmediği bilinmektedir (5, 11, 12, 14).

Kronik hepatit B infeksiyonunun prognozu, karaciğerdeki hasarın derecesine ve aktif viral replikasyona bağlanmaktadır. Kronik hepatit B olgularının yarısında serum aminotransferaz düzeylerinin yüksek olduğu ve aktif viral replikasyonun devam ettiği tespit edilmektedir. Bu olgularda beş yıl içinde siroz gelişimi % 15-20 olarak bildirilmektedir. Siroz gelişen vakalarda ise beş yıl sağkalım oranı % 50 olarak bulunmuştur (12,15).

Kronik hepatit B infeksiyonu olan kişilerde infeksiyonun başlamasından yaklaşık 30–50 yıl sonra hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilmektedir. Bu kişilerde hayat boyunca HCC gelişme riskinin % 10–25 olduğu düşünülmektedir. HBV ile kronik infekte kişilerde siroz gelişmesi HCC riskini daha da arttırmaktadır (15,16).

2.1. Hepatit B Virusunun Yapısı

Hepatit B virusu; serum hepatiti, MS–2 hepatiti, uzun kuluçka süreli hepatit ve viral hepatit B gibi isimlerle anılan infeksiyon hastalığının etkenidir (17). HBV, Hepadnaviridae ailesinin ortohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virusudur. Küçük bir DNA virusu olan HBV, 3200 nükleotid içerir ve kısmen çift sarmallıdır. Hepadnaviridae ailesinde bulunan türler içinde insanlarda infeksiyon oluşturan tek tür HBV' dir (17–19,25).

HBV bir DNA virusu olmasına karşın revers transkriptaz (RT) enzimini kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir mini kromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir (20).

HBV'nin yapısını araştırmak amacıyla akut ve kronik hastalardan toplanan serumlar ultrasantrifügasyon işleminden sonra elektron mikroskopunda incelendiğinde 3 farklı partikülün varlığı gözlenmiştir (16, 17, 21–25);

1. Küresel partiküller
2. Tübüler partiküller
3. Dane partikülleri

Dane partikülleri yaklaşık 42 nm (42–47nm) çapında, infeksiif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekillidir. **Tübüler partiküller** özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumunda bulunur; 22 nm çapında, 50–500 nm uzunluğunda, **küresel partiküller** ise yaklaşık 22 nm (16–25nm) çapındadır. Her iki partikül de nükleik asit içermeyen, non-infektif partiküllerdir (17, 22). İnfekte konak

serumunda her üç partikül de yüksek miktarda (200–500 mg/ml) bulunabilmektedir. Bu partiküller HBsAg olarak isimlendirilen ortak yüzey antijeni içerir ve immünojeniktirler. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. Non-infektif partiküller kanda tespit edilen HBsAg'nin büyük bir kısmını oluşturlar. Dane partiküllerinin sayısı 10^4 - 10^9 /ml kadar tespit edilirken, küresel partiküllerin miktarı 10^{13} /ml kadar bulunabilmektedir (16,17, 21, 23, 25-27).

HBV'nin kapsidini oluşturan çekirdek bölgesinde core antijeni (HBcAg), e antijeni (HBeAg), DNA ve DNA polimeraz enzimi bulunur (15,16). HBV 2.3×10^6 dalton moleküler ağırlığında sirküler bir DNA'ya sahiptir. Kısmen çift sarmallı olan bu DNA tam bir halkadan oluşan, 3.200 nükleotid içeren uzun (L veya negatif) ve daha az nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincirden oluşmaktadır (15–17).

Uzun zincir üzerinde proteinlerin kodlanmasını sağlayan farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame=ORF) denen diziler mevcuttur. Bu diziler farklı başlangıç kodonları kullanarak birden fazla proteinin sentezlenmesini sağlarlar (15, 17, 25, 28). Bu proteinleri kodlayan genler şunlardır;

1. S geni: Büyük, orta ve küçük yüzey proteinlerini kodlar. (L HBsAg, M HBsAg ve S HBsAg).
2. C geni: Çekirdek proteini (HBcAg) ve preC ürününü taşıyan infektivite proteini (HBeAg)'ni kodlar.
3. P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNA'az H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.
4. X geni: X proteinini kodlar.

Bu genler kullanılarak viral proteinler 4 ayrı mRNA aracılığı ile sentezlenmektedir (15–17, 24, 25, 29) Bunlar:

1. mRNA-3,5 kb: Negatif zincirden sentezlenir. HBcAg, HBeAg ve polimeraz proteinlerinin sentezi için gereklidir. Aynı zamanda genom replikasyonu için kalıp görevi görür.
2. 2,4 kb'lık mRNA: PreS1, preS2 ve S proteinlerini içeren üç ayrı başlangıç kodonu vardır. Büyük yüzey proteini sentezi için okuma işlemi ilk başlangıç kodonundan başlar ve preS1, preS2 ve S proteinlerini içerir. Okuma işlemi ikinci başlangıç kodonundan başladığında preS2 ve S proteinlerini içeren orta yüzey proteini sentezlenmektedir. Üçüncü başlangıç kodonundan başlayan

sentez ile küçük yüzey proteini sentezlenir ve bu sentez sadece S proteinini içerir.

3. 2,1 kb'lık mRNA: Sadece orta ve küçük yüzey proteinlerini sentezletir.
4. 0,7 kb'lık mRNA: X proteininin sentezinden sorumludur.

2.2. Hepatit B Virusunun Replikasyonu

HBV'nin hepatositlere bağlanmasında fibronektin, transferin, endoneksin, karboksipeptidaz ve serum apolipoproteinleri gibi birçok reseptörün rol oynadığı düşünülmektedir (16, 17, 25, 30). Ayrıca pre-S1 ve pre-S2'de hepatositlere özgü reseptör bölgeleri tanımlanmıştır (21,23). Hepatositler dışında; safra kanalı epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid dokuda da genom replikasyonu mümkün olabilmekle birlikte bu bölgelerdeki replikasyonun viral patogeneizde önemi olmadığı düşünülmektedir (24).

Viral replikasyonda belirgin üç önemli özellik vardır:

1. Viral DNA'nın sentezi sırasında negatif zincirin sentezi pozitif zincirin sentezinden önce tamamlanmaktadır.
2. Viral polimeraz enzimi replikasyon sırasında revers transkriptaz olarak fonksiyon görmektedir.
3. Negatif zincirin sentezinde 5' ucundaki kovalan bağlı viral polimeraz "prime" edilirken, pozitif zincirin primingi viral genomdan türeyen bir oligonükleotid RNA'dır.

Hepatosite bağlandıktan sonra virusun hepatosit çekirdeğine nasıl ulaştığı tam olarak bilinmemektedir. Reseptöre bağımlı endositoz yoluyla virusun hücre içine girdiği, viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrıldıktan sonra pasif difüzyon veya tübüler taşıma ile çekirdeğe ulaştığı düşünülmektedir (15, 21, 31). Kısmen çift sarmallı olan DNA'nın kısa zincirinin eksik olan bölümü viral polimeraz tarafından tamamlanır. Sonuçta çift sarmallı, sirküler yapıda bir HBV DNA meydana gelir. Bu DNA'ya ccc DNA denir. Replikasyon sırasında, HBV DNA'nın hepatosit genomuna integre olmadığı bilinmektedir (16, 17, 25, 31).

Hepatosit çekirdeğinde RNA polimeraz 2 (konak hücre RNA polimerazı) kullanılarak, cccDNA'dan viral RNA'lar sentezlenir (15, 16, 25). Bu sırada viral düzenleyici genler (4 adet promoter, 2 adet enhancer) kullanılır (17, 32). Core promoter geni viral replikasyonda önem taşır ve negatif zincirden pregenomik RNA (pg RNA) diye isimlendirilen en büyük mRNA'yı sentezletir. Sentezlenen mRNA'lar hepatosit sitoplazmasına taşınır. Burada translasyon ile viral proteinler sentezlenir. Translasyon sırasında pregenom, kor partikülü içine yerleşerek negatif zincirin sentezlenmesini sağlar (15-17).

Negatif zincirin sentezlenmesi; DR1'in 3' ucundaki terminal proteinin olduğu yerden başlar. Sentez ilerledikçe pregenomik RNA; RNA az H etkisi ile tahrip edilir. Pozitif zincirin sentezi için negatif zincir kalıp olarak kullanılır. Pozitif zincirin sentezi DR2'nin 3' ucundan başlar. Bu işlem negatif zincirin 5' ucundaki terminal protein geçilinceye kadar devam eder. Viral polimerazın tükenmesi nedeniyle pozitif zincirin sentezi tamamlanamaz ve bu zincir eksik kalır. Her iki zincir 5' uçlarından bağlanır. Böylece rcDNA sentezi tamamlanmış olur (17, 21, 32).

HBV'nin viral polimerazı; retroviral revers transkriptaz enzimi ile yapısal ve fonksiyonel açıdan benzerlik gösterir. Her iki enzimin de aktivitesi viral kor içinde gerçekleşir. Hepadnaviruslara özgü olarak, hepadnaviral revers transkriptaz kendisini bir protein primeri olarak kullanarak negatif zinciri sentezletir (15, 29). Hepadnaviral polimeraz kalıp olarak replikasyon aracısı olarak sentezlenen viral pgRNA'yı kullanır ve viral DNA'yı sentezletir. Buna rağmen retroviral revers transkriptaz enzimi ise kalıp olarak viral genomu kullanarak replikasyon aracısı olarak kullanılan cDNA'yı sentezletir. HBV ve HIV persistan infeksiyon oluşturma yönünden de benzerlik gösterirler. HIV replikasyonu sırasında oluşan cDNA, integras enzimi sayesinde konak hücre genomuna integre olur. Böylece konak hücre ile birlikte replike olabilir. HBV ise integras enzimi içermez. Bu yüzden oluşan cccDNA çekirdek içinde epizomal olarak bulunur. Kronik HBV infeksiyonunda ise viral DNA, konak hücre genomuna integre olmaktadır. Karsinogenezis için önemli olan bu integrasyonda sirküler yapısını kaybeden genomun replikasyon potansiyeli azalmaktadır (15).

HBs proteinleri, nükleokapsidin zarfını kazanması için gereklidir. Büyük yüzey proteini HBV replikasyonu sırasında endoplazmik retikulum zarında

transmembranöz olarak sentezlenir. Disülfid köprülerinin oluşmasıyla olgunlaşan büyük yüzey proteinleri, tomurcuklanma sırasında kor partiküllerini çevreleyerek nükleokapsidin zarfını kazanmasını sağlarlar. HBsAg, cccDNA sentezini inhibe eder. Bu yüzden HBsAg'nin HBV replikasyonunda negatif feedback mekanizmasında rol aldığı düşünülmektedir (16, 17, 21, 23, 33).

Yüzey Proteinleri: Yüzey proteinleri (HBsAg), HBV S geni tarafından kodlanır (15–17, 25). HBV ile infekte hastaların karaciğer ve serumlarında saptanan Dane partiküllerinin yüzeyinde, küresel ve tübüler partiküllerin ise yapısında bulunur (17, 25). Daha önceleri S geninin tek bir protein molekülü sentezlediği düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalar; bu genin farklı proteinler sentezlediğini göstermiştir. Jel elektroforez tekniği ile glikolize ve nonglikolize polipeptidlerin biraraya gelmesi ile değişik molekül ağırlıklarında 3 yüzey proteinin olduğu gösterilmiştir (16). Pre-S₁ gen bölgesi 108 aminoasitten oluşan polipeptidi sentezlerken; pre-S₂ gen bölgesi 55 aminoasitlik protein molekülünü, S bölgesi ise 226 aminoasitten oluşan polipeptid sentezini gerçekleştirmektedir. Her üç gen bölgesinin başlangıç kodonları farklı olmasına rağmen 3' uçları ortaktır. Bu yüzden sentez hangi başlangıç kodonundan başlarsa başlasın aynı noktada sonlanmakta ve sonuçta 3 değişik protein molekülü sentezlenmektedir (16, 34).

Okuma işlemi gen üzerindeki pre-S₁ + pre-S₂ + S bölgelerini içeren ilk kodondan başlarsa büyük yüzey proteini (L protein) sentezlenir. Bu protein 39 kDa molekül ağırlığındadır (17, 25, 31). Eğer okuma işlemi gen üzerindeki pre-S₂ + S bölgelerini içeren ikinci kodondan başlarsa orta yüzey proteini (M proteini) sentezlenir. Bu protein 33 kDa molekül ağırlığındadır. M proteini sadece replikasyon olduğunda tespit edilebilir. Bu nedenle varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (17, 25, 31). Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise küçük yüzey proteini (S protein) sentezlenir. Bu protein 24 kDa molekül ağırlığındadır (17, 25, 31). S protein HBsAg'nin büyük bir kısmını oluşturur ve B lenfositleri için epitopik bölgeye sahiptir (23).

L proteininin viryonda daha fazla bulunması ve reseptör tanıma özelliğinin olması nedeni ile Dane partikülleri konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanmada daha avantajlıdır (16).

Kor proteinleri: C geni üzerinde bir adet ORF bulunmasına rağmen, gen üzerinde okuma işlemi iki farklı kodondan başlar. Bu nedenle C geni; pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Sonuçta antijenik özellikleri farklı iki değişik protein (HBeAg ve HBcAg) sentezlenir (16, 23). Her iki bölgeye ait stop kodon aynı nükleotidde bulunur. Pre-C bölgesi 29 aminoasitlik bir peptidin üretiminden sorumludur. C bölgesi ise 183 aminoasitten meydana gelen bir polipeptid sentezler. Pre-C'den başlayan okuma işleminde her iki bölge de okunarak 212 aminoasitten (29 aa + 183 aa) oluşan bir polipeptid sentezlenir. 25 kDa molekül ağırlığındaki bu proteinin 29 aminoasitlik ek parçası pre-C polipeptidini endoplazmik retikuluma yönlendirir. Burada işlenmiş protein haline gelerek HBeAg olarak sekrete edilir (17, 34, 35).

HBeAg'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. *In vitro* araştırmalar sonucunda; viral replikasyon için HBeAg'nin gerekli olmadığı ispatlanmıştır (23, 31, 34, 36).

HBsAg taşıyıcılarının serumları ile yapılan çalışmalarda, bu serumlarda yüksek miktarda HBeAg saptanmıştır. Bu antijen replikasyonda görevli pre-C/C geni tarafından sentezlendiği için viral replikasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmiş ve bu nedenle vireminin tespit edilmesi amacıyla uzun yıllar önemli bir parametre olarak kullanılmıştır. Kronik hepatitli hastalarda anti-HBe ile birlikte HBV DNA pozitifliği gösteren mutant viruslerin tanımlanmasından sonra, vireminin saptanmasında çok güvenilir bir parametre olmadığı anlaşılmıştır (17, 20, 37, 38).

C geninin ikinci kısmı tarafından sentezlenen polipeptidin yapısında 29 aminoasitlik ek parça olmadığı için endoplazmik retikuluma gidemez ve konak hücre sitoplazmasında birikir. Hücrede kora benzer partiküllerin oluşmasına neden olur. Burada modifikasyona uğrayarak HBcAg olarak isimlendirilen yapı haline gelir ve karboksiterminal ucundan viral DNA'ya sıkıca bağlanır. Sıklıkla intranükleer yerleşimli olan HBcAg, HBV ile infekte hastaların hepatositlerinde gösterilebilmektedir. Aktif hastalık sırasında ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda sitoplazma içinde de saptanabilir (23, 27).

HBeAg hücre dışına salındığı halde, HBcAg hepatositlerden dışarı çıkamaz. Kanda sadece Dane partiküllerinin içinde bulunan HBcAg, serumun lipid eriticiler ile muamele edilmesi ile serbest hale gelebilmektedir (27). HBV enfeksiyonun seyri

sırasında HBcAg'ne karşı yüksek titrelerde antikor oluşması, çok kısa bir süre de olsa bu antijenin serumda serbest halde bulunduğunu göstermektedir. Ancak HBcAg ile anti-HBc hızlı bir şekilde kompleks oluşturduğundan serolojik olarak HBcAg tespit edilememektedir (22).

HBeAg ve HBcAg'nin her ikisi de immünojen özelliktedir. HBV ile infekte hastalarda bu antijenlere karşı hem hücresel hem de humoral yanıt gelişir. HBcAg'nin immünojenitesinin HBsAg'den daha fazla olduğu düşünülmektedir. Fakat hem HBeAg hem de HBcAg'ne karşı oluşan antikorlar koruyucu özellikte değildir. HBV enfeksiyonunun akut döneminde oluşan anti-HBc IgM; HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin henüz tespit edilemediği pencere döneminde (window period) pozitif olarak bulunur. Anti-HBc IgM'nin tek başına pozitif olarak tespit edilmesi her zaman akut enfeksiyonun göstergesi değildir. Çünkü asemptomatik HBsAg taşıyıcıları ve aktif kronik hepatitli hastalarda düşük titrelerde de olsa anti-HBc IgM tespit edilebilir. Bu yüzden anti-HBc IgM'nin pozitif bulunmasından ziyade negatif bulunması daha değerlidir (16, 34, 39).

P Protein: P geni tarafından sentezlenen P proteini 92 kDa molekül ağırlığındadır. Bu proteinin; revers transkriptaz, endonükleaz (RNA'az H), DNA'ya bağlı polimeraz ve RNA'ya bağlı polimeraz aktiviteleri vardır. P proteini immünojen özelliktedir. Sentetik peptid antijenleri ile hasta serumunda anti-DNA polimeraz antikorları gösterilebilmektedir (16).

X Protein: HBxAg, X geni tarafından sentezlenen, 154 aminoasitten oluşan, 16 kDa molekül ağırlığında, bazik yapıda küçük bir proteindir. Viral replikasyonda ve HBV patogeneğinde bu proteinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. X proteini tümör supressör gen ürününün fonksiyonunu bozmaktadır. Bu nedenle HBV'na bağlı hepatokarsinogenez gelişiminin ilk aşamasında X proteininin etkili olduğu dolayısıyla hepatosellüler karsinom oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. HBxAg'ne karşı oluşan antikorlar (anti-HBx), HCC ve HBV ile infekte hastaların karaciğer dokularındaki X proteininin saptanmasında kullanılmış ve bu göstergenin HCC'nin erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (40–42).

2.3. Subtip ve Genotipler

S proteininde bulunan "a" determinanı tüm HBV kökenlerinde ortaktır. Bu determinanttın başka iki determinant daha tanımlanmıştır. Birincisi 122. aminoasitte bulunur ve "d" ya da "y" özgülüğündedir. İkincisi ise 160. aminoasitte yer alan "w" ya da "r" özgülüğündeki determinanttır. Bu üç determinanın farklı kombinasyonları ile 4 ana serotip oluşmaktadır. Bunlar adw, ayw, adr, ayr serotipleridir. "w" determinanın 4 ayrı antijenik yapısı nedeniyle 8 farklı subtip tanımlanmıştır. Daha sonra "q" determinanın saptanmasıyla bugün için 9 çeşit HBV subtipi bilinmektedir. Bu subtipler; ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq- şeklinde simgelenmiştir (15, 29). Bugüne kadar HBV'nin 7 genotipi tanımlanmıştır. Bunlar A'dan G'ye kadar olan harflerle isimlendirilmiştir (43). HBV genotipleri ve serotipleri arasında herhangi bir bağlantıya rastlanmamıştır (43).

2.4. Hepatit B Virusunun Mutantları

HBV enfeksiyonu İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Hepatit C virüsü (HCV) gibi yüksek düzeyde viryon üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemde günde yaklaşık 10^{11} viryon meydana geldiği tahmin edilmektedir. HBV RT enziminin proofreading aktivitesinin olmaması, yüksek viryon üretimi ile birlikte replikasyonda yüksek düzeyde hata meydana gelmesine neden olmaktadır. HBV polimerazının hata oranının yılda nükleotid başına $1.4 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-5}$ olduğu hesaplanmıştır. Bu hata düzeyi, retroviruslara yaklaşık bir orandır, ancak DNA viruslerinden 10^4 kat daha yüksektir (43).

Oluşan viral mutantlar; fonksiyonel kısıtlamalar, immün sistemin etkileri gibi endojen ve aşılama, ilaç tedavisi gibi eksojen faktörlerle sınırlandırılmakta; tüm bu faktörler yeni mutantların oluşumu için seçici baskı olarak yeniden karşımıza çıkmaktadır. Buna bağlı olarak enfekte kişideki virus popülasyonu genetik olarak yakın ancak birbirinden farklı olan ve farklı özellikler taşıyan varyantların bir

kombinasyonu olarak izlenmektedir. Konaktaki viruse herhangi bir avantaj sağlayan mutasyonu taşıyan virusler seçilerek baskın popülasyon haline gelmektedir (43).

HBV ile infekte kişilerin takibinde infeksiyon yaşı arttıkça mutant viruslerin daha fazla ortaya çıktığı saptanmıştır (17, 35, 37). Bu durum; klinik seyir, tanı, tedavi ve korunma açısından ciddi sorunlar oluşturmaktadır. HBV ile infekte kişilerden elde edilen değişik suşlar üzerinde yapılan çalışmalar; mutasyonların genom üzerindeki herhangi bir yerde (S, pre-C/C, X, P, promoter ve enhancer) oluşabileceğini göstermiştir. Bu mutasyonlar;

- Tek bir bazın değişimi (nokta mutasyonu)
- Bir veya daha fazla nükleotidin silinmesi
- Aynı genetik parçanın düz veya ters biçimde tekrar edilmesi
- Nükleotid dizilimlerinin yeniden düzenlenmesi şeklinde görülebilmektedir (17, 35, 37).

S geni mutasyonları: HBV'nin S geninde meydana gelen nokta mutasyonları oldukça önemlidir. Çünkü bu mutasyonlar HBsAg'nin ve özellikle de "a" determinantının immün özelliğini etkileyerek nötralizan antikorlara karşı yanıtını değiştirmektedir. "a" determinantı HBsAg'nin özellikli bir bölümüdür. Tersiyer yapıya sahip olan bu bölge antijenik özelliğe sahiptir (44, 45). "a" determinantındaki 145. pozisyonda bulunan glisin yerine arjinin gelmesi ile meydana gelen mutasyon sonucu viruste büyük antijenik değişiklikler oluşmaktadır. Bu bölgede oluşan aminoasit değişiklikleri HBsAg'nin tersiyer yapısında önemli değişikliğe neden olur. Bu değişim sonucu HBsAg, anti-HBs'nin nötralizan etkisinden kurtularak replikasyona devam etmektedir. Rekombinant HBsAg içeren aşılarla aşılanmış çocuklarda HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte görülmesi ile tanımlanan bu mutantlara aşı ile indüklenmiş "kaçak mutantlar" denmektedir. S proteininin aynı gen bölgesinde bulunan 144. pozisyonundaki aspartik asit yerine alaninin gelmesi ile oluşan başka mutasyonlar da tanımlanmıştır. "a" determinantını etkileyen mutasyonlar aşı uygulanmamış kişilerde de görülebilmektedir. Kronik HBV infeksiyonu olan olgularda bu mutasyonun doğal olarak oluşabildiği gösterilmiştir (15, 46).

Precore/core geni mutasyonları: Precore/core geninde bulunan 1896. nükleotiddeki mutasyon ile stop kodon oluşmakta ve bunun sonucunda HBeAg sentezi durmaktadır. Fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalarında da

tanımlanan bu varyant virusler “e-minus” olarak isimlendirilmektedir (15, 31). Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda core geni mutasyonlarının sıklıkla oluşabildiği gözlenmiştir. Bu mutasyonlar aktif karaciğer hastalığı bulunanlarda daha da sıktır. Core promoter’de oluşan A1762T ve G1764A mutasyonların HBeAg negatifliği ile birliktedir. Bu mutasyonların pregenomik RNA sentezini arttırdığı düşünülmektedir. HBeAg negatif mutantlar HBV patojenliğinden sorumlu tutulmaktadır (44, 47–49).

P geni mutasyonları: Bu mutasyonlar lamivudin, famsiklovir gibi ilaçlarla tedavi sırasında görülmeye başlanmıştır (15). Viral revers transkriptaz inhibitörü olan bu ilaçların kullanımı sırasında P geninde pek çok mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonlardan üç tanesinde ciddi lamivudin direnci gözlenmektedir. Bunlardan ilki polimeraz enziminin C katlantısında, diğer iki tanesi ise B katlantısında oluşmaktadır. C katlantısındaki tirozin (Y), methionin (M), aspartat (D), aspartat (D) dizisinde methionin yerine izolösin veya valine gelmesi (M552I veya M552V) ile YMDD mutasyonu oluşmaktadır. B katlantısında lösin yerine metionin gelmesi (L528M) ve gene B katlantısındaki valin yerine lösin gelmesi (V521L) lamivudin direnci oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar içinde en sık YMDD mutasyonu görülmektedir. Diğer iki P geni mutasyonu tek başına oluşmamakta, YMDD mutasyonundan sonra gelişmektedir (15). YMDD bölgesinde oluşan mutasyonların S genini de etkilemesi sonucu 529. pozisyondaki alanin treonine dönüşebilmektedir. Böylece S geninde stop kodon oluşmakta ve HBsAg sekresyonu durmaktadır (15, 50, 51). V521L mutasyonu sonucu da S geni 164. kodonunda değişiklik oluşabilmektedir ve böylece HBsAg’ye karşı immün yanıt etkilenmektedir (15, 52).

X geni mutasyonları: X proteini, serin proteaz enzimini inhibe ederek transkripsiyonu aktive etmektedir. Bu yüzden X geninde oluşan mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve X proteininin fonksiyonunu etkilemektedir. X geninde farklı mutasyonların oluştuğu gözlenmesine rağmen replike olabilen virusler saptanmıştır. X geninin Cp/EN2 bölgesinde meydana gelen mutasyonların virusun replikasyon aktivitesinde büyük değişiklikler oluşturduğu düşünülmektedir (15, 53).

2.5. Hepatit B Virus İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Hepatit B virusu dünya genelinde 350 milyon kişide kronik infeksiyona, yılda 500 000- 1 200 000 ölüme neden olan bir virustür. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı iki milyar kadardır (54, 55).

HBV'nin tek önemli rezervuarı insandır. Bu yüzden yayılmasında taşıyıcıların rolü oldukça önemlidir. Dünyada yaklaşık 400–500 milyon taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılar dışında kronik hepatit B olan hastalar ve infeksiyonu akut olarak geçirmekte olan kişilerin kan ve vücut sıvıları ile bulaşma gerçekleşmektedir (56, 57).

HBV'nin 4 ana bulaşma şekli vardır:

1. Perkütan geçiş: İnfekte kan ya da vücut salgılarıyla mukozal ya da kutanöz temas,
2. Cinsel temas ile bulaşma,
3. Perinatal-vertikal geçiş: İnfekte anneden yeni doğana olan bulaşma,
4. Horizontal geçiş: İnfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile oluşabilen bulaşma şeklidir.

Çeşitli vücut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükürük ve semendeki virus yükü serumdakinden azdır, ancak tükürük ve semende sürekli infeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virusun cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda infeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar doğum sırasında infeksiyonu almadılarsa %40 oranında ilk beş yılda infekte olabilirler (54–56).

HBV infeksiyonunun dünyadaki dağılımına bakıldığında coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Bu farklılıklar nedeniyle dünya üç endemik bölgeye ayrılmıştır:

- a. Düşük endemik bölgeler
- b. Orta endemik bölgeler
- c. Yüksek endemik bölgeler

Hepatit virusu endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0,1-2'dir (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni

Zellenda). İnfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için infeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon HBV infeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder (25, 56). İnfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nin genotipleridir. Düşük endemisite bölgelerinde baskın genotip A'dır (54, 56).

Orta endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika). Yetişkinlerin %20-60'ında anti-Hbs pozitifdir. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkin döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldir. Baskın HBV genotipi F ve H'dır (59). Yüksek endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska). Yetişkinlerin %70'den fazlası infeksiyona karşı bağışiktır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş, ana bulaş yoludur. Baskın genotip; genotip B ve C'dir (60, 61).

Dünya'da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. Akut infeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak infekte kalmaktadır. Eğer infeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 oranında olmaktadır (54-56). Hepatit B virusu HBV DNA pozitifliği ile giden gizli HBV infeksiyonuna ve izole olarak HBV kor antijenine karşı total antikorların (anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanmaktadır. Gizli HBV infeksiyonu daha önce HBV infeksiyonu geçirip iyileşenlerde %18 oranında, geçirmeyenlerde %8,1 oranında bulunmuştur (62, 63).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992'den beri yeni doğanların aşılmasını önermektedir. Aşılama programı sayesinde yeni doğanlarda, infantlarda ve adolesanlarda HBV infeksiyonu düşmektedir. Yine aşılarmaya bağlı olarak, sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastalarında da HBV infeksiyonu insidansı azalmıştır (54, 55, 58). (%9'dan %0,8'e ve %3'ten %0,1'e)

Hepatit B virusu HCC'nin %60-80 oranında nedenidir. HCC riski kronik hepatit B infeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 100 kat fazladır. İnfeksiyonun alınmasıyla HCC gelişmesi arasında geçen süre ortalama otuz yıldır (54, 55).

Ülkemizde 1972 yılından bu yana HBsAg seroprevalansının araştırıldığı pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar donörler, donör dışı normal popülasyon,

çocuklar ve risk grupları gibi çeşitli gruplarda yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %1,7- 21 olarak belirlenmiştir. HbsAg pozitifliği en yüksek oranda sırasıyla Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Erzurum ve Sivas'ta bulunmuştur. En yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu 40-59 (% 8,6) yaş arası görülmüştür (56, 64). Bu sonuçlar bize orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve ülkemizde yaklaşık 4 milyon kadar taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir. Kızılay Kan Merkezi verilerine göre 1985 yılında HBsAg yönünden incelenen 298.553 donör kanında pozitiflik % 6,7 oranında iken 1998 yılı verilerinde 396.141 donörde %1,4 oranında HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Yine 1998 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine bakıldığında Türkiye genelinde çalışılan 1.377.688 kanda %1,0 oranında HBsAg pozitifliği saptanmıştır (56, 64).

2.6. Hepatit B Virus İnfeksiyonunda İmmünopatogenez

HBV'ye karşı konağın oluşturduğu immün yanıt bir taraftan virusten kurtulmayı hedeflerken diğer taraftan klinik patolojinin oluşmasına neden olur (60, 65).

HBV infeksiyonunda karaciğerde oluşan hasar viral faktörlerden çok konak immün yanıtına bağlıdır. Kronik taşıyıcılarda yüksek seviyede viral replikasyon görülebilmese rağmen karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisinin normal olması, HBV'nin direkt sitopatik etki göstermediğini düşündürmektedir (15, 60, 65).

HBV'ye spesifik T hücre cevabı viral infeksiyonun kontrolünde çok önemli rol oynar. Akut, kendi kendini sınırlayan HBV infeksiyonunda güçlü, poliklonal ve multispesifik T hücre cevabı gözlenir (61, 66). Aktive olmuş HBV spesifik T-helper ve T-sitotoksik hücreleri akut Hepatit B infeksiyonunun gelişiminden yıllar sonra halen bulunurlar, bu devamlılık az bir miktarda persiste kalmış olan virusun sürekli uyarısı sonucu sürdürülüyor gibi gözükmektedir. Bu nedenle hastalığın resolusyonu infeksiyonun tamamen eradikasyonu anlamına gelmemektedir, fakat HBV infeksiyonunun devamlı kontrolünde HBV'na spesifik olan T hücrelerinin kapasitesini gösterir (67, 68). Viral persistansın T-helper ve T-sitotoksik hücrelerinin HBV'na karşı olan fonksiyonel toleransı ile ilgili olduğuna inanılmaktadır (69). Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda T-helper ve T-sitotoksik hücrelerinin düzeyi ya düşük ya da ölçülemeyecek düzeydedir (61).

Virusun konaktan temizlenmesinden ve virüsle infekte hepatositlerin yıkımından sitotoksik T hücrelerinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bunun dışında virusun temizlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin aracı olduğu ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. HBV'nin temizlenmesinde özellikle TNF-alfa ve IFN-gamma etkili olmaktadır. Konak savunmasında viral replikasyonu baskılayarak direkt olarak etki eden sitokinler, aynı zamanda baskın immün yanıt tipini belirlemek suretiyle de indirekt olarak etki ederler (15, 25, 65).

Kendini sınırlayan akut infeksiyonun seyri sırasında HBcAg, HBeAg ve HBsAg proteinlerine karşı oldukça güçlü CD4+ T hücre yanıtlarının geliştiği gözlenmiştir. Anti-HBs antikorlarının sentezi T hücreye bağımlı bulunmuştur. Bu

yüzden zayıf T hücre yanıtlarında antikor sentezi düşük titrelerde olmaktadır. HBV-spesifik CD4+ T hücrelerinin diğer bir görevi HBV-spesifik sitotoksik T hücrelerini (CTL) aktive etmektir. HBV-spesifik CTL yanıtlarının CD4+ T hücre yanıtlarına paralel olduğu gözlenmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde zayıf CD4+ T hücre yanıtı ile birlikte zayıf CTL yanıtı olduğu hastaların periferik kanlarında gösterilmiştir (65, 70–72). HBV enfeksiyonu seyrinin yok edilmesi ile mi, yoksa kalıcılığı ile mi sonlanacağı, büyük ölçüde CTL yanıtının gücüne bağlanmaktadır (65, 71, 72).

İyileşen akut HBV enfeksiyonu olan kişilerde CD4+ T hücrelerinde tip 1 sitokin yanıtı gözlenirken, kronik enfeksiyonu olan kişilerde tip 2 sitokin yanıtı gözlenmektedir. İnterferon tedavisine yanıt veren ve yanıt vermeyen kronik taşıyıcılar karşılaştırıldığında, yanıt veren grupta IL–12 ve tip 1 sitokinlerde artış olduğu gösterilmiştir (15, 65).

HBV immün yanıtı kaçmak için bazı mekanizmalar kullanmaktadır. HBV enfeksiyonunda immün yanıtı kaçma mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir (15, 72):

1. **Görünmeyen virus:** HBV tarafından infekte edilen hücreler immün yanıtın güçlükle ulaşabildiği vücut bölgelerinde olduğu için CTL saldırısından kaçabilmektedir. Bunun dışında virusun precore/core genlerinde olan mutasyonlar sonucu HBeAg sentezi sonlanmakta ve immün tanıma için oldukça önemli olan bu antijenin yokluğunda virüse karşı immün yanıtlar zayıflamaktadır.
2. **Antikorlardan kaçma:** Yüzey antijeninde oluşan mutasyonlar “a” determinantında değişikliğe neden olmaktadır. Böylece virus antikorların nötralizan etkisinden kaçabilmektedir.
3. **Antijen işlenmesi ve T lenfosit sunumunun etkilenmesi:** HBc proteininde oluşan bazı mutasyonların, T hücre tanımasını engellediği gösterilmiştir. Hatta bu mutantların farklı bağlanma bölgeleri ile değişik T hücre klonlarını aktive ettiği ve immün yanıtı antagoneze ettiği gösterilmiştir.
4. **Aktif T hücre yanıtlarının değiştirilmesi:** Virus yükünün çok fazla olduğu durumlarda uzun süreli T hücre uyarısı ya da maksimal T hücre uyarısı

gelişebilir. Bu durum T hücrelerde yanıtızsızlık veya apoptoz sinyaline neden olabilmektedir.

5. **İmmün yanıtı değiştiren viral proteinlerin varlığı:** Genelde sitokinler aracılığı ile immün yanıtları değiştirmektedirler.

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

HBV enfeksiyonu erişkinlerde genellikle asemptomatiktir ve hastaların %5'inde kronik enfeksiyonla sonuçlanır. Genç yaşlarda enfeksiyonun kronikleşme riski daha fazladır, bu risk perinatal bulaşta %90'lara kadar çıkar (72). Kronik HBV ile infekte hastalarda enfeksiyon seyri dört fazda görülür:

1. **İmmüntoleran faz:** HbsAg ve HBeAg pozitif, HBV DNA 1×10^5 kopya/ml'den yüksek, hepatik inflamasyon orta derecede, serum ALT düzeyleri normal ya da normalden hafif yüksek ve karaciğer histolojisinde minimal nekroinflamasyon vardır (73-75). Bu faz özellikle HBV enfeksiyonunu perinatal yolla alanlarda ve erken çocukluk döneminde (10 yaşından küçük) horizontal yolla alanlarda belirgin olarak görülmektedir. Bu dönem 1-4 dekat sürer. HBeAg'i serokonversiyonu olasılığı ister spontan ister tedaviyle olsun çok düşüktür (yılda %5'den az). Bu nedenle immün tolerans döneminde tedavi önerilmez. Prognoz iyidir. Bu dönem HBeAg pozitif kronik hepatit B olarak adlandırılır (73-75).
2. **İmmünoaktif faz:** HBsAg ve HBeAg pozitifliği ve yüksek serum HBV DNA düzeyi devam etmektedir. Bu fazda aktif immünolojik yanıt olduğundan yüksek serum ALT düzeyi vardır (73-75).
3. **İmmünlirens fazı:** HBeAg pozitifliği devam eder, HBV DNA düzeyi yüksek seyredebildiği gibi dalgalanma da gösteriyor olabilir. Karaciğer inflamasyonu vardır ve bu aktif inflamasyonun göstergesi olarak serum ALT düzeyleri yüksektir. Karaciğer histolojisinde de aktif inflamasyon vardır. Bu fazda HBeAg'i kaybolup antiHBe'ye serokonversiyon gelişebilir. Bu fazın önemli bir özelliği olarak serum ALT düzeyinde de dalgalanmalar görülebilir.

İnfekte hepatositler immün aracılıklı lizise uğramaktadır. İmmünlirens fazın süresi ve alevlenmelerin sıklığı, siroz ve HCC riskini artırmaktadır (73–75).

4. **İmmünkontrol fazı:** HBeAg serokonversiyonunu izler. Hepatik inflamasyon minimaldir. Konağın devam eden immün cevabı sayesinde HBV DNA düzeyleri düşüktür. İnfeksiyonun bu fazı 'inaktif taşıyıcı durumu' olarak da adlandırılır. (73–75).

Kronik viral hepatit infeksiyonlu hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildir. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve iskelet ağrıları gibi spesifik olmayan semptomlar ve depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik semptomlara rastlanabilir (76,77).

Kronik hepatit B infeksiyonunda en önemli komplikasyonlar; siroz, portal hipertansiyon, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanserdir. Aktif viral replikasyon süren hastaların %15-20'sinde beş yıl içerisinde siroza ilerleme ve siroza ilerleyenlerin %20'sinde hepatosellüler karsinoma saptanır (78).

2.8. HBV İnfeksiyonunda Tanı

HBV infeksiyonun tanısında biyokimyasal, serolojik, virolojik testler ve histolojik inceleme kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Hepatosellüler hasarın göstergesi olarak serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri en sık kullanılan testlerdir. ALT'nin karaciğerde daha fazla bulunmasından dolayı, serumda yüksek saptanması karaciğer hasarının daha özgül bir göstergesidir. Kolestaz düzeyini belirlemek için alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri incelenmektedir. Enzim düzeyleri karaciğer hasarı ile doğru orantılı olmasına rağmen prognostik faktör sayılmazlar (5, 11, 15, 25). Kronik hepatit B infeksiyonunda serum ALT ve AST değerleri orta derecede yüksek bulunur. ALP, GGT ve bilirubin genellikle normal veya hafif yüksektir. Akut alevlenmeler ve siroz olgularında ise ALP, GGT ve bilirubin yükseklikleri belirginleşir. Kronik karaciğer hastalığında

ilerleme olmadığı sürece protrombin zamanı normal olarak bulunur (5, 11, 15, 25). İnaktif taşıyıcılarda karaciğer fonksiyon testleri ve hemostaz göstergeleri normaldir (5, 12, 57).

HBsAg, HBV ile karşılaştıktan 1–12 hafta sonra serumda tespit edilebilir hale gelir. Bu süre semptomların başlangıcından 3–5 hafta öncesine denk gelmektedir. İnkübasyon süresince pozitif saptanır ve yaklaşık 4–6 ay içinde saptanamayacak düzeye ulaşır. HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre serumda saptanması enfeksiyonun kronikleşeceğini gösterir. HBsAg kaybolduktan sonra anti-HBs oluşur. Genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra pozitifleşen anti-HBs iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Anti-HBs pek çok kişide hayat boyu tespit edilebilir. Sarılık hikayesi olmayan bir kişide anti-HBs ve anti-HBc IgG'nin birlikte tespit edilmesi doğal immünite olarak tanımlanır ve enfeksiyonun asemptomatik olarak geçirildiğini gösterir (5, 15, 25, 34, 54).

HBeAg'ne karşı oluşan anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG semptomların başlaması ile tespit edilebilir düzeye gelirler. Anti-HBc IgM pozitifliği semptomlar başladıktan 4–8 aya kadar serumda tespit edilebilir. Daha uzun süre serumda tespit edilmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin işaretidir. Anti-HBc IgG ise uzun yıllar hatta hayat boyu pozitif kalabilir. Bu yüzden anti-HBc IgG'nin tek başına olsa bile tespit edilmesi kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu göstermektedir (5, 25, 54).

HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs'nin henüz tespit edilemediği dönem pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde anti-HBc IgM pozitifliği akut HBV enfeksiyonunu gösteren en önemli serolojik testtir (15, 25, 54).

HBeAg, HBsAg'den bir süre sonra pozitifleşir. HBeAg'nin serumda saptanması viral replikasyonu ve infektiviteyi gösterir. Genellikle HBsAg'den önce kaybolur. Bu yüzden HBsAg saptanamayan vakalarda HBeAg saptanamaz. Anti-HBe, HBeAg'nin serumdan kaybolmasının hemen ardından veya 1–2 hafta sonra oluşur. Anti-HBe viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmeye başladığını gösterir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süre serumda tespit edilmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin pozitif olarak seyretmesi ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır (5, 11, 12, 15, 25, 34, 54).

Serumda HBV DNA'nın saptanması viral replikasyonun en sensitif göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden serolojik testlerin tanıya gidilmesinde yetersiz kaldığı durumlarda moleküler biyoloji tekniklerinden faydalanılır. Bunun dışında antiviral tedaviye yanıtın izlenmesi, ilaç direncinin belirlenmesi, mutant viruslerin saptanması ve genotip tayini gibi durumlarda da bu yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla hibridizasyon ve PZR yöntemleri geliştirilmiştir. Hibridizasyon yönteminde HBV genomuna komplementer DNA problemleri kullanılmaktadır. Bu şekilde serumda saptanan viral nükleik asitlerin miktarı da belirlenebilmektedir. Bu yöntemle serumdaki 5–2000 pg/ml arasındaki HBV DNA miktarı saptanabilmektedir. Daha duyarlı bir yöntem olan PZR' da serumdaki HBV DNA amplifiye edilerek viral nükleik asitler tespit edilmektedir. Bu yöntemle serumdaki 10 kopya/ml HBV DNA miktarları dahi saptanabilmektedir. İnsitu hibridizasyon ve insitu PZR yöntemleri ise karaciğer biyopsi örneklerinde HBV DNA varlığının araştırıldığı yöntemlerdir (15, 25, 79,80).

Kronik hepatit B infeksiyonunda histolojik tanı için karaciğer biyopsisi şarttır (81). Kronik infeksiyonda karaciğer histolojisi hafif hasardan ileri derecede fibroza kadar değişebilmektedir. Eskiden kullanılan kronik persistan hepatit, kronik lobüler hepatit ve kronik aktif hepatit tanımları artık kullanılmamaktadır. Günümüzde kronik hepatit histolojisi "grade" ve "stage" (evre) olarak ifade edilmektedir. Grade iltihap ve nekrozun şiddetini gösterir. Evre ise karaciğer fibrozu hakkında bilgi verir. Günümüzde en çok Knodell, Scheuer, METAVIR ve Ishak sınıflamaları kullanılır (81).

HBV, hepatosit kültürlerinde üretilmektedir. Tanı için rutinde kullanılmayan bu yöntem daha çok viral patogenezin araştırılması için kullanılmaktadır (15).

2.9. HBV İnfeksiyonunda Tedavi

Tedavi başlamak için en uygun dönem immünaktivasyon dönemidir (25, 34). Bu dönemdeki kalıcı aminotransferaz yüksekliği olan, HBsAg, HBeAg, HBV DNA pozitif bulunan, histolojik olarak kronik hepatit tespit edilen kompanze karaciğer hastalığına sahip kişiler tedaviye alınmalıdır (11, 12). Bu özellikleri taşıyan HBeAg negatif olan hastalar ise tedavi endikasyonu olan diğer bir grubu oluşturmaktadır. HBeAg'nin tespit edilememesi cor promoter veya precor mutant viruslerin neden olduğu infeksiyondan kaynaklanmaktadır (5, 15, 25). HBeAg (+) hastalarda tedavi endikasyonu HBV DNA'nın $>10^5$ kopya / ml olması ve ALT'nin yüksek olmasıdır, HBeAg (-) hastalarda, HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml ve ALT yüksekse tedavi verilir (56). Tedaviye cevaptaki hedefler; biyokimyasal, virolojik ve histolojik cevap ya da başlangıç, tedavi sırasında ve tedavi sonunda olarak sınıflandırılabilir (5, 11, 15, 21, 25, 57).

Biyokimyasal cevap; serum ALT düzeyi takibi ile tanımlanır. Bu cevapta serum ALT düzeyleri normal sınırlara kadar geriler. Bu cevap hastanın başlangıçta yüksek ALT seviyelerine sahip olmasını gerektirir. Ayrıca başarılı bir tedaviden sonra bile ALT seviyelerinde minimal bir yükseklik hala tespit edilebilir. Sonuçta; yaygın olarak kabul edilmiş olan ALT normal sınırı olmamasına rağmen ortalama olarak ALT değerleri, kadınlarda erkeklerden, çocuklarda erişkinlerden ve normal kiloda olanlarda fazla kilosu olanlardan daha düşük sınırdadır (5, 12, 57).

Histolojik cevap; histolojik bulgular tedavinin başlangıcında grade ve evre olarak skorlanmış olmalıdır (5, 15, 21, 25, 35, 54). Birçok çalışmada histolojik iyileşme; tedavi öncesi ile tedavi sonunda histolojik bulgulara daha kötüye gidiş olmamasıyla beraber, başlangıçtaki histolojik aktivite indeksinde iki puan azalma olarak değerlendirilmiştir. Histolojik iyileşmede bu derecenin klinik olarak anlamı gösterilememiştir. Bundan başka, alınan materyalin hatalı olması veya az miktarda olması gibi nedenler skorlamada varyasyonlara yol açabilmektedir (15, 25, 54). Buna rağmen yapılan geniş kohort çalışmalarda, histolojik aktivite indeksindeki iki derece gerilemenin histolojik cevabı değerlendirmede kullanışlı olduğu görüşüne varılmıştır. Histolojik cevabın sonunda en uygun olanı; kronik hepatit B infeksiyonu

gerilediğinde, histolojik aktivite indeksinin minimum ya da orta şiddette olmasıdır. Çünkü karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntemdir, hasta için potansiyel riskler taşır ve pahalıdır. Bu nedenle tekrar tekrar uygulanmasının klinik pratikte yeri yoktur. Bununla beraber; histolojik cevap halen tedaviye cevabı değerlendiren parametrelerin içinde altın standarttır (82).

Virolojik cevap; antiviral tedavinin sonucunu belirlemede büyük olasılıkla en uygun kriter serum HBV DNA düzeylerinin belirlenmesidir. HBV DNA'nın ölçümü için ticari yöntemler geliştirilmektedir. Günümüzde en uygun yöntem PZR' dır ve giderek daha artan oranda real-time PZR yöntemine doğru gidiş vardır (83). Bu yöntemin kullanımındaki en önemli çıkış noktası, HBV DNA düzeylerini oldukça geniş konsantrasyon aralıklarında kantitatif olarak ölçebilmesidir. Pek çok hibridizasyon yöntemi de HBV DNA düzeylerini mükemmel ve güvenilir bir şekilde tespit edebilir, ancak bu yöntemlerin 10^4 - 10^5 IU/ml altındaki değerlerde sensitivitesinin olmaması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. PZR yöntemi çok sensitiftir ve 10^2 - 10^3 IU/ml HBV DNA'yı tespit edebilir, ancak HBV DNA düzeyleri çok yüksekse (yaklaşık 10^6 IU/ml) viral yük ölçümünün kantifikasyonu güvenilir olmayabilir (84). Real- time PZR yöntemi ise yüksek sensitivitede, geniş bir aralıkta (10^1 - 10^9 IU/ml) viral yük kantifikasyonu sağlar (85). Buna rağmen virolojik cevap tanımı genellikle PZR yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre yapılmak zorunda kalınır. Virolojik cevap; bu yöntemlerle serumda HBV DNA'nın bulunmaması olarak tanımlanır (84).

HBeAg'nin kaybı ve antiHBe'ye serokonversiyonu; hepatit B enfeksiyonu tedavisinde, virolojik cevapta son nokta olarak değerlendirilir ve baskılanmış HBV DNA düzeyinden daha kalıcı olması avantajlıdır. Ancak, bu cevap da daima kalıcı olmayabilir; interferon tedavisinden sonra %10-30, nükleozid analoglarıyla tedaviden sonra %60 oranlarında relaps görülebildiğine dair yayınlar vardır (86-88). Bazı hastalar HBeAg negatif olduklarından tedaviye cevapta HBeAg kaybı kriter olarak alınamaz (89).

Açıkça tedavide gelinmesi istenen son nokta; HBsAg'nin kaybolup antiHBs'ye serokonversiyon gelişmesidir ki bu tedaviye tam cevap (komplet cevap) olarak adlandırılır. HBsAg kaybı kalıcıdır ancak çok düşük oranlarda gerçekleşir. HBsAg'nin kaybı zordur, sık rastlanmaz; interferon ya da pegile interferon

tedavisinden sonra %3–8 oranında, nükleozid analoglarıyla bir yıllık tedaviden sonra %2'den daha az hastada gerçekleşir (7, 90–92). Buna rağmen HBsAg kaybı uzun süreli tedavi protokollerinde daha yaygın meydana gelmektedir, bu nedenle uzun süreli tedavi protokolleri araştırılmalıdır.

Tedaviye cevabı; başlangıç, devam eden ve kalıcı cevap olarak sınıflandırmak mümkündür. Başlangıç cevabı 6–12 ay kadar süren antiviral tedavi içinde görülen cevap, devam eden cevap; hastanın en son tedavisini aldığı andaki halen devam etmekte olan cevap, kalıcı cevap ise; tedavinin bitiminden altı ay sonra halen devam eden cevap olarak tanımlanır (82).

Viral direncin ve alevlenmenin de tanımlanması gerekir. Direnç; genotipik, virolojik ve klinik olarak sınıflandırılabilir. Genotipik direnç; antiviral tedaviye *invivo* ve *invitro* olarak dirençle ilgili olan HBV mutasyonlarının tespiti ile tanımlanır (93, 94). Nükleozid analoglarıyla tedavi sürerken HBV DNA düzeylerinin ya da ALT düzeylerinin yükselmesinden önce HBV'nin polimeraz genindeki mutasyon tespit edilebilir (93, 94). Fakat bu direnç tespiti oldukça pahalı olan moleküler yöntemlere ihtiyaç duyar ve klinik olarak antiviral direncin diğer göstergeleri yoksa sonuç kesin olmayabilir. Virolojik direnç ya da alevlenme; tedaviye uyumlu ve tedavisi devam eden bir hastada, HBV DNA düzeyinde başlangıca göre en az bir log yükselme olmasıdır. Klinik olarak direnç ya da biyokimyasal alevlenme ise; serum ALT düzeyinin yükselmesi olarak tanımlanır. Serum ALT düzeyi tedavi sırasında normal düzeye gelmiş bir hastada klinik direnç; ALT düzeyinin üst sınırın iki katına çıkması ve beraberinde HBV DNA düzeyinin artması ve/veya genotipik direncin tespit edilmesi olarak tanımlanır. Ancak bu kriterin serum ALT düzeyi hiçbir zaman normal değere inmemiş ya da tedaviden önce de normal olanlarda, ya da spontan dalgalanmalar gösterenlerde değerlendirilmesi güçtür (82).

HBV İnfeksiyonunda Monoterapi

Kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinde altı antiviral ajan (standart interferon, pegile interferon, lamivudin, telbivudin, adefovir dipivoksil ve entekavir) kullanılmaktadır ve emtrisitabin, kleuvidin, tenofovir disoproksil fumarat yakın bir gelecekte kullanılmak üzere araştırılmaya devam edilmektedir (90, 92). Tüm ajanların biyokimyasal, virolojik ve histolojik cevapta yararlı olduğu kanıtlanmıştır (90, 92). Antiviral ajanlarla tedavi alan hastalarda HBeAg'nin kaybı % 14–30 oranındayken, bu oran plaseboda %12 civarındadır. Tedavi alan hastalarda HBsAg kaybı % 0,3–4 oranındayken bu plaseboda çok nadirdir. HBV DNA'nın PZR' la tespit edilemeyecek düzeye gelmesi tedavinin birinci yılından sonra HBeAg pozitif hastalarda % 21–67 oranındayken, HBeAg negatif olan hastalarda % 51–90 oranındadır (82).

Pegile interferon alfa: Hepatit B ve hepatit C infeksiyonu tedavisi için standart interferonun yerine geliştirilmiştir, çünkü standart interferondan çok daha etkili ve kullanımı kolaydır (95). Tolerabilitesi ve yan etkileri standart interferonla benzer görülmektedir. İki geniş, randomize kontrollü çalışmada, pegile interferonla bir yıllık tedaviden altı ay sonra kalıcı HBsAg kaybı, HBeAg ve HBV DNA kaybı ve histolojideki ve ALT düzeylerindeki iyileşmelerin oranı, bir yıllık lamivudin tedavisinden daha yüksek oranlarda bulunmuştur (96, 97). Fakat klinik pratikte; HBeAg ve HBsAg kaybı olmadığında lamivudin tedavisinin bir yılda kesilmesi rutin değildir. Gerçekten de bu çalışmalar sırasında lamivudinin kesilmesinin kimi örneklerde fatal olabilen, geçici hastalık alevlenmelerine neden olduğu görülmüştür (82).

Temel olarak tedavide iki ana yaklaşım vardır; hasta temelinde düzenlenen tedaviler ve uzun süreli devamlı tedavilerdir. İnterferon ve pegile interferonlar tipik olarak 4–12 ay sürelerinde kullanılmış ve tedavinin kesilmesinden altı ay sonraki sonuçları değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım incelendiğinde pegile interferonla tedavi, bir yıl sonunda HBsAg ve HBeAg kaybı daha fazla bulunduğundan, nükleozid analoglarına göre daha üstün bulunmuştur (7, 95). Tersine nükleozid analoglarıyla

yapılan devamlı ve uzun süreli tedavilerin bir yıl sonundaki tedaviye cevap oranları interferona göre daha azdır ve cevap, tedavi kesildiğinde kalıcı olmayabilir (82).

Pegile interferonla yapılan tedavide HBsAg kaybı için prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir. Bunların başlıcaları; yüksek ALT düzeyleri, düşük HBV DNA düzeyi ve yüksek histolojik aktivite indeksidir. Bu faktörler nükleozid analoglarıyla yapılan tedaviler için de geçerlidir (82). Antiviral tedaviye genotipin etkisi ise ters yöndedir (7, 98, 99).

HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonunda pegile interferon tedavisine cevap oranları, genotip A ve B ile infekte olanlarda, genotip C ve D ile infekte olanlardan daha azdır. Antiviral tedavinin başarısı ve viral süpresyonun derecesi HBV genotipi ile kesin olarak ilişkilidir (100).

Lamivudin: Kronik hepatit B enfeksiyonu'nun tedavisinde lisans almış ilk nükleozid analogudur ve günümüzde halen bu hastalık için standart tedavi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli (52 hafta) ve devamlı tedavi çok etkilidir (91, 101). Bu tedaviden sonra hastalığın gerilediğine ve HBsAg'nin kaybolduğuna dair yayınlar vardır (102). Lamivudin'nin yüksek bir antiviral direnç oranı vardır, her yıl ortalama %15–20, dördüncü ve beşinci yıllarda %70–80 civarındadır (102, 103). Direnç gelişimini, klinik cevabın kaybı, ALT düzeylerinin yükselmesi ve hepatik histolojide kötüye gidiş izler. Lamivudine direnç gelişimine rağmen iyileşmenin devam ettiğini bildiren yayınlar da vardır, ancak uzun süreli sonuçlar genellikle kötüdür (102, 103). Gerçekten de direnç gelişimi olduktan sonraki çeşitli zaman aralıklarında hastalıkta ciddi alevlenmeler olduğu ve dekompanseasyon geliştiğini bildiren yayınlar rapor edilmiştir. Bu nedenlerle, özellikle HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda uzun dönem lamivudin tedavisinin sonuçları kötüdür (102, 103).

Emtrisitabin: Bir nükleozid analogu olan emtrisitabinin etkinliği ve direnç gelişimi lamivudine benzer. Bir randomize kontrollü çalışmada, 52 hafta boyunca 200 mg/gün emtrisitabin verilen hastalarda HBV DNA supresyonu, HBeAg pozitiflerde % 39, HBeAg negatiflerde % 79 oranında bulunmuştur (104). Direnç gelişim oranları; HBeAg pozitiflerde %17 oranında iken HBeAg negatiflerde %3 oranında bulunmuştur ve direnç gelişim paterni lamivudine benzer (104).

Telbivudin: Hücre kültürleri ve hayvan modellerinde HBV' ye karşı güçlü etkili bir nükleozid analogudur. Faz iki çalışmalarda Telbivudin HBV DNA

düzeylerini 5,8–6,5 log kadar azalttığı gösterilmiştir (105,106). Devam eden çok merkezli bir çalışmada, telbivudine tedavisinin bir yılda HBeAg kaybında (% 26) lamivudinle (% 23) benzer olduğu, fakat HBV DNA supresyonunun telbivudinde (% 60), lamivudinden (% 40) daha fazla olduğu gösterilmiştir (107). İki yıl sonunda, HBeAg kayıp oranlarının her iki grupta benzer olduğu ancak, telbivudin alan grupta genotipik direnç ile doğrulanmış virolojik oranı, HBeAg pozitiflerde % 22, lamivudine alan grupta % 35; HBeAg negatiflerde telbivudin grubunda % 9, lamivudine grubunda % 22 olduğu tespit edilmiştir (104). Telbivudinde direnç gelişim oranı lamivudinden daha azdır ve rtM204V/rtL180M mutasyonları olmaksızın, sadece rtM204I mutasyonu olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; telbivudinin etkinliği daha yüksektir ve direnç gelişim oranı lamivudine göre daha düşüktür. Fakat direnç oranları uygulanabilen diğer tedavilere göre anlamlı olarak daha yüksektir (82).

Adefovir Dipivoksil: Adefovirin ön ilacıdır ve kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde lisans almış ikinci ilaçtır. Adefovir tedavisi süresince HBeAg klirensi oranları ve HBV DNA baskılanma oranları lamivudinden daha düşüktür, fakat biyokimyasal ve histolojik yanıt oranları benzerdir. Önemli bir nokta adefovirdeki düşük direnç oranlarıdır; bir yılda % 1'den az, beş yıl sonunda ise % 29 gibi düşük direnç oranlarına sahiptir (108–111). Adefovir'in esas olarak tedaviye cevapsız hastalarda; HBeAg pozitiflerin 1/3 kadar az bir kısmında ve bundan daha düşük oranlarda, HBeAg negatiflerde HBV DNA'da kısmi bir düşüş ve ALT düzeylerinde küçük bir iyileşme ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Cevapsız hastalarda başlangıçta zaten yüksek olan HBV DNA düzeylerinin, bu kısmi düşüşle ilgisi olabilir. HBV varyantlarının varlığı adefovire primer direnç gelişiminde önemli olabilir (112). Yüksek doz adefovir HBV'ye karşı mükemmel etkinlik gösterir, ancak gelişecek renal toksisite yüzünden kullanılamaz. Adefovirle yapılan uzun dönem çalışmalar devam etmektedir ve bu çalışmalarda, özellikle HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda, yüksek oranda kalıcı cevap geliştiği gözlenmiştir (109). Adefovir aynı zamanda lamivudin dirençli suşlara da etkili bir ajandır; bunlarda yapılan bir yıllık tedavinin sonunda, hastaların en az yarısında biyokimyasal, virolojik ve histolojik olarak anlamlı bir gelişme gözlenmiştir (113, 114). Adefovir

direnci, daha önceden lamivudin direnci gelişmiş hastalarda daha yaygındır ve her iki ajana karşı kombine direnç örnekleri saptanan yeni yayınlar vardır (111, 115, 116).

Tenofovir Disoproksil Fumarat: İn vitro ve in vivo olarak HBV ve HIV'e etkili bir asiklik adenin nükleotidir (117). Tenofovir HIV enfeksiyonunda kullanılmak üzere lisans almıştır ve HBV-HIV koinfekte hastalarda kullanımının genişletilmesi için araştırmalar devam etmektedir (118, 119). Tenofovir, adefovirden daha güçlü görünmektedir ve lamivudin dirençli HBV DNA'ya da etkilidir (119, 120). HBeAg pozitif ve lamivudin dirençli olan, HIV ile koinfekte olmayan hastalarda küçük çaplı karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Tenofovir; lamivudin dirençli olup adefovir alan, ama adefovir tedavisine de yetersiz cevap veren hastalarda kurtarıcı olmuştur. Yan etkileri ve renal toksisitesi kabul edilebilir düzeylerde dir. Bu çalışmaların sonuçları; lamivudin dirençli HBV DNA'da tenofovirin tedavide bir seçenek olabileceğini ve belki de zamanla adefovirin yerini alacağını göstermektedir. Faz III çalışmaları devam etmektedir (119, 120).

Entekavir: HBV' ye etkili bir asiklik guanosin derivesidir. Başlangıç çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmalar, entekavirin HBV' ye karşı etkisinin çok güçlü olduğunu, yüksek oranda viral yükte baskılanma yaptığını, biyokimyasal ve histolojik iyileşme sağladığını göstermiştir (92, 121). Bir yıl sonunda HBeAg ve HBsAg kaybı diğer nükleozid analoglarıyla benzer bulunmuştur. Önemli bir nokta; entekavirin daha önce hiç nükleozid analogu almamış olanlardaki direnç gelişimi; bir ve iki yılda %1'den daha azdır (79). Tersine; entekavir direnci ve yalnızca ortalama cevap oranlarına, daha önceden lamivudin direnci gelişmiş olanlarda rastlanmıştır (122). Entekavir dirençli suşlar, adefovire hassas gibi durmaktadır. Başlangıç çalışmaları; iki yıl boyunca entekavir almış hastalarda HBV DNA'daki kalıcı supresyonun veya kaybın; HBeAg pozitiflerde %85'lerden daha fazla olduğunu göstermiştir, bu oran, HBeAg negatiflerde de benzerdir (122).

HBV İnfeksiyonu'nda Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisinin, monoterapiye karşı üstün antiviral aktivite ve düşük direnç gelişimi gibi potansiyel avantajları vardır. Kombinasyon tedavisini monoterapiyle kıyaslayan ve kombinasyon tedavisini destekleyen az sayıda kontrollü çalışma vardır. Yapılmış olan az sayıda çalışmada ise kombinasyon terapisi monoterapiden daha etkin bulunmamıştır (105, 123, 124).

HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda yapılan bir pilot çalışmada; 115 hasta yalnızca lamivudin ya da lamivudin ve adefovirle tedavi edilmiştir (123). 52 haftanın sonunda, HBV DNA supresyonu ve HBeAg kaybı benzer bulunmuşken, ALT'nin normalleşmesi monoterapi grubunda kombinasyon grubundan daha sık tespit edilmiştir. Başka bir çok merkezli çalışmada adefovir ve adefovir ile emtrisitabin uygulanmış. Kombinasyon grubunda, tedavi sonunda HBV DNA daha hızlı bir düşüş gözlenmiş, ancak HBeAg kaybı oranları benzer bulunmuş (124). Üçüncü bir çalışmada; telbivudin, lamivudin ve telbivudinle lamivudin grupları kullanılmıştır (105). Yalnızca telbivudin alanlarda HBV DNA baskılanması, yalnızca lamivudin alanlara göre daha etkili olduğu görülmüş, ancak kombinasyonun tek başına telbivudin tedavisinden daha etkili olduğu gösterilememiştir. Bu üç çalışma göstermiştir ki; iki nükleozid analogunun kombine edilmesi, bu ajanların tek başına kullanımından daha etkili değildir. Kombinasyon tedavisi daha düşük antiviral direnç oranlarıyla ilişkili olabilir ancak, çalışmalar uzun dönem sonuçların analizine olanak vermemiştir (105, 123, 124).

Kombinasyon tedavisi lamivudin dirençli kronik hepatit B enfeksiyonu olanlarda daha iyi araştırılmıştır. Prospektif, randomize, kontrollü, lamivudin dirençli HBeAg pozitif 59 hastada yapılan bir çalışmada, lamivudine devam edilmesi HBV DNA düzeylerinde küçük bir değişiklik yapmış ancak, ALT düzeylerinde iyileşme sağlamamıştır (113). Tedavi adefovirle değiştirildiğinde, HBV DNA düzeylerindeki azalma adefovir ve lamivudin kombinasyon tedavisi alanlarla benzer avantaj sağlamıştır. ALT düzeylerinde de benzer iyileşme oranları görülmüştür. Bu sonuçlar, lamivudin dirençli hastalarda, tedavide lamivudinin kesilerek adefovire geçilmesi gerektiğini göstermiştir. Ama yine de adefovire direnç gelişimini önleyebilmek için,

lamivudine devam edilmesi gerekliliği değerlendirilememiştir. Çünkü adefovir direnci genellikle bir yıl sonunda ortaya çıkmaktadır (113).

Lamivudin dirençli kronik hepatit B infeksiyonunda kombinasyon tedavisini öneren çok sayıda kanıt çalışmaları vardır. İtalya’da yapılmış bir retrospektif analizde; 303 hasta adefovir monoterapisiyle değiştirilmiş, 285 hasta da lamivudin tedavisine adefovir eklenmiştir. İki yılın sonunda HBV DNA tespit edilemeyecek kadar baskılanmış, bu her iki grupta da benzer oranda bulunmuştur (125). Ancak virolojik alevlenme gelişimi ve adefovire genotipik direnç gelişimi, monoterapi grubunda daha yüksek bulunmuş. Yunanistan’da HBeAg negatif kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda yapılan bir prospektif çalışmanın ilk sonuçlarında; adefovir monoterapisi ve adefovir ve lamivudin kombinasyon tedavisinin sonuçları benzer bulunmuş, ancak adefovir direnci yalnızca adefovir monoterapisi alan grupta gözlenmiş, sonuç olarak kombinasyon tedavisinin direnç gelişimini önlemede rolü olduğu ngrlmş (7, 96). Teorik olarak nükleozid analoglarıyla kombinasyon tedavisinin etkisi, bu ilaçların ortak hedefinin HBV DNA polimeraz olması sebebiyle sınırlıdır. Bu durumda, nükleozid analoglarıyla interferon ya da pegile interferon kombinasyonu daha uygun bir yaklaşımdır. İnterferonun, viral RNA’nın stabilizasyonuna olan etkisi HBV- polimeraz enziminden daha çok etki gösterir. Pegile interferon ve lamivudin kombinasyonu çok merkezli  büyük çalışmada değerlendirilmiştir (7, 96). Her üç çalışmada, pegile interferon ve lamivudin kombinasyonunun, 24 hafta sürdürülen pegile interferon monoterapisinden kalıcı viral cevapta bir üstünlüğünü ortaya koyamamıştır. Diğer yandan; tedavi devam ederken HBV DNA supresyonu, HBeAg pozitif hastalarda, kombinasyon grubunda daha üstün bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermiştir ki; kombine edilecek ajanların farklı antiviral hedefleri olması belki de HBV’ ye karşı antiviral etkide, toplam etkiyi artırırken, yüksek etki gücü gösterebilir (7, 96).

Günümüzde tıbbi kanıtlar, kronik hepatit B infeksiyonunda kombinasyon tedavisini önermemektedir. Ancak yapılan çalışmalar lamivudine dirençli hastalarda, adefovir ve lamivudinin kombine edilmesinin, yalnızca adefovir tedavisine göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (126).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. ile birlikte yürütüldü.

Çalışmaya alınma kriterleri:

Tedavi grubu (Grup 1): Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'ne başvuran, daha önceden kronik hepatit B tedavisi alan ya da almayan HBsAg (+), HBV DNA (+), karaciğer biyopsisinde skor 4 ve üstünde olan, karaciğer enzimleri en az iki katı yüksek olan 22 hasta alındı. Bu hasta grubuna pegile interferon tedavisi uygulandı.

Kontrol grubu (Grup 2): HBsAg (+), HBV DNA (-) , karaciğer enzimleri normal olan 22 inaktif taşıyıcı dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunda tedavinin başlangıcında serumları toplandı. Serumlar -70 ° C'de saklanan serumlardan β -2 MG (AIDA autoimmune diagnostic assays, Ref 10801) düzeyleri mikroELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmaya alınan kişilerin yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi ve oluşan ilaç yan etkisi kaydedildi. Ayrıca hastaların tedavi başlangıcında HBV DNA düzeyleri çalışıldı. Tedavi grubuna alınan hastaların tümünde başlangıçta ANA, anti-DNA, serbest T3, serbest T4, TSH, hemogram (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet), sedimentasyon, CRP, biyokimya (üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin) düzeyleri çalışıldı.

İstatistiksel Yöntemler: Veriler, SPSS 8.0 istatistik programı ile değerlendirildi, istatistiksel analizlerde Mann-Whitney U, Wilcoxon Signed Ranks Test ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

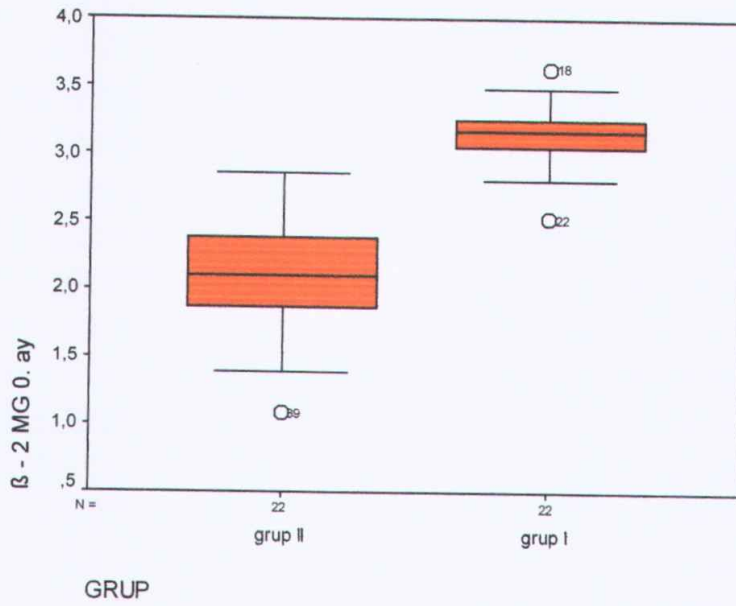
4. BULGULAR

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. polikliniği ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. polikliniği'ne başvuran, kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı almış 22 hasta (Grup 1) ve 22 inaktif HBsAg taşıyıcısı kontrol grubu (Grup 2) olarak dahil edildi.

Tedavi grubunun yaş ortalaması 17-59 (ortalama 38) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 21-57 (ortalama 44) idi. Tedavi grubu ile kontrol grubunun yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,177$, $p=0,181$). Tedavi grubunda hastalık sürelerinin ortalaması 2-120 ay (ortalama:36 ay)'dı. Hastalık süresi ile tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,891$).

Grup 1'in başlangıç β -2 MG değerleri ile grup 2'nin başlangıç β -2 MG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Tedavi grubunun başlangıç β -2 MG değerleri daha yüksekti. Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedavi alan ve kontrol grubunun β -2 MG düzeyleri ile ALT düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 1: Grup 1 ve grup 2 başlangıç β -2 MG düzeyleri

(Ortalama, **grup 1** başlangıç β -2 MG; $3,14 \pm 0,24562$ (52- 3,64), **grup 2** başlangıç β -2 MG; $2,0814 \pm 0,44$ (1.08,-2,85).

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B infeksiyonu, karaciğer sirozuna ve karaciğer kanserine yol açabilmesi nedeniyle çok ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüz için serum HBV DNA düzeylerinin düşürülmesi, ALT'nin normalleşmesi, karaciğer histopatolojisinin düzelmesi ve karaciğerde fibrojenenezisin durdurulması tedavinin temel hedefidir (1). Bu sebeple kronik hepatit B tedavisinde kontrol parametreleri olarak HBsAg, HBeAg, HBV DNA, ALT seviyeleri kullanılmaktadır. Tedaviye tam cevap; serumda HBsAg kaybı, PZR ile HBV DNA negatifliğinin tespiti. Kısmi cevap ise; serumdan HBV DNA ve HBeAg kaybıdır (2). Tedavinin başarısını değerlendirmede göstergeler, interferon tedavisinin yan etkilerinin çokluğu ve maliyetinin yüksek oluşu göz önüne alındığında önem kazanır. Bu amaçla erken tedavi yanıt göstergesi olarak ALT, AST, HBV DNA düzeyi, hiyalüronik asit, tip 4 kollajen, tip 3 prokollajen N peptid (PIIP), matriks metalloproteinaz (MMP-1), matriks metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü (TIMP-1) laminin ve β -2 MG düzeyleri incelenmiştir. Hiyalüronik asit, tip 3 kollajen, PIIP, MMP-1, TIMP-1 ve laminin düzeylerinin fibrozis ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Malaguenera ve arkadaşları kronik hepatit C'li hastalarda β -2 MG düzeyleri ile histolojik aktivite indeksi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında histolojik aktivite indeksi ile β -2 MG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (127). Bir başka çalışmada HCV ile korele olan hepatosellüler kanserli hastalarda β -2 MG düzeylerinin tümör belirteçleri ve büyüklüğü ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmış, belki de immün sistemdeki zayıflamanın hepatosellüler kanserin ilerlemesi ve β -2 MG'nin hiperekspresyonuna yol açabileceğini belirtmişlerdir (128). Lapinski ve arkadaşlarının interferon alfa tedavisi alan kronik hepatit C hastalarında periferik kandaki CD4 lenfosit yüzdesi ve β -2 MG düzeylerine tedavinin etkisini araştırdıkları bir başka çalışmada, interferon tedavisinin β -2 MG düzeylerinde artışa sebep olduğu anlaşılmıştır (129). Aynı çalışmada β -2 MG düzeylerinde en fazla artışında serumdan virusun temizlenemediği

hastalarda olduğu ve bu nedenle tedavi başlangıcında artan β -2 MG düzeylerinin tedavi başarısının zayıf olacağını, tersine başlangıçta artmaya başlayan CD4 düzeyleri ise tedavinin başarılı olacağını öngördürebilen prediktif faktörler olabileceğini düşünülmüştür (129).

Kronik hepatit C'li hastalarda elde edilen ümit verici sonuçlardan sonra aynı gösterge hepatit B'li hastalarda da değerlendirmeye alınmıştır. Uzun süreli lamivudin tedavisi alan HBeAg negatif hastalarda virolojik breakthrough ve serum β -2 MG düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiğı bir çalışmada, tedavinin 3. ayındaki β -2 MG ve HBV DNA düzeylerindeki yüksekliğin virolojik breakthrough için iyi bir prediktif faktör olabileceğı sonucuna varılmıştır. Ayrıca serum HBV DNA düzeylerinin ölçümünün β -2 MG düzeylerinin ölçümüne göre hem gelişmiş laboratuvar olanaklarına ihtiyaç olması, hem de pahalı olması nedeniyle tedavinin takibinde ve tedavi stratejisinin belirlenmesine β -2 MG düzeylerinin yol gösterici olabileceğı savunulmuştur (130).

Akdoğan ve arkadaşları, kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle interferon tedavisi alan hastalarda tedavi sırasında gelişen ALT alevlenmesinin sıklığı ve β -2 MG düzeyleriyle ilişkisini araştırdıkları 53 hastadan oluşan çalışmalarında; β -2 MG düzeylerinin tedavi öncesinde ve devamı sırasında, tedavi sonucunun değerlendirilmesi için prediktif bir faktör olabileceğı sonucuna varmışlardır (131). Bir başka çalışmada ise; 19 inaktif HBsAg taşıyıcısı, 46 kronik hepatit B enfeksiyonu olan toplam 65 hasta incelenmiştir. Serum β -2 MG düzeyleri kronik hepatit B enfeksiyonu olan grupta, inaktif taşıyıcılardan ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda, β -2 MG düzeylerinin interferon tedavisine başlamada ve etkinliğinin takibinde yol gösterici bir parametre olabileceğı söylenmiştir (132). Bizim çalışmamızda tedavi grubundaki başlangıç β -2 MG düzeylerinin kontrol grubuna göre olan anlamlı yüksekliğı dışında tedavi süresince β -2 MG düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, β -2 MG düzeylerinin yalnızca tedaviye başlamada bir kriter olabileceğini düşündürmektedir.

De Man Ra ve arkadaşlarının HBeAg pozitif kronik hepatit B infeksiyonu olan 36 hastada yaptıkları bir başka çalışmada; β -2 MG düzeyleri ile interferon tedavisi arasındaki ilişki incelenmiştir. Tedavi öncesinde hastaların %39'unda β -2 MG düzeyleri yüksek bulunmuştur. Tedavinin dördüncü ve sekizinci haftasında β -2 MG ve AST aktivitesinde tedavi alan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunda bu parametreler stabil kalmış. Ancak tedavi öncesi ve tedavi süresince β -2 MG ve AST düzeylerindeki ortalama yükselme değerleri, tedavi cevabı olan grupla olmayan grup arasında benzer düzeyde bulunmuştur. Buna göre antiviral tedavi sonucunun, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki β -2 MG düzeylerinden bağımsız olduğu düşünülmüştür (134). Beorchia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, karaciğer hastalıklarında β -2 MG düzeylerinin yükselmesi araştırılmıştır. Bu çalışmada 160 hasta, 63 normal kontrol ve 75 asemptomatik HBsAg taşıyıcısı alınmıştır. Kontrol grubu ile asemptomatik taşıyıcılarda β -2 MG düzeyleri ölçülmüş ve normal sınırlarda bulunmuştur. Artmış β -2 MG düzeylerine, akut viral hepatitlilerde, kronik aktif ve persistan hepatitlilerde ve sirozlu hastalarda rastlanmıştır. Kronik persistan hepatitlilerde β -2 MG düzeyleri diğer üç gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hastalık süresince β -2 MG düzeylerindeki bu değişiklikler, serum transaminazları, bilirubinler ve gama globulin düzeylerinden bağımsız bulunmuştur. Artmış β -2 MG düzeylerine sıklıkla inflamatuvar karaciğer hastalıklarının aktif formu sırasında rastlandığı sonucuna varılmıştır (133). Çalışma grubumuzda tedavi grubu ile kontrol grubu başlangıç β -2 MG düzeyleri farklılığının yanı sıra bu çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da β -2 MG düzeyleri ile transaminazlar arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; β -2 MG değerlerinin tedavi başarısının takibinde değil, ancak tedaviye başlama kararını vermede yardımcı bir parametre olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmada vaka sayısının az olması nedeniyle daha geniş serilerde bu göstergenin çalışılması pahalı bir tedaviye başlama ve takipte, ucuz bir parametre elde edebilmek açısından gerekli gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Krastev ZA. The "return" of hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 28;12(44):7081-6
2. Balık İ. Kronik Hepatit B'nin Seyri ve İnterferon Tedavisi, *Viral Hepatit* 2003;136-143
3. Keffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(2):87-106
4. Lok As, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120(7):1828-53
5. Kurt H, Hepatit B Virus İnfeksiyonu. In: *Viral Hepatit 2003*. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, 2003; 129-34.
6. Hui CK, Lai LS, Lam P, Zhang HY, Fung TT, Lai ST, Wong WM, Lo CM, Fan ST, Leung N, Lau GK; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. 48 weeks pegylated interferon alpha-2a is superior to 24 weeks of pegylated interferon alpha-2b in achieving hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 15;23(8):1171-8.
7. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-129.

8. Yin SS, Li XM, Wang BE, Wang TL, Jia JD, Qian LX. The relationship of serum metalloproteinase with the severity of liver fibrosis and inflammation. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2004;12(11):666–8
9. Elefsiniotis IS, Scarmeas N, Glynou I, Pantazis KD, Kada H, Mavrogiannis C. Serum beta2-microglobulin levels in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients under long term lamivudine monotherapy: relationship with virological breakthrough. *Can J Gastroenterol*. 2004;18(5):307–13
10. Carithers RL. Effect of interferon on hepatitis B. *Lancet* 1998; 351: 157.
11. Balık İ, Tuncer G. Kronik Hepatitler, Hepatitler. In: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 835–45.
12. Dienstag JL. Chronic Hepatitis B, Chronic Viral Hepatitis. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; 1441–64.
13. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759–68.
14. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–20.
15. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virusu, Hepatit Virusları. In: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1350–70.

16. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. In: Fundamental Virology. Knipe D, Howley P (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1285–3.
17. Kıyan M. Hepatit B Virusu, HBV İnfeksiyonu. In: Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ (eds). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 86–120.
18. Robinson WS, Marion P, Feitelson M et al. The hepadnavirus group: Hepatitis B and related viruses. In: Viral hepatitis. Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE (eds). 1981 International Symposium, Philadelphia, Franklin Institute Pres, 1982.
19. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. J Virol 1977; 23: 368–76.
20. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 4186–90.
21. Yenen OŞ. Akut Viral Hepatitler, Hepatitler. In: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 820–35.
22. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. Lancet 1970; 2: 695–8.
23. Robinson WS: Hepadnaviridae and their replication. In: Fundamental Virology. Fields BN, Knipe DM (eds). New York, Raven Pres Ltd, 1991; 989–1021.
24. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64: 51–68.

25. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; 1864–85.
26. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *J Biol Chem* 1982; 257: 7770–7.
27. Akan E. Viral hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. baskı, İzmir, Saray Kitapevleri 1994; 502–49.
28. Serter D. Hepatit virüsleri ve viral hepatitler. Virus, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1997; 175–206.
29. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(2): 351–66.
30. Neurath AR, Kent SBH, Parker K et al. Antibodies to a synthetic peptid from the pre-S(2) 120–145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. *Vaccine* 1986; 4: 35–37.
31. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335–40.
32. Thiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489–95.
33. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *J Virol* 1999; 73(3): 2052–7.
34. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45.

35. Thomas HC, Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. *Gastroenterol Clin N Amer* 1994; 23: 499–514.
36. Chisari FV, Ferari C. Hepatitis B virus imm  nopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995;13: 29–60.
37. Kılı  turgay K. Hepatit B virusunda mutasyon ve getirdiğ  sorunlar. *Viral Hepatit Derg* 1995; 1: 1–7.
38. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection –Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
39. Milich DR, Sallberg M, Maruyama T. The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17: 149–66.
40. Fertilson MA, Duan L-X, Guo J, Blumberg BS. X region deletion mutants associated with surface antigen-pozitive hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1810–9.
41. Hsia CC, Yuwen H, Tabor E. Hot spot mutations in hepatitis B virus X gene in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1996; 348: 625–6.
42. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional fonction of the hepatitis B virus X and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 1999; 15(2): 373–9.
43. Magnus LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995; 38: 24–34.
44. Tekeli A. Hepatit B virusunda mutasyon ve   nemi. In: *Viral Hepatit 2005*. Tabak F, Balık   , Tekeli E (eds). *Viral Hepatitle Sava  m Derneğ *, 2005; 160–8.

45. François G, Kew M, Van Damme P, Mphahlele MJ, Meheus A. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? *Vaccine* 2001; 19: 3739–815.
46. Ogura Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Prevalence and significance of naturally occurring mutations in the surface and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1999; 180: 1444–51.
47. Chen WN, Oon CJ. Hepatitis B virus mutants: An overview. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 497–9.
48. Zhong S, Chan JYH, Yeo W, Tam JS, Johnson PJ. Frequent integration of precore/core mutants of hepatitis virus in human hepatocellular carcinoma tissues. *J Viral Hep* 2000; 7: 115–23.
49. Akarca US, Lok ASF. Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations. *Hepatology* 1995; 22: 50–60.
50. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeus A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006;13:427–434.
51. Yang Z, Lauder IJ, Lin HJ. Molecular evolution of the hepatitis B virus genom. *J Mol Evol* 1995;41: 587–596.
52. Hussain M, Lok ASF. Mutations in the hepatitis B virus polymerase gene associated with antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat* 1999; 6: 183–94.
53. Ngui SL, Hallet R, Teo CG. Natural and iatrogenic variation in hepatitis B virus. *Rev Med Virol* 1999; 9(3): 183–209.

54. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426–1441.
55. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34(suppl): 1–3.
56. Taşyaran M, HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi, HBV İnfeksiyonu. In: Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ (eds). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 121–8.
57. 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.
58. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39: 64–69.
59. Maurizia Rossana Brunetto, Filippo Oliveri, Pierro Colombatto, Barbara Coco, Pietro Ciccorossi, Ferruccio Bonino. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. Journal of Hepatology 2003;39: 164–167
60. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1984;86: 230–235.
61. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hep Rev 1995;1: 7–36.
62. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005;42:480–485.
63. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B Virus İnfeksiyözitesinin Araştırılması. Viral Hepatit Dergisi 2003;8:10–15.

64. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Yılmaz G, Palanduz S, Badur S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in İstanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003;12: 184–188.
65. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of e antigen in patients with chronic HBV infection. *Lancet* 1989;2: 588–591.
66. Wang C, Corey L, Leung N, Gish R, Rigney A, Fang L, et al. Antiviral activity of 48 weeks of emtricitabine treatment in patients with HBeAg negative/HBV DNA positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:323A.
67. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528–536.
68. Han SH, Leung NW, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW et al. Results of a one-year international phase IIb trial of LdT, and LdT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2004;40 (Suppl):16
69. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, Toshkov IA, Hornbuckle WE, Baldwin BH, et al. Antiviral activity of clevudine against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;33: 254–266.
70. Milich DR. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: an introduction. *J Viral Hepat* 1997; 4(2): 25–30.
71. Bertoletti A, Southwood S, Chesnut R et al. Molecular features of the hepatitis B virus nucleocapsid T cell epitope 18–27. Interaction with HLA and T cell receptor. *Hepatology* 1997; 26: 1328–37.

72. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. Gut 1999; 44: 759-64.
73. Mert Ali. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) Viral Hepatit 2007;3: 150-151.
74. EASL İnternational consensus conference on hepatitis B. J Hepatol 2003; 39:3-25.
75. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. Virol J 2005;28:82.
76. Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
77. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2005;76-82.
78. Taşyaran M, Hepatit B Virus İnfeksiyonunda Klinik. Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2007:121.
79. Badur S. Viral hepatitlerin tanısında moleküler biyoloji teknikleri. In: Viral Hepatit 2003. Tekeli E, Balık İ (eds). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 460-75.
80. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Viral Hepatit 2005. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 128-50.
81. Erden E. Kronik Hepatitlerde Histopatolojik tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds). Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar 2007;258-259.

82. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. Review;1060–1063. *Hepatology*, April 2007.
83. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of virologic assays in diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2005;9: 371–382.
84. Lopez VA, Bourne EJ, Lutz MW, Condreay LD. Assessment of the COBAS Amplicor HBV Monitor test for quantitation of serum hepatitis B virus DNA levels. *J Clin Microbiol* 2002;40: 1972–1976.
85. Lindh M, Honnour C. Dynamic range and reproducibility of hepatitis B virus (HBV) DNA detection and quantification by Cobas Taqman HBV, a real-time semiautomated assay. *J Clin Microbiol* 2005;43: 4251–4254.
86. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
87. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833–1838.
88. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32: 803–806.
89. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35: 1522–1527.

90. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, DEtsky As, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
91. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
92. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al for the BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir for the HBeAg-negative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entecavir to lamivudine for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in nucleoside-naive patients. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020.
93. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of virologic assays in diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2005;9: 371–382.
94. Tipples A, Ma MM, Fischer Kp, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine *in vivo*. *Hepatology* 1996;24: 714–717.
95. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alfa-2a (40kD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2003;10: 298–305.
96. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352: 2682–2695.
97. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin F, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.

98. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36: 1425–1430.
99. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with pegile interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
100. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107–116.
101. Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, et al for the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339: 61–68.
102. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
103. Liaw YF, Chien R-N, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004;9: 257–262.
104. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volvofa M, Hsu P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166: 49–56.
105. Lai C-L, Leung N, Teo E-K, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1 year-trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528–536.

106. Lai C-L, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, et al. A dose finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40: 719–726.
107. Lai C-L, Gane E, Hsu C-W, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Two-years results from the Globe trial in patients with hepatitis B: gretaer clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine. *Hepatology* 2006; 44(suppl 1):222A.
108. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348: 808–816.
109. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–2681.
110. Bartholomeus A, Locarnini S, Ayres A, Thompson G, Sozzi V, Angus P, et al. Molecular modeling of hepatitis B virus polymerase and adefovir resistance identifies three clusters of mutations. *Hepatology* 2004;40 (suppl 1):246A.
111. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44: 283–290.
112. Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC, Hartmann H, et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;27:354:1807–1812.
113. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126: 91–101.

114. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126: 81–90.
115. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, 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: 1385–1391.
116. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility of antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41: 1391–1398.
117. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003;37: 944–950.
118. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, KesselsL, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiencyvirus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J InfectDis* 2002;186:1844–1847.
119. van BBömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schu"rmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40: 1421–1425.
120. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44: 318–325.
121. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al for the BEHoLD A1463022 Study Group. A randomized comparison of entecavir to

lamivudine for treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.

122. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 3498–3507.

123. Sung JJY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, et al. A randomized double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis (CHB): week 52 analysis [Abstract]. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):25.

124. Lau G, Cooksley H, Ribeiro RM, Powers KA, Bowden S, Mommeja-Marin H, et al. Randomized, double-blind study comparing adefovir dipivoxil (ADV) plus emtricitabine (FTC) combination therapy versus ADV alone in HBeAg (-) chronic hepatitis B: efficacy and mechanisms of treatment response [Abstract]. *Hepatology* 2004;40:(Suppl 1):272A.

125. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B *Hepatology* 2006;44 (Suppl):693A

126. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007;1066.

127. Malaguenera M, Restuccia S, Di Fazio I, Zoccolo AM, Trovato BA, Pistone G. Serum beta 2-microglobulin in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 762–766.

128. Malaguenera M, Di Fazio I, Ferlito L, Pistone G, Laurino A, Vinci E, Mazzoleni G. Increase of serum beta 2-microglobulin in patients affected by HCV

correlated hepatocellular carcinoma. *Eur Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8): 937–939.

129. Lapinski TW, Kot A, Prokopowicz D. Concentration of b2-microglobulin and percentage of CD4 lymphocytes in peripheral blood in patients with chronic HCV infection during IFN- α therapy. *Med Sci Monit.* 2002 Jul;8(7):CR538–42.

130. Elefsiniotis S, Moulakakis A, Pantazis D, Ketikoglou I, Glynou EI, Kada H. Relationship between serum beta2 mikroglobulin levels and virological breakthrough in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients, under long-term treatment schedules including lamivudine. *World J gastroenterol* 2005;11(13):1922–1928.

131. Akdoğan M, Şentürk H, Mert A, Tabak F, Özbay G. Acute exacerbation during interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: frequency and relation to serum beta 2 microglobulin levels. *J Gastroenterol*;2003; 38: 465–470.

132. Yegane S, Revanlı M, Taneli F. The role of beta 2 microglobulin levels in monitoring chronic hepatitis B. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004;203: 53–57.

133. Beorchia S, Vincent C, Revillard JP, Trepo C. Elevation of serum beta2 microglobulin in liver diseases. *Clin Chim Acta.* 1981 5;109(3):245–55.

134. de Man RA, Lindemans J, Schalm SW, ten Kate FJ. Beta 2 microglobulin and antiviral therapy for chronic hepatitis type B. *Antiviral Res.* 1989;11(4): 181–90.