TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEPATİT B ENFEKSİYONUNA BAĞLI SİROTİK HASTALARDA UZUN SÜRELİ ORAL ANTİVİRAL AJAN KULLANIMININ HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

Dr. Güner KILIÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Ankara
2015

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Güner Kılıç	**Sınav tarihi:** 23 /02 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Ramazan İDİLMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Hepatit B Enfeksiyonuna Bağlı Sirotik Hastalarda Uzun Süreli Oral Antiviral Ajan Kullanımının Hastalık Seyrine Etkisi

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Ramazan İDİLMAN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Seren ÖZENİRLER
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine, kişiliği ve hekimliği ile örnek aldığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimle her aşamasında sabırla ilgilenen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN'a, tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan Uzm. Dr. Onur KESKİN'e, asistanlık döneminin bütün zorluklarını beraberce aştığım bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Bütün öğrencilik ve asistanlık hayatım boyunca bana ellerinden gelen her şeyi veren, sürekli arkamda olduklarını bildiğim ve kendilerinden güç aldığım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLO DİZİNİ v
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 Kronik Hepatit B 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2 Tanı ve klinik seyir 4
2.1.3 Tedavi 7
3. MATERYAL METOD 10
5. TARTIŞMA 16
6. ÖZET 20
7. SUMMARY 21
8. KAYNAKLAR 22
9. EKLER 28

KISALTMALAR DİZİNİ

HBV	: Hepatit B virüs
KHB	: Kronik Hepatit B
LAM	: Lamivudin
TDF	: Tenofovir
ETV	: Entecavir
HSK	: Hepatoselüler Kanser

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Bazal Karakteristik Özellikler 12
Tablo 2. HBV DNA Negatifleşme Oranları 13
Tablo 3. ALT Normalleşme Oranları 13
Tablo 4. Kümülatif HSK kanser gelişim oranları 14
Tablo 5. HSK gelişen hastalar ve HSK gelişmeyen hastaların bazal karakteristik özellikleri 14

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada yaklaşık 300-400 milyon kişinin hepatit B virusu (HBV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonu dünya çapında yaygın görülmesi siroz, hepatoselüler kanser (HSK) gibi komplikasyonlarının görülmesi sebebiyle ciddi bir sağlık sorunudur [1]. HSK ile birlikte olan/olmayan HBV ile ilişkili son dönem karaciğer hastalığı yıllık 1 milyonun üstünde ölüme yol açmaktadır [2-5]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kanserden ölüm nedenleri arasında HSK 3. sırada yer almaktadır. Türkiye'de karaciğer ilişkili mortalite ve morbitidenin ana nedeni HBV'dir. Türk populasyonunda yapılan bir epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre Hbs Ag pozitifliği % 4 dür. Ülkemiz HBV sıklığı açısından orta derecede endemik bölgeler arasındadır ve yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [6]. Dünya geneline baktığımızda HSK'li hastaların yaklaşık %50' sinde HBV enfeksiyonu vardır ve çoğu sirozdur [7]. 2013 yılında HBV ile ilişkili son dönem karaciğer hastalığı (HSK olsun /olmasın) Türkiye'deki karaciğer transplant vakalarının yaklaşık % 40-50'sini oluşturmaktadır.

Kronik hepatit B tedavisinde amaç, etkili HBV DNA süpresyonu sağlamak, HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. KHB enfeksiyonunda antiviral tedavi ile karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [8]. Ayrıca viral yükün etkili süpresyonu ile kullanılan antiviral ilaca karşı direnç gelişme olasılığı düşmekte ve son dönem karaciğer hastalığına bağlı olarak yapılan karaciğer nakil sayısı da dramatik olarak gerilemektedir. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleotid analogları kullanılmakta olup, nükleotid analogları içerisinde, tenofovir (TDF) ve entecavir (ETV), güçlü viral süpresif etkileri ve düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir [9]. KHB li hastalarda morbitide ve mortalite, HSK veya son dönem karaciğer hastalığı oluşumu ve persiste viral replikasyon ile ilişkilidir. Anti viral tedavi viral supresyon, hasta progresyonunu engelleme, hepatik dekompansazyonun azalması, HSK oluşumunun azalması gibi klinik yararlar sağlar. ETV ve TDF minimal veya hiç olmayan direnç ile HBV polimeraz/reverse transkiptazın potent inhibitörüdür. Birkaç araştırıcı lamivudin (LAM) ile uzun dönem HBV süpresyonu HSK gelişim riskini kalıcı olarak

düşürdüğünü bildirmişlerdir [4, 10, 11]. Ancak HSK gelişim riskini düşüren potent antiviraller ile ilgili datalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, klinik pratikte HBV enfeksiyonuna bağlı sirotik hastalarda uzun dönem lamivudin (LAM), entecavir (ETV) ve tenofovir (TDF) kullanımının hastalık seyrine olan etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Hepatit B

Hepatit B virusu, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı, 40-42 nm büyüklüğünde bir DNA virüsüdür.3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virüsleri içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür. Viral genom, zinciri tamamlanmış kodlayan bir negatif zincir ve kodlamayan eksik bir pozitif zincirden oluşan kısmi çift zincirli bir yapıdadır. HBV ters transkripsiyon yöntemiyle RNA aracılı bir replikasyon sistemine sahiptir. Genom , birbiriyle çakışan 4 açık okuma çerçevesine (ORF) sahiptir ve bu okuma bölgelerinden viral kor proteini (HbcAg), yüzey proteini (HbsAg), ters transkriptaz (RT) ve hepatit B X antijeni (HbXAg) kodlanır.

KHB 6 aydan uzun süreli hepatit B yüzey antijeni pozitifliğinin sürmesi olarak tanımlanmaktadır [12]. Kronik enfeksiyon gelişme riski yaşla ters orantılı olup, enfeksiyonu perinatal dönemde kazanan bebeklerde en yüksek (%90) orandadır. 1-5 yaş arasındaki çocukların %25-90' ında kronik enfeksiyon gelişirken, bu oran büyük çocuk ve erişkinlerde %5-10 arasındadır. Hepatit B taşıyıcıları; siroz, hepatik dekompanzasyon ve HSK gelişimi açısından artmış riske sahiptir [7].

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV enfeksiyonundan etkilendiği, yaklaşık 300-400 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin % 5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların yaklaşık dörtte birinde siroza ve HSK'e ilerleme olmaktadır. Bu hastalardan da yılda yaklaşık 1 milyon kişi hepatit B virüsüne bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Hastalığın doğal seyri ve spekturumu farklılık ve değişkenlikler gösterir. Düşük viremik aktivite gösteren durumdan ilerleyici kronik aktif hepatit, siroz ve HSK'e kadar geniş bir klinik spektrum söz konusudur [13, 14].

Ülkemizde hepatit sıklığının belirlenmesi amacıyla 2009 yılında başlatılan, 18 yaşın üzerindeki 5471 kişinin değerlendirildiği TÜRK HEP çalışmasında, hepatit B taşıyıcılığı % 4 saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği % 3.2, antiHBs pozitifliği % 32.3, erkeklerde HBsAg pozitifliği % 4.8, antiHBs pozitifliği % 31.7 bulunmuştur [6].

HBV; perinatal, cinsel temas, perkütan yol, açık yara ve yakın kişisel temas ile bulaşır. HBV enfeksiyonunun kronikleşme ihtimalini artıran risk faktörleri arasında cinsiyet ve hepatit B ile karşılaşma yaşı rol oynamaktadır [15]. HBV ile akut karşılaşma sonrası kişide kronik HBV enfeksiyonu gelişme riski; HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklerde %90 iken, 5 yaşın altındaki çocuklarda % 25-30 ve erişkinlerde %5'ten düşüktür. Ayrıca, immun sistemi baskılanmış kişilerde akut enfeksiyon sonrası kronik HBV enfeksiyonu gelişme ihtimali daha yüksektir [7].

2.1.2 Tanı ve klinik seyir

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar, akut hepatit tablosundan farklı olarak asemptomatik klinik sergilerler. Özgül olmayan halsizlik, yorgunluk ve sağ üst kadran ağrısı gibi semptomlar bulunabilir. Akut alevlenme durumunda, sarılık, idrar renginde koyulaşma ve karaciğer yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir. Fizik muayenede patolojik bulgu çoğunlukla bulunmaz. Hastalık ilerledikçe kompanse siroz gelişir. Bu dönemde hastada halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilir. İshal veya konstipasyon sık görülen yakınmalardandır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik ve hazımsızlık gibi GİS bulguları eşlik edebilir.

Karaciğer hastalığında; assit, varis kanaması, sarılık veya ensefalopati gelişmesine dekompanzasyon denilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin belirtisi olarak kabul edilmektedir. Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir. Genellikle ilk gelişen dekompanzasyon bulgusu assittir. Assite bağlı karın şişliği, nefes darlığı ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Assit enfeksiyonuna bağlı olarak karın ağrısı gelişebilir.

Bu hastaların fizik muayenelerinde; kompanse sirozlu hastalarda anemiye bağlı cilt rengi soluk olabilir. Sarılık bulunması hastalığın dekompanse olduğunu gösterir.

Periferik vazodilatasyon nedeniyle cilt sıcaklığı artmış olabilir. Genişlemiş cilt damarlarına bağlı örümceğe benzemesi nedeniyle spider anjiomlar görülebilir. Karın duvarında vasküler kollateraller (kaput medusa) görülebilir.

Karaciğer büyüklüğü değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle fibroza bağlı olarak küçülmüştür. Portal HT'nun gelişimini takiben splenomegali sık rastlanan bir fizik muayene bulgusudur. Erkek hastalarda jinekomasti, hipogonadizm ve impotans, kadınlarda gonadal yetmezlik ve buna bağlı oligomenore, amenore ve infertilite görülebilir.

Tüm vücut kaslarında atrofik değişiklikler olabilir. Palmar eritem ve tenar/hipotenar bölgelerde ve bitemporal kas bölgelerinde kas atrofileri sirozlu hastalarda sık görülen bulgulardandır. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati diğer el bulgularındandır. Ensefalopati gelişen hastalarda ellerde flepping tremor denilen titreme görülebilir. Hepatik ensefalopatideki hastalarda kendilerine özgü fetor hepaticus denilen ağız kokusu vardır [16].

Hafif orta transaminaz yüksekliği en dikkate değer bulgudur. İnaktif taşıyıcılarda ve immün tolerans döneminde transaminaz değerleri normal sınırlardadır. Hastalar sirotik faza ilerledikçe AST/ALT oranında artma görülebilir. Anemi (folik asit eksikliği, hipersplenizm, hemoliz ve kronik kan kaybı) trombositopeni (hipersplenizm, trombopoetin eksikliği, anti-trombosit antikorları) ve lökopeni sık rastlanılan hematolojik bozukluklardandır.

Hipoalbuminemi, protrombin zamanında ve INR değerinde artma, direkt bilirubin hakimiyetinde hiperbilirubinemi görülebilir. Hastalarda böbrek yetmezliği, üre-kreatinin değerlerinde artma,sodyum değerlerinde düşme gelişebilir.

HBV ile infekte hasta akut infeksiyonu takiben iyileşmemiş ise kronikleşmenin doğal seyrinde birkaç devre izlenir.

1. İmmüntolerans Faz
2. İmmünreaktif Faz (İmmünklirens Faz)
3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı
4. HBeAg Negatif Faz

1. İmmüntolerans Faz

Organizmanın HBV virüsü ile karşılaşmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönemdir [17, 18]. HBV perinatal veya yeni doğan dönemimde alınmışsa bu faz daha uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık daha yüksek ve serokonversiyon daha geçtir. HBV çocukluk döneminde alınmış ise bu faz daha kısa (15-20 yıl) serokonversiyon puberte civarındadır. HBV erişkin döneminde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir. Hepatosit hasarı yoktur, kanda HBV DNA yüksektir ve karaciğerde hasar ya hiç yoktur yada çok azdır.

2. İmmünklirens Faz

Nasıl ve neden başladığı bilinmeyen immünklirens döneminde immün sistem aktive olur ve HBV ile enfekte hepatosite karşı bir reaksiyon başlar [19]. İmmünklerensin başlanması yenidoğanda 10-30 yıl, çocuklarda 15-20 yıl, erişkinlerde 1-4 ay sonra görülebilir. İmmünklirenste, genellikle ani hepatosit lizisine bağlı ALT yüksekliği şeklinde bir alevlenme görülür. Bu alevlenme tek bir sefer olabilir veya dalgalanmalar şeklinde seyredebilir. Aynı şekilde HBV DNA 'da artma ve dalgalanmalar izlenir [20].

3. İnaktif Taşıyıcılık Fazı

İmmün temizlenme döneminin sonunda enfekte hücre kitlesinin azalması, virüsün replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu inaktif taşıyıcılık dönemi başlar. Eğer immün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile olsalar hastalar siroz olarak karşımıza gelebilirler [21].

4. HBeAg-negatif faz

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti yineler. Bu hastalarda mutant HBV'üne bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir [22]. Bu reaktivasyon spontan veya immünsupresif tedavi sonucu olabilir. Bu evre HBe Ag'nin yokluğu, anti-HBe antikorunun varlığı, tespit edilebilir HBV DNA düzeyleri, yükselmiş ALT seviyeleri

ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları ile karakterizedir [23].

2.1.3 Tedavi

Hepatit B hastalarının tedavisinde amaçlanan progresif karaciğer hastalığının önüne geçmek, başkalarına bulaşmasının engellemek, siroz ve HSK gibi uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları engellemektir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir?

1-Siroz olmayan hastalarda kime tedavi verilmeli;

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
    a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,
    b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi).

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ;Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir[3, 24-26]. ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır [24].

2- Siroz olan hastalarda tedavi;

Dekompanze veya kompanze sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya evresi 5-6 olanlar) hastalarda ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur [3, 24, 26].

Kronik hepatit B tedavisinde sonlanım noktaları

Tedavide virolojik supresyon sağlamalıdır. Böylece biyokimyasal remisyon, histolojik düzelme ve komplikasyonlardan korumaya neden olmalıdır. İdeal sonlanım noktası, HBsAg kaybıdır ve Anti-Hbs oluşmasıdır, ancak günümüzdeki ajanlarla nadir elde edilebilir. Daha gerçekçi sonlanım noktası, virolojik remisyonun sağlanması ve sağlanmış remisyonun sürdürülebilmesidir [27].

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

1) İnterferon α:

İnterferonlar; antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkili doğal sitokinlerdir. Tedavi öncesinde ALT'nin yüksek olması ve HBV DNA düzeyinin düşük olması en önemli yanıt belirteçleri olarak görülmüştür. Ayrıca HBV genotipi ve HBeAg pozitifliği de tedaviye yanıtta önemli görünmektedir. Gribe benzer semptomlar, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, psikiyatrik bozukluklar ve otoimmün hastalık alevlenme riskleri bulunmaktadır. Özellikle sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve dekompanzasyona neden olabilir.

2) Lamivudin:

2'-3' dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir sitozin analoğu olup, DNA zincir sentezini bloke ederek HBV replikasyonunu durdurur. HBeAg (+) naive hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrasında, HBeAg serokonversiyonunun yaklaşık %16-18 civarında olduğu gösterilmiştir [28-30].

Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın seyrini ve nakile gidişi yavaşlattığı, HCC gelişiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir [10, 31].

HBeAg (-) hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrası viral DNA süpresyonu; %60-70 arasında gösterilmiştir, ancak tedavi kesimi sonrasında %90 relaps görülmektedir [32, 33].

Lamivudine kullanımında, 1 yıl içinde mutasyon gelişimi yaklaşık %20'dir ve bu oranın 4-5 yılın sonunda %70-80'lere kadar çıktığı gösterilmiştir [34].

3) Entekavir:

2-deoksiguanozin'in karbosiklik analoğu olan nükleozid grubu genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviral ilaçtır. HBV replikasyonunu HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı üzerinden inhibe etmektedir [35].

HBeAg (-) hastalarda, 48 hafta 0.5 mg entecavir kullanımı sonucunda; histolojik yanıt % 70, virolojik yanıt %90 ve biyokimyasal yanıt % 78 saptanmıştır [36].

HBeAg(+) hastalarda,48 hafta 0.5 mg entekavir kullanımı sonucunda histolojik yanıt %72, DNA negatifleşmesi %67 ve biyokimyasal yanıt %68, HBeAg serokonversiyonu %21 bulunmuştur [37].

4) Telbivudin:

Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analoğu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır [38].

HBeAg (+) hastalarda 600 mg/gün 1 yıllık tedavi sonrasında; HBV DNA negatifleşmesi %60, ALT normalizasyonu %77, HBeAg kaybı %26 olarak saptanmıştır [38, 39].

HBeAg (-) hastalarda 600 mg/gün/1 yıl kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %88, ALT normalizasyonu %74 bulunmuştur [38, 39].

5) Tenofovir:

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analoğudur. Ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilmesi, daha güçlü bir antiviral olarak kullanımına imkan sağlamıştır [40].

HBeAg(+) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi % 76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 saptanmıştır [41].

HBeAg(-) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu % 76, histolojik yanıt % 72 bulunmuştur ve hiçbir hastada HBsAg kaybı gözlenmemiştir [41].

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma retro/prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'nde takip edilen Ocak 2005 ile Ocak 2014 yılları arasında ayaktan başvuran 120 KHB'ye bağlı karaciğer sirozlu hasta alınmıştır. Hastaların kronik hepatit B tanısı; bazal biyokimya, serolojik ve patolojik olarak konmuştur. Siroz klinik olarak tanımlanmıştır. (Trombositopeni, artmış protrombin zamanı, splenomegali ve dekompansazyon bulguları). 120 hastadan 54 hasta günlük 245 mg TDF, 35 hasta günlük 0.5 mg ETV, 31 hasta günlük 100 mg LAM ile tedavi edilmiştir. Bütün hastalar en az 6 ayda bir takip edilmiştir. Datalar ayaktan başvuran hastaların poliklinik kontrollerinden toplanmıştır. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onay almıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1) 18 yaşından büyük hastalar

2) Kronik hepatit B veya Hepatit B'ye bağlı Karaciğer Sirozlu,

3) KHB haricinde kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek hastalıkların bulunmaması

4) 6 aydan uzun süredir tenofovir, entekavir ve lamivudin tedavisi alan hastalar

Method:HBV DNA seviyeleri Roche COBAS Taqman assay kullanılarak ölçülmüştür. HBV DNA değeri; < 20 IU/ml negatif olarak değerlendirilmiştir. HbsAg HbE Ag kaybolması, serokonversiyon ve ilaç reaksiyonu monitörize edilmiştir.

Güvenlik: Güvenlik ve tolerabilite analizi yapılmıştır. Yan etki ciddi yan etki laboratuvar anormallikleri yan etkiye bağlı ilaca devam edememe ve ölüm değerlendirilmiştir. Serum kreatinin seviyesi (serum kreatinin bazale göre 0.5 mg/dl artışı) değerlendirilmiştir.

Tanımlamalar: Birincil sonlanım noktası anti-viral tedavi altında viral baskılanma (HBV DNA < 20 IU/ml), ikincil sonlanım noktası olarak da antiviral tedavi altında hastalık seyrinde gelişecek dekompansazyon bulguları (assit, varis kanaması, ensefalopati, hepatosellüler kanser gelişimi) alındı.

Takip: Hastalar poliklinikte 3 ‘er aylık aralıklarla takip edilmiştir. Her kontrolde fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve viral testler kontrol edilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı ciddiyeti CHİLD ve MELD skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Her 6-12 ayda bir radyolojik inceleme ve AFP ölçümü ile HSK gelişimi açısından araştırmalar yapılmıştır. Eğer gerekirse dinamik karaciğer Bigisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme kullanılmıştır. Olası anti viral yan etkileri belirlenmiştir.

İstatiksel Analizler: Ortalama, standart sapma, ortanca ve yüzde kullanılan istatiksel tanımlamalardır. İki grup arasındaki karşılaştırma normal olmayan dağılmış değişmeler kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sayılabilir değişkenler Chi-Square testi ile değerlendirilmiştir. Longutitinal ölçümü ikili değişkenler; sonuç değişkenleri için iki terimli olası dağılım ve logit link fonksiyon kullanan genellenmiş lineer modeller tarafından model kabul edilmiştir. Bu yolla hem prediktif faktörler hemde tedavi grupları arasındaki farklılık analiz edilmiştir.

Kümülatif survive tahmini Kaplan –Meirer algoritmi kullanılarak hesaplanmıştır ve gruplar arası karşılaştırma Log-rank test ile değerlendirilmiştir. Sonuç değişkenlerinin bağımsız risk faktörlerini tanımlamak için çok sayıda lojistik regresyon analizi kullanılmış ve düzeltilmiş Odd oranı %95 güvenilirlik aralığında hesaplanmıştır. P değeri 0.05 den küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Toplam 120 siroz (ortanca yaş: 57 yıl, erkek/kadın: 96/24) hastası çalışmaya alındı. Ortanca takip süresi 50.1 ay. Ortanca başlangıç serum ALT ve HBV-DNA değerleri sırasıyla 43.5 U/L ve 6.04 log 10 IU/ml idi. Hastaların %18'i HBeAg pozitif idi. Tanı anında ortanca MELD skoru 8 idi, hastaların %14'ünde assit bulunmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu (%80) Child A idi. (Tablo1)

Tablo1. Bazal Karakteristik Özellikler

	Toplam (120)	Tenofovir (54)	Entecavir (35)	Lamivudin (31)
Yaş	55.9±10.38 (57)	54.8+11.01 (58)	55.9±9.21 (57)	58.06±10.5 (56)
Cinsiyet (E/K)	96/24	47/7	25/10	24/7
Bazal ALT (U/L)	67.15±71.04 (43.5)	74.03±55.15 (56)	75.6±102.84 (40)	45.64±44.87 (36)
Bazal HBV-DNA Log 10 IU/ml	7.68±8.12 (6.04)	7.78±8.22 (6.27)	7.74±8.06 (6.88)	6.94±7.54 (4.8)
Hbe Ag Pozitifliği	%18.3 (n=22)	%18.5 (n=10)	%22.8 (n=8)	%12.9 (n=4)
Bazal Total Bilirübin(mg/dl)	1.48±1.80 (1.18)	1.40±1.03 (1.2)	1.19±0.78 (1.04)	1.95±3.16 (1.2)
Bazal GGT (U/L)	75.7±96.8 (45)	70.7±73.19 (45)	78.11±133.2 (41)	81.87±86.7 (63)
Bazal albumin (g/dl)	3.75±0,57 (3.8)	3.7±0.57 (3.8)	3.9±0.53 (3.9)	3.69±0,60 (3.8)
Bazal INR	1.12±0.15 (1.1)	1.12±0.14 (1.1)	1.11±0.13 (1.1)	1.15±0.17 (1.1)
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0.85±0.21 (0.82)	0.86±0.18 (0.83)	0.87±0.25 (0.82)	0.84±0.22 (0.8)
Trombosit sayısı X 10^9 /lt	146±67.3 (142)	139±57 (141)	160±75 (158)	142±73 (132)
Tanı anındaki Asit oranı	%14 (n=17)	%9.2 (n=5)	%11 (n=4)	%25.8 (n=8)
Tanı anındaki varis oranı	%40.8 (n=49)	%38.8 (n=21)	%37 (n=13)	%48.3 (n=15)
Tanı anındaki MELD skoru	9.15±2.74 (8)	9.03±2.51 (8)	8.91±2.2 (8)	9.64±3.6 (9)

Takipte LAM, ETV, TDF tedavisi altında HBV DNA negatifleşme oranı sırasıyla, 6. ayda %54, %54, %51, 12. ayda %56, %66, %64, 18. ayda %56, %79, %75, 24. ayda %41 %74, %76 saptandı. (Tablo 2) LAM tedavisi alan hastaların 16'sında takipte LAM direnci gelişti. Kümülatif LAM direnci gelişme oranı 1. yılda %17, 5. yılda %56 saptandı. HBeAg pozitif 8 hastada (%36) e-antijen kaybı oluştu.

Tablo 2. HBV DNA Negatifleşme Oranları

	LAM	ETV	TDF
6. AY	%54	%54	%51
12. AY	%56	%66	%64
18.AY	%56	%79	%75
24. AY	%41	%74	%76

Takipte LAM, ETV, TDF tedavisi altında ALT normalleşme oranları sırasıyla, 6. ayda %75, %86, %76, 12. ayda %82, %86, %89, 18. ayda %91, %89, %93, 24. ayda %88 %91, %91 saptandı. (Tablo 3)

Tablo 3. ALT Normalleşme Oranları

	LAM	ETV	TDF
6. AY	%75	%86	%76
12. AY	%82	%86	%89
18.AY	%91	%89	%93
24. AY	%88	%91	%91

Antiviral tedavi altında toplam 15 hasta (%13) dekompanse oldu. 10 hastada (%8) HSK (2 LAM, 3 ETV, 5 TDF), 5 hastada dekompanzasyon (1 assit, 2 varis kanaması 2 ensefalopati gelişti) gelişti. Kümülatif HSK gelişme oranı 1. yılda % 4 yılda 5. yılda % 9 saptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. Kümülatif HSK kanser gelişim oranları

1. yıl	%4
2. yıl	%8.8
3. yıl	%9
4. yıl	%9
5. yıl	%9

Tedavinin 1. yılında 5, 2. yılında 4, 3. yılında ise 1 hastada HSK gelişimi izlendi. HSK gelişen hastalar daha ileri yaşlı ve erkek ağırlıklıydı (p=0.05). HSK gelişen hastalar ile HSK gelişmeyen hastaların bazal karakteristik özelliklerini karşılaştırdığımızda HSK gelişen hastaların bazal albümin ve trombosit değerleri daha düşük (p=0.01), bazal total bilirübin değeri ise daha yüksek izlenmiştir (p=0.02). (Tablo 5)

Tablo 5. HSK gelişen hastalar ve HSK gelişmeyen hastaların bazal karakteristik özellikleri

	HSK gelişen hastalar (n=10)	HSK gelişmeyen hastalar (n=94)
TDF/ETV/LAM	5/3/2	39/28/27
Cinsiyet (E/K)	10/0	72/22
Yaş	62.1±8.9 (60.5)	55.6±10.11 (56.5)
Bazal ALT (U/L)	59.6±50 (36.5)	67.5±76.07 (44)
Bazal Total Bilirübin (mg/dl)	1.99±0.94 (1.95)	1.44±1.98 (1.07)
Hbe Ag pozitifliği	%10 (n=1)	%18 (n=17)
Bazal GGT (U/L)	71.4±45.3 (58)	71.21±78.2 (43.5)
Bazal Albümin (gr/dl)	3.3±0.58 (3.2)	3.8±0.57 (3.9)
Bazal INR	1.16±0.09 (1.15)	1.12±0.16 (1.1)
Bazal kreatinin (mg/dl)	0.85±0.13 (0.84)	0.85±0.22 (0.81)
Bazal trombosit sayısı $X10^9$ /lt	100±40 (88)	155±68 (153)

Dekompanse olan 5 hastadaki dekompansazyon bulguları tedavinin 1. ve 2. yıllarında gelişmiştir.5 hastadan 2 tanesinde (1 LAM,1 ETV) varis kanaması, 2 tanesinde (LAM) hepatik ensefalopati, 1 tanesinde (TDF) assit gelişimi olmuştur. Dekompanse olan toplam 15 hastanın 5'inde saptanabilir HBV DNA düzeyi mevcuttu. HSK gelişen hastaların 3'üne karaciğer nakli, 3'üne radyofrekans ablasyon, 1 hastaya transarteryel kemoembolizasyon tedavisi, 1 hastaya Y-90 mikroküre ve sorafenib tedavisi, geri kalan 2 hastaya semptomatik tedavi uygulandı. LAM tedavisi alan 3 hasta takipte eksitus oldu (2 hasta tedavinin 2. yılında, 1 hasta ise tedavinin 5. yılında).

Her 3 tedavide çok iyi tolere edilmiştir. Hiç bir hastanın yan etkiye bağlı olarak antiviral tedavileri kesilmedi. Serum kreatinin değerleri tedavi boyunca stabil seyretti. Başlangıç ortanca serum kreatinin düzeyi 0.82 mg/dl, takipte 0.82 mg/dl saptandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KHB'ye bağlı karaciğer sirozu gelişen hastalarda uzun süreli TDF, ETV ve LAM tedavilerinin hastalık seyri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Antiviral etkinlik açısından ETV ve TDF arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Viral ve biyokimyasal cevaplar iki tedavi grubunda da benzerdir. KHB tedavisinin amacı viral süpresyonu sağlamak, hepatik dekompansazyonu ve HSK gelişimini engellemektir [10]. Daha önce yapılan çalışmalar göstermiştir ki, son dönem karaciğer hastalığı ve HSK progresyon riski HBV viral yükü ile güçlü korelasyon göstermiştir [8, 42-45]. Dahası anti viral tedavi ile HBV viral supresyonu klinik sonuçları iyileştirmektedir ve hastalık progresyon insidansını düşürebilmektedir [10, 42,44,46]. Marcellin ve arkadaşlarının TDF ile uzun dönem HBV viral supresyonu klinik sonuçları iyileştirmiş ve siroz regresyonuna neden olmuştur [47]. Zoutendijk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB'ye bağlı siroz hastalarında ETV ile viral supresyonun klinik olay gelişimini azalttığı gösterilmiştir [48]. Iloeje ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siroz ve HSK gelişimini belirleyen en önemli bağımsız faktörünün viral yük olduğu bulunmuştur [49]. Bu nedenlerden dolayı kronik HBV'li hasta yönetiminde ciddi sonuçlar gelişebilecek olguları belirlemek ve bu gruba etkin ve zamanında tedaviyi sağlamak önemlidir.

Anti- viral tedavi etkinliğinde nihai amaç HbsAg negatifleşmesi ve Anti –Hbs oluşumudur [7, 43]. Hbs Ag seroklirensi siroz ve HCC riskini azaltmak kadar uzun süreli viral supresyon, hastalık progresyonunu azaltma ve progresyonu iyileştirmeyi öngörmektedir [42, 50-53]. Bununla birlikte bu sonucun elde edilmesi mevcut antivirallerle sık değildir. Günümüzde, hastanın yaşam kalitesinin iyileşmesi, fibrozun azaltılması, ilerlemenin durdurulması, komplikasyonların önlenmesi mevcut ilaçlarla elde edilebilecek daha gerçekçi hedeflerdir. Kompanse sirozu olan hastalarda HSK ve dekompanse siroz gelişmesinin engellenmesi için hayat boyu tedavi önerilir. Dekompanse sirozlu hastalarda ise tedavinin kesilmemesi önerilmektedir.

Bu çalışmada karaciğer hastalıkları izlem polikliniğimizde takipli 120 tane KHB'ye bağlı karaciğer sirozlu hastanın antiviral tedavi altındaki hastalık durumu, HSK gelişimi, ölüm ve dekompansazyon durumu değerlendirilmiştir. Zhang ve

arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde KHB hastalarının nükleotid analogları ile tedavi edilmesiyle hastalarda KHB'ye bağlı gelişen ölüm, HSK gelişimi ve dekompansazyon gibi uzun dönem komplikasyonların engellendiği veya geciktirildiği gösterilmiştir [54]. Bizim çalışmamızdaki uzun dönem komplikasyonları değerlendirdiğimizde hastaların 10'unda HSK gelişimi (%8), 5 hastada (%4) dekompansazyon gelişimi görülmüş, 3 hasta (% 2.5) exitus olmuştur. Exitus olan hastaların hepsi LAM kullanan hastalardı. 2 hasta tedavinin 2. yılında, 1 hasta ise tedavinin 5. yılında exitus olmuştur.

Sirotik hastalarda asit, hepatik ensefalopati, sarılık ve varis kanaması dekompansasyon bulgusudur [55]. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kompanse sirozlu hastalarının yıllık dekompanse olma olasılığı % 2-5 arasında görülmüştür [56]. Bilindiği gibi MELD skoru kısa dönem mortalite Child skoru ise uzun dönem mortaliteyi öngörmektedir [57]. Çalışmamızda hastaların bazal ve yıllık MELD skorları ve Child skorları hesaplanmış olup Child skorlarındaki artışa bakılarak hastaların dekompansazyon durumları değerlendirilmiştir. Toplam 5 hasta (% 4) dekompanse olmuştur. 5 hastada da Child skorunda A'dan B' ye yükseliş izlenmiştir. 5 hastanın 4'ü antiviral tedavinin 1. yılında,1 hasta antiviral tedavinin 2. yılında dekompanse olup;2 hastada (1 LAM, 1 ETV) varis kanaması, 2 hastada (2 LAM) hepatik ensefalopati, 1 hastada (1 TDF) assit izlenmiştir. 5 hastanın 1'inde tanı esnasında saptanabilir HBV DNA düzeyi mevcuttu.

Fattovich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen kompanse siroz hastalarında 5 yıllık sağ kalım % 84 iken, dekompanse siroz hastalarında 5 yıllık sağ kalım %14-35 olarak bulunmuş. Aynı çalışmada HBV-DNA' sı pozitif hastalarla HBV-DNA'sı ve HbeAg negatif hastalar karşılaştırılmış ve HBV-DNA'sı pozitif olan grupta 4 kat daha fazla dekompansazyon izlenmiş [58]. Bu veriler göstermektedir ki, viral replikasyon hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktördür. Fakat bizim çalışmamızda HSK gelişen ve dekompanse olan hastaları değerlendirdiğimizde toplam 15 hastanın (10 HSK, 5 dekompanse) 5 'inde (4 HSK,1 dekompanse) saptanabilir HBV-DNA saptanmıştır.

LAM tedavisi alan 31 hastanın 16'sında takipte LAM direnci gelişmiştir. Kümülatif LAM direnç oranı 1. yılda %17, 5. yılda %56 saptandı. Lung Lai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LAM direnci 1. yılda % 20 iken, 5. yılda %70-

80‘lere kadar çıktığı görülmüştür [59]. LAM direnci gelişmesi tedavi esnasında istenmeyen olayların gelişmesine, hastalığının kliniğinin tedavi öncesi döneme geri dönmesine hatta daha da kötüleşmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişiminin erken saptanması için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir [60, 61].

HSK görülme oranı yeni tedavi olanakları ile özellikle sirozlu hastalarda yükselen yaş ortalaması sonucu artmaktadır [62]. HSK gelişen hastaları değerlendirdiğimizde 10 hastanın hepsi erkekti. Hastaların ortanca yaşı 60.5 olup HSK gelişmeyen hastalara göre daha yaşlı olduğu izlendi. Çalışmamızda kümülatif HSK gelişimi 1.yılda %4, 5.yılda %9 saptanmıştır. Chien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HCC gelişen hastalarda tedavi öncesi bazal ALT seviyesinin yüksek olması risk faktörü olarak değerlendirilmiş [45]. Bizim çalışmamızda HCC hastalarının bazal median ALT değeri 36.5 U/L iken HCC gelişmeyen hastalarda bazal median ALT değeri 44 U/L olup daha yüksek izlenmiş fakat istatiksiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.383). Aynı çalışmada HBV DNA seviyesi >10.000 kopya/ml olan hastalarda HSK gelişimi arttığı gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda 10 tane HSK gelişen hastanın 6 tanesinde tanı anında HBV DNA supresyonu olmasına rağmen HSK gelişimi görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda HCC gelişen hastalarda bazal ortanca trombosit ve albümin değerleri düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.01). Takip süresi içerisinde exitus olan hasta olmamıştır.

Hepatosellüler kanserde hastaların gerçekten küratif tedaviler alabilmesi için erken evrede yakalanması gerekmektedir. Çok erken evre 2 cm’den küçük tümörler, erken evre içinde tek tümör <5 cm veya 3 tümör ve her biri <3 cm ‘den küçük tümörler, damar invazyonunun ve metaztazın olmadığı durum kabul edilmektedir [63]. Ancak bu şekildeki erken evre tümörler gelişmiş ülkelerde dahi %30-60 olguyu kapsamaktadır. Bizim çalışmamızda HSK gelişen hastaların 3’üne karaciğer nakli, 3’üne radyofrekans ablasyon, 1 hastaya transarteryel kemoembolizasyon tedavisi, 1 hastaya Y-90 mikroküre ve sorafenib tedavisi, geri kalan 2 hastaya semptomatik tedavi uygulanmıştır.

Sonuç olarak kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı sirotik hastalarda potent etkili oral antiviral ajanların uzun süreli kullanımı etkin ve güvenilirdir. Tedaviye

erken başlanılması karaciğer fonksiyonlarını düzeltmede ve yaşam süresini uzatmada daha etkilidir. Etkinlik ve direnç gelişimi düşünüldüğünde HBV ‘ye bağlı karaciğer sirozunda ETV ve TDF ilk kullanılacak antiviraller olmalıdır. Bu ajanlar genellikle iyi tolere edilir ve önemli yan etkileri yoktur. Antiviral tedavi altında sirotik hastalarda dekompanzasyon ve HSK gelişimi halen mevcuttur.

6. ÖZET

Hepatit B Enfeksiyonuna Bağlı Sirotik Hastalarda Uzun Süreli Oral Antiviral Ajan Kullanımının Hastalık Seyrine Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, klinik pratikte hepatit B virus (HBV) enfeksiyonuna bağlı sirotik hastalarda uzun dönem lamivudin (LAM), entecavir (ETV) ve tenofovir (TDF) kullanımının hastalık seyrine olan etkisini değerlendirmektir.
Method: Bu çalışma tek merkezli retro/prospektif bir çalışmadır. Toplam 120 siroz (ortanca yaş: 57 yıl, erkek/kadın: 96/24) hastası çalışmaya alındı. Birincil sonlanım olarak antiviral tedavi altında viral baskılanma (HBV DNA < 20 IU/ml), ikincil olarak da antiviral tedavi altında hastalık seyrinde gelişecek dekompansazyon bulguları (assit, varis kanaması, ensefalopati, hepatosellüler kanser [HSK] gelişimi) alındı.
Sonuç: Çalışmaya alınan 120 hastanın 31'i LAM, 35'i ETV ve 54'ü TDF almaktaydı. Ortanca takip süresi 50.1 ay. Ortanca başlangıç serum ALT ve HBV-DNA değerleri sırasıyla 43.5 U/L ve 6.04 log 10 IU/ml idi. Hastaların %18'i HBeAg pozitif idi. Tanı anında ortanca MELD skoru 8 idi, hastaların %14'ünde assit bulunmaktaydı.
Takipte LAM, ETV, TDF tedavisi altında HBV DNA negatifleşme oranı sırasıyla, 6. ayda %54, %54, %51, 12. ayda %56, %66, %64, 18. ayda %56, %79, %75, 24. ayda %41 %74, %76 saptandı. LAM tedavisi alan hastaların 16'sında takipte LAM direnci gelişti. Kümülatif LAM direnci gelişme oranı 1. yılda %17, 5. yılda %56 saptandı. HBeAg pozitif 8 hastada (%36) e-antijen kaybı oluştu.
Antiviral tedavi altında toplam 15 hasta (%13) dekompanse oldu. 10 hastada (%8) HSK (2 LAM, 3 ETV, 5 TDF), 5 hastada dekompanzasyon (1 assit, 2 varis kanaması 2 ensefalopati gelişti) gelişti. Kümülatif HSK gelişme oranı 1. yılda %4 yılda 5. yılda %9 saptandı. HSK gelişen hastalar daha ileri yaşlı ve erkek ağırlıklıydı. Dekompanse olan 15 hastanın 5'inde saptanabilir HBV DNA düzeyi mevcuttu. HSK gelişen hastaların 3'üne karaciğer nakli, 3'üne radyofrekans ablasyon, 1 hastaya transarteryel kemoembolizasyon tedavisi, 1 hastaya Y-90 mikroküre ve sorafenib tedavisi, geri kalan 2 hastaya semptomatik tedavi uygulandı. Serum kreatinin değerleri tedavi boyunca stabil seyretti. Başlangıç ortanca serum kreatinin düzeyi 0.82 mg/dl, takipte 0.82 mg/dl saptandı. LAM tedavisi alan 3 hasta takipte eksitus oldu (2 hasta tedavinin 2. yılında, 1 hasta ise tedavinin 5. yılında).
Tartışma: Kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı sirotik hastalarda potent etkili oral antiviral ajanların uzun süreli kullanımı etkin ve güvenilirdir. Antiviral tedavi altında sirotik hastalarda dekompanzasyon ve HSK gelişimi halen mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Tenofovir disoproxil fumarat, entecavir, lamivudin, kronik hepatit B, hepatoselüler kanser

7. SUMMARY

Long-term using of oral antiviral agent efficacy of disease progression in the patient of cirrhotic depend on hepatitis B infection

Background and aims: The purpose of the present trial to determine the long-term efficacy of entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and lamivudine (LAM) on the natural course of disease in chronic hepatitis B patients (CHB) with cirrohosis in clinical practise.

Methods: This single-center trial is retro/prospective study. A total of 120 CHB patients with cirrohosis were enrollered into the study. (Median age:57 year, M/F: 96/24). The primary outcome measure was viral suppression as defined by serum HBV DNA level <20 IU/mL. A secondary outcome measure was decompancation finding (ascites,variceal bleeding,encephalopaty,hepatocelluler carsinom) will be developed in the course of disease under anti-viral treatment.

Result: 31 patients were taking LAM, 35 patients were taking ETV and 54 patients were taking TDF in the 120 patients. Median follow-up period 50.1 mounts. Median onset serum ALT and HBV-DNA value 43.5 U/L and 6.04 log 10 IU/ml respectively.% 18 of patients were HbeAg positive. Median MELD score was 8 at the time of diagnosis.There was ascites in the % 14 of patients .

At the follow-up,HBV-DNA negative rate were %54, %54, %51 at the 6. months,%56, %66, %64 at the 12.months,%56 ,%79,% 75 at the 18. months,% 41, % 74, % 76 at the 24. months under the therapy of LAM, ETV and TDF, respectively. At the follow up,in 16 patients with LAM therapy was developed LAM resistance. Cumulatif development of LAM resistance ratio of % 17 at 1. year, % 5.6 at 5. year. E –antigen loss occured in Hbe Ag positive 8 patients (%36) at 2 years.

A total of 15 patients under anti-viral treatment had decompansated.HCC developed in 10 patients (%8), decompansation (ascites occured in 1 patient,variceal bleeding occured in 2 patients and hepatic encephalopathy occured in 2 patients) occured in 5 patients. Cumulatif HCC development rate revealed % 4 at 1. year ,% 9 at 5 years. Patients with HCC were older and by a majority male. Detectable HBV-DNA levels was presented in the 5 of 15 patients with decompanseted. Three of the 10 HCC patients were treated with liver transplantation, 3 with radiofrequency ablation, 1 with transarterial chemoembolization, 1 with Y-90 microcure and sorafenib, 2 with symptomatic treatment. Commence on median serum creatinine level 0.82 mg/dl and 0.86 mg/dl at the end of follow-up. 3 patients was excitus of LAM treatment.

Conclusion: Long –term use of potent oral anti-viral agents is effective and reliable in patients of disease in chronic hepatitis B patients (CHB) with cirrohrosis.Decompansation and development of HCC is curenty available under anti-viral treatment.

Key Words: Tenofovir disoproxil fumarate, entecavir, lamivudine , chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma.

8. KAYNAKLAR

1. Liaw, Y.-F. and C.-M. Chu, Hepatitis B virus infection. The Lancet, 2009. 373(9663): p. 582-592.
2. Lavanchy, D., Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of viral hepatitis, 2004. 11(2): p. 97-107.
3. Liaw, Y.-F., et al., Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatology international, 2012. 6(3): p. 531-561.
4. Lai, C.L. and M.F. Yuen, Prevention of hepatitis B virus–related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. Hepatology, 2013. 57(1): p. 399-408.
5. El-Serag, H.B., Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2012. 142(6): p. 1264-1273. e1.
6. Tözün, N., et al., Türkiye'de Viral Hepatit A, B, C ve D İnfeksiyonlarının Prevalansı ve Risk Faktörleri. Ulusal Hepatoloji Kongresi: p. 1-5.
7. Lok, A.S. and B.J. McMahon, Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009. 50(3): p. 661-662.
8. Iloeje, U.H., et al., Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology, 2006. 130(3): p. 678-686.
9. Yao, F. and R.G. Gish, Treatment of chronic hepatitis B: new antiviral therapies. Current gastroenterology reports, 1999. 1(1): p. 20-26.
10. Liaw, Y.-F., et al., Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. New England Journal of Medicine, 2004. 351(15): p. 1521-1531.
11. Singal, A., et al., Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. 38(2): p. 98-106.
12. Mast, E.E., et al., A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR, 2005. 54(16): p. 1-32.

13. Lai, C.L., et al., Viral hepatitis B. The Lancet, 2003. 362(9401): p. 2089-2094.
14. Gish, R.G. and S. Locarnini, Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. Clinics in liver disease, 2007. 11(4): p. 761-795.
15. Tsay, P.-K., et al., Impact of gender, viral transmission and aging in the prevalence of hepatitis B surface antigen. Chang Gung Med J, 2009. 32(2).
16. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features. Vol. 1. 2010: Elsevier Health Sciences.
17. Chu, C.M., et al., Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. Hepatology, 1985. 5(3): p. 431-434.
18. Chang, M.H., et al., The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. Hepatology, 1995. 22(5): p. 1387-1392.
19. Tsai, S., et al., Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. Journal of Clinical Investigation, 1992. 89(1): p. 87.
20. Tedder, R.S., et al., Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. Journal of medical virology, 2002. 68(4): p. 505-512.
21. Huang, M.A. and A.S. Lok, Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. Clinics in liver disease, 2003. 7(3): p. 521-536.
22. Hadziyannis, S.J., Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. 2007.
23. Hadziyannis, S.J. and D. Vassilopoulos, Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2001. 34(4): p. 617-624.
24. Lok, A.S. and B.J. McMahon, Chronic hepatitis B. Hepatology, 2007. 45(2): p. 507-539.

25. Lindh, M., et al., Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scandinavian journal of infectious diseases, 2008. 40(6-7): p. 436-450.
26. Colle, I., et al., Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. Acta gastro-enterologica Belgica, 2007. 70(4): p. 389.
27. Liver, E.A.F.T.S.O.T., EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology, 2012. 57(1): p. 167-185.
28. Dienstag, J.L., et al., Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. New England Journal of Medicine, 1999. 341(17): p. 1256-1263.
29. Lai, C.-L., et al., A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 1998. 339(2): p. 61-68.
30. Schalm, S., et al., Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut, 2000. 46(4): p. 562-568.
31. Perrillo, R.P., et al., A multicenter United States—Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology, 2001. 33(2): p. 424-432.
32. Santantonio, T., et al., Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. Journal of hepatology, 2000. 32(2): p. 300-306.
33. Hadziyannis, S.J., et al., Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2000. 32(4): p. 847-851.
34. Lok, A.S., et al., Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2003. 125(6): p. 1714-1722.
35. Ono, S.K., et al., The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. Journal of Clinical Investigation, 2001. 107(4): p. 449-455.

36. Lai, C.-L., et al., Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 2006. 354(10): p. 1011-1020.
37. Chang, T.-T., et al., A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 2006. 354(10): p. 1001-1010.
38. Lai, C.-L., et al., Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 2007. 357(25): p. 2576-2588.
39. Liaw, Y.F., et al., 2-Year Globe trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2009. 136(2): p. 486-495.
40. van Bömmel, F., et al., Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. Hepatology, 2002. 36(2): p. 507-508.
41. Marcellin, P., et al., Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 2008. 359(23): p. 2442-2455.
42. Idilman, R., et al., Hepatitis B surface antigen seroconversion is associated with favourable long-term clinical outcomes during lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Journal of viral hepatitis, 2012. 19(3): p. 220-226.
43. Peng, C.-Y., R.-N. Chien, and Y.-F. Liaw, Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. Journal of hepatology, 2012. 57(2): p. 442-450.
44. Chang, T.T., et al., Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. Hepatology, 2010. 51(2): p. 422-430.
45. Chen, C.-J., et al., Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama, 2006. 295(1): p. 65-73.
46. Shim, J.H., et al., Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. Journal of hepatology, 2010. 52(2): p. 176-182.

47. Marcellin, P., et al., Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. The Lancet, 2013. 381(9865): p. 468-475.
48. Zoutendijk, R., et al., Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Gut, 2012: p. gutjnl-2012-302024.
49. Iloeje, U.H., H.I. Yang, and C.J. Chen, Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has Reveal Revealed? Liver International, 2012. 32(9): p. 1333-1341.
50. Kim, G.-A., et al., HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. Gut, 2013: p. gutjnl-2013-305517.
51. Brunetto, M.R., et al., Hepatitis B virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2009. 49(4): p. 1141-1150.
52. Lampertico, P., et al., Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. Hepatology, 2003. 37(4): p. 756-763.
53. Marcellin, P., et al., Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine, 2004. 351(12): p. 1206-1217.
54. Zhang, Q.-Q., et al., Long-term nucleos (t) ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: a meta-analysis. Virol J, 2011. 8(72): p. 1-11.
55. De Jongh, F.E., et al., Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. Gastroenterology-Baltimore Then Phıladelphıa-, 1992. 103: p. 1630-1630.
56. Chen, Y.-C., et al., Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. Hepatology international, 2007. 1(1): p. 267-273.
57. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, Liver cirrhosis. The Lancet, 2008. 371(9615): p. 838-851.

58. Fattovich, G., et al., Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. Hepatology, 1995. 21(1): p. 77-82.
59. Lai, C.-L., et al., Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. Clinical infectious diseases, 2003. 36(6): p. 687-696.
60. Pallier, C., et al., Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. Journal of virology, 2006. 80(2): p. 643-653.
61. Im Chang, U., et al., Evolution of viral load and changes of polymerase and precore/core promoter sequences in lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir therapy. Journal of medical virology, 2007. 79(7): p. 902-910.
62. Mancuso, A., Management of hepatocellular carcinoma: Enlightening the gray zones. World journal of hepatology, 2013. 5(6): p. 302.
63. Liver, EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European journal of cancer (Oxford, England: 1990), 2012. 48(5): p. 599.

9. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik hepatit b enfeksiyonunda antiviral tedavinin hastalık seyrine etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ramazan İdilman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU T.C. AŞLI GİBİDİR 16 Şubat 2015

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:01-04-14**	**Tarih: 13 Ocak 2014**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, **çalışmanın retrospektif dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılmaması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile** araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Toplantıd
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Toplantıd
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Derste
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Rahatsız

*:Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ASLI GİBİDİR

16 Şubat 2015

2