



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**LAMİVUDİNE DİRENÇLİ KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA
ADEFOVİR DİPİVOKSİLİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Tezcan KAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim GÜREL

BURSA 2006

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1 – 20
Gereç ve Yöntem	21 – 24
Bulgular	25 – 31
Tartışma ve Sonuç	32 – 39
Kaynaklar	40 – 49
Teşekkür	50
Özgeçmiş	51

ÖZET

Kronik hepatit B (KHB) virus enfeksiyonu dünyada tahmin edilen prevalansıyla 400 milyondan fazla kişide görülmektedir. KHB'si ve viral replikasyon bulguları olan hastalar ciddi karaciğer hastalığı yönünden yüksek risk altındadırlar. Lamivudin tedavisinin KHB'li hastalarda virolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun dönem lamivudin tedavisiyle ilgili önemli bir sorun hepatit B virusu (HBV) polimerazında mutasyonlara bağlı viral direnç gelişimidir. Lamivudine dirençli HBV gelişmesi, lamivudine klinik ve virolojik cevabı azaltır. Bu nedenle lamivudine dirençli hastalarda alternatif veya ek tedaviler gereklidir. Adefovir dipivoksil lamivudine dirençli KHB'de etkili olduğu gösterilmiş bir nükleotid analogudur. Bu nedenle lamivudine dirençli KHB'li hastalarda genellikle adefovire geçilmesi önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı bizim toplumumuzdaki lamivudine dirençli KHB'li hastalarda adefovir dipivoksilin etkinliğini değerlendirmektir.

Çalışmaya lamivudine dirençli KHB'si olan 47 hasta alındı. Tüm hastalara en az 6 ay süreyle (aralık, 6–24 ay) 10mg/gün adefovir dipivoksil verildi. Başlangıçta ve tedavi boyunca her 3 ayda bir serum HBV-DNA, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ölçüldü. Adefovir dipivoksil ile tedavinin 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarındaki ortalama HBV-DNA, AST, ALT seviyelerinde başlangıçtaki ortalama değerlere göre anlamlı değişiklik saptandı ($p<0,001$). Adefovir dipivoksil alan hastalarda serum HBV-DNA, AST, ALT seviyeleri anlamlı olarak azaldı. Çalışmada adefovir dipivoksil, tedavi süresince genel olarak iyi tolere edildi.

Bu çalışmada, daha önceki çalışmalara benzer şekilde adefovir dipivoksil lamivudine dirençli KHB'li hastalarda anlamlı antiviral ve biyokimyasal etki gösterdi. Lamivudine dirençli KHB'li hastalarda adefovir dipivoksilin uzun dönem etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi için başka çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, adefovir, lamivudin, antiviral direnç.

THE EFFICACY OF ADEFOVIR DIPIVOXIL IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH LAMIVUDINE RESISTANT

SUMMARY

Chronic hepatitis B (CHB) virus infection is common, with an estimated global prevalence of more than 400 million people. Patients with CHB and evidence of ongoing viral replication have a high risk of serious liver disease. Lamivudine has been shown to achieve virological, biochemical, and histological responses in patients with CHB. A major problem with prolonged lamivudine therapy is the increasing rate of viral resistance due to mutations within the hepatitis B virus (HBV) polymerase. Emergence of lamivudine resistant HBV has been associated with a diminished clinical and virologic response to lamivudine. Thus, there is a clear need for alternative or additional therapies against lamivudine resistant HBV. Adefovir dipivoxil is a nucleotide analog that has been shown to have activity against lamivudine resistant HBV. Therefore, a switch to adefovir is usually recommended for patients with lamivudine resistant CHB. The aim of this study was to evaluate the efficacy of adefovir dipivoxil against lamivudine resistant chronic hepatitis B in our patients.

47 patients with lamivudine resistant CHB were enrolled in the study. All patients received adefovir dipivoxil 10 mg once daily for at least 6 months (range, months 6–24). Serum HBV-DNA, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) levels were measured at baseline and every 3 months during the treatment period. There were significant change in mean HBV-DNA, AST, ALT levels following 3,6,12,18,24 months of treatment with adefovir dipivoxil from baseline ($p < 0,001$). Serum HBV-DNA, AST, ALT levels significantly decreased in patients receiving adefovir dipivoxil. Adefovir dipivoxil was generally well tolerated during treatment period in the study.

In this study, as previous studies adefovir dipivoxil showed significant antiviral and biochemical activity in CHB patients with lamivudine resistance. Further studies are needed to examine long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with lamivudine resistant CHB.

Keywords: Hepatitis B, adefovir, lamivudine, antiviral resistance.

GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) karaciğere özgü Hepadnavirus ailesinden Hepatotrop bir DNA virusu olup doğal olarak sadece insanları infekte eder. Bundan dolayı virusun doğadaki kaynağı bu virusla infekte kişilerdir. HBV insanlarda akut ve kronik infeksiyona neden olabilir.

Kronik Hepatit B (KHB)'ye tahmin edilen genel prevalansı ile dünya genelinde 400 milyondan fazla kişide rastlanmaktadır (dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5'i) (1). KHB dünyada tüm kıtalarda görülür, fakat prevalansı farklı coğrafik bölgelerde endemikten (>%8) düşük seviyelere (<%2) kadar değişir. HBV'nin dünya üzerindeki prevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilgili özellikler gösterir (2).

KHB'si ve HBV replikasyon bulguları olan hastaların yüksek oranda ciddi karaciğer hastalığı riski vardır (3). KHB, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimi için kanıtlanmış bir risk faktörüdür (4). HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı ve komplikasyonları nedeniyle dünyada yılda 1 milyona yakın insan ölmektedir. Bu nedenle HBV dünya genelinde bir halk sağlığı problemidir (5,6).

KHB Türkiye'de de halen önemini koruyan ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık %5-6'sı HBV taşıyıcısı ve en az 3 kişiden birisi de HBV infeksiyonu ile karşılaşmıştır. Türkiye'de HBsAg (HBV yüzey antijeni) seroprevalansı %3,9-12,5 arasında olup yaklaşık 3-4 milyon insanın HBV'yi taşıdığı tahmin edilmektedir. Anti-HBs pozitifliği ise %20,6 ile %56,3 arasındadır (7,8).

Türkiye HBsAg taşıyıcılığı bakımından dünyada orta derecede endemik sayılabilecek durumdadır. Burada bulaş daha çok çocukluk çağında olmaktadır ve çocukluk çağında alınan infeksiyonun kronikleşme oranı daha

fazladır. Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni hepatit B virusudur ve kronik hepatitli hastaların %45'inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35'inde etyoloji tek başına HBV'dir (8,9).

Parenteral yolla bulaşan HBV infeksiyonunun, hem akut hem de kronik formlarının klinik belirti ve bulguları son derece değişkendir. Akut hepatit B infeksiyonu subklinik, anikterik hepatit, ikterik hepatit şeklinde olabilir. Kronik hepatit B infeksiyonunda asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit, siroz ve HSK görülebilir. Akut ve kronik formların her ikisinin seyrinde de karaciğer dışı bulgular görülebilir.

Akut hepatit B hastalarının yaklaşık olarak %70'inde subklinik veya anikterik hepatit görülürken %30'unda ikterik hepatit görülür. Fulminan karaciğer yetmezliği seyrek ve hastaların yaklaşık olarak %0,1-0,5'inde görülür (10,11). Alınan bir HBV infeksiyonundan sonra HBsAg, HBeAg (hepatit B e antijeni) ve yüksek titrede HBV-DNA'nın 6 aydan daha uzun süre var olması kronik HBV infeksiyonuna gidişi gösterir (12). Çoğu olgu akut infeksiyonu semptomsuz geçirdiği için KHB'li hastaların ancak %40-50 kadarında akut hepatit öyküsü vardır (13,14).

Akut hepatit B'nin KHB'ye progresyon oranını başlıca infeksiyonun alındığı yaş belirler. Bu oran perinatal kazanılmış infeksiyonda %90 (15), 1-5 yaş arası infeksiyonda %20-50 (16,17) ve erişkin dönemdeki infeksiyonda %5-10 kadardır (18). Diğer taraftan erkek cinsiyet, immun yetmezliği olan hastalar, hemodiyaliz hastaları, homoseksüeller, hemofili hastaları ve Down sendromlu hastalarda kronikleşme oranı daha yüksektir (19,20).

Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyrinde dört evre bulunmaktadır (21). Her hastada her evre görülmeyebilir (Şekil-1).

1) İmmun tolerans evresi (replikatif dönem):

Bu evrede klinik ve patolojik değişiklikler az, buna karşın HBV replikasyonu yüksek orandadır. HBV-DNA yüksek seviyede, HBeAg pozitif, anti-HBe negatif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normal ve karaciğer biyopsisinde herhangi bir özellik yoktur (22,23). Perinatal kazanılmış HBV infeksiyonunda bu dönem 10-40 yıl devam edebilir. Kendiliğinden veya tedaviyle HBeAg serokonversiyonu (HBeAg'nin negatifleşip, anti-HBe oluşması) görülebilir (her yıl<%5). Tayvan'da yapılan bir çalışmada immün tolerans döneminde olan 240 hastanın (%54'ü erkek, ortalama yaş 27,6 yıl) 10,5 yıl takibi sonunda hastaların sadece %5'nin siroza ilerlediği ve hiçbirinde HSK görülmeyeceği bildirilmiştir (24). Çocukluk veya erişkinde kazanılmış HBV infeksiyonunda immün tolerans evresi kısa sürer veya hiç olmaz.

2) İmmun klirens evresi (HBeAg pozitif kronik hepatit):

İmmün klirens döneminde ise karaciğerde inflamasyon olur ve serum ALT düzeyi artar. Virusla infekte hepatositler immün sistem tarafından temizlenir (25,26). Bu evrede komplikasyon olarak hepatik dekompanseasyon meydana gelebilir (27,28). Bu aşamada ALT yüksekliği ve hepatit gelişimi konağın HBV'ye karşı immün cevabı nedeniyle olur. ALT düzeyinin yüksek olması HBV'ye karşı immün cevabın şiddetini ve yaygın hepatosit hasarını göstermektedir.

Bu olayın devamında ise HBeAg serokonversiyonu ve/veya HBV-DNA'da negatifleşme görülür. HBeAg serokonversiyonunun olması ise % 85 oranında klinik remisyon (inaktif kronik HBV infeksiyonu) anlamına gelmektedir (29,30). İmmün klirens döneminin süresi ve hepatit alevlenme sıklığı ile siroz ve HSK gelişme riski arasında ilişki vardır (31,32). Hepatit alevlenme tekrarlaması erkeklerde daha fazla olur. Bu durum, HBV'ye bağlı

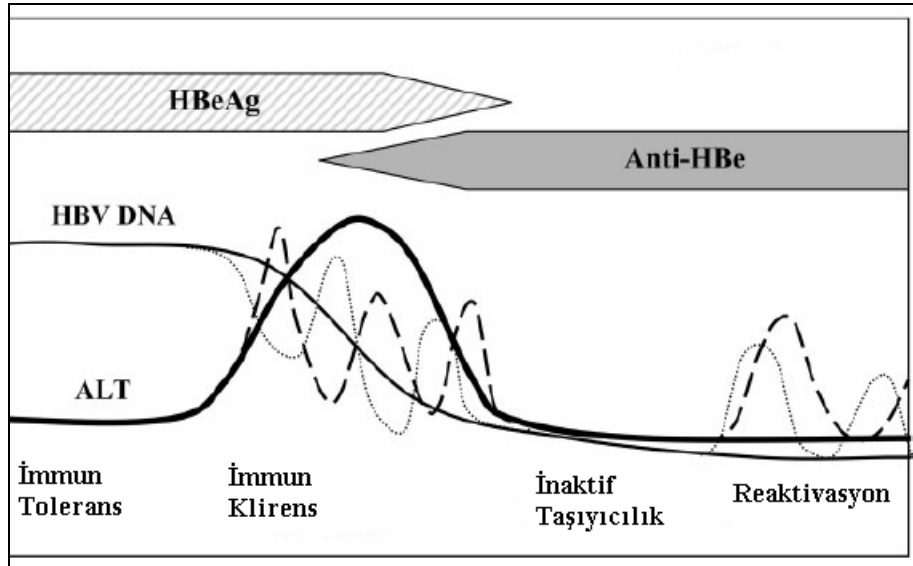
siroz ve HSK'nın erkeklerde kadınlardan neden daha sık olduğunu açıklayabilir (33).

3) İnaktif HBsAg taşıyıcılık evresi (nonreplikatif dönem):

Bu evrede HBeAg yoktur, anti-HBe oluşmuştur, ALT normaldir ve HBV-DNA düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir. Karaciğer biyopsisi genellikle hafif hepatit ve minimal fibrozisi gösterir. Nonreplikatif dönemde HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda yıllık %0,1-2 oranında HBsAg kaybı gelişebilir (34,35).

4) Reaktivasyon evresi (HBeAg negatif KHB):

Bu dönemde HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV-DNA yüksek ve ALT artmıştır. Karaciğerde nekroinflamasyon devam eder (36). Bu evredeki hastalar genelde yaşlıdır ve ileri evre karaciğer hastalıkları mevcuttur. Reaktivasyon kendiliğinden veya immun supresyon sonucu olabilir (13,37). KHB infeksiyonu olan hastalarda spontan HBsAg serokonversiyonu yılda %0,5-1 oranında bildirilmiştir (38,39).



Şekil-1: KHB infeksiyonunun seyri 4 dönem görülür: immün tolerans, immün klirens (HBeAg pozitif KHB), inaktif taşıyıcılık, reaktivasyon (HBeAg negatif KHB).

Kronik Hepatit B hastalarının yaklaşık olarak %15-40'ı siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerler (40). Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda HSK gelişme riski 10-390 kat artmıştır. Siroz olanlarda HSK gelişme riskinin her yıl için %2,5-5 arasında olduğu bildirilmektedir. Asya'dan yapılan yayınlarda KHB'si olan hastalarda HSK gelişme riskinin ortalama 200 kat arttığı belirtilmektedir (41,42). HSK genellikle siroz zemininde gelişmesine karşın %10 kadar hastada siroz olmadan da gelişebildiği görülmektedir. KHB'nin siroza progresyon riskini artıran faktörler tablo 1'de belirtilmiştir (43-46).

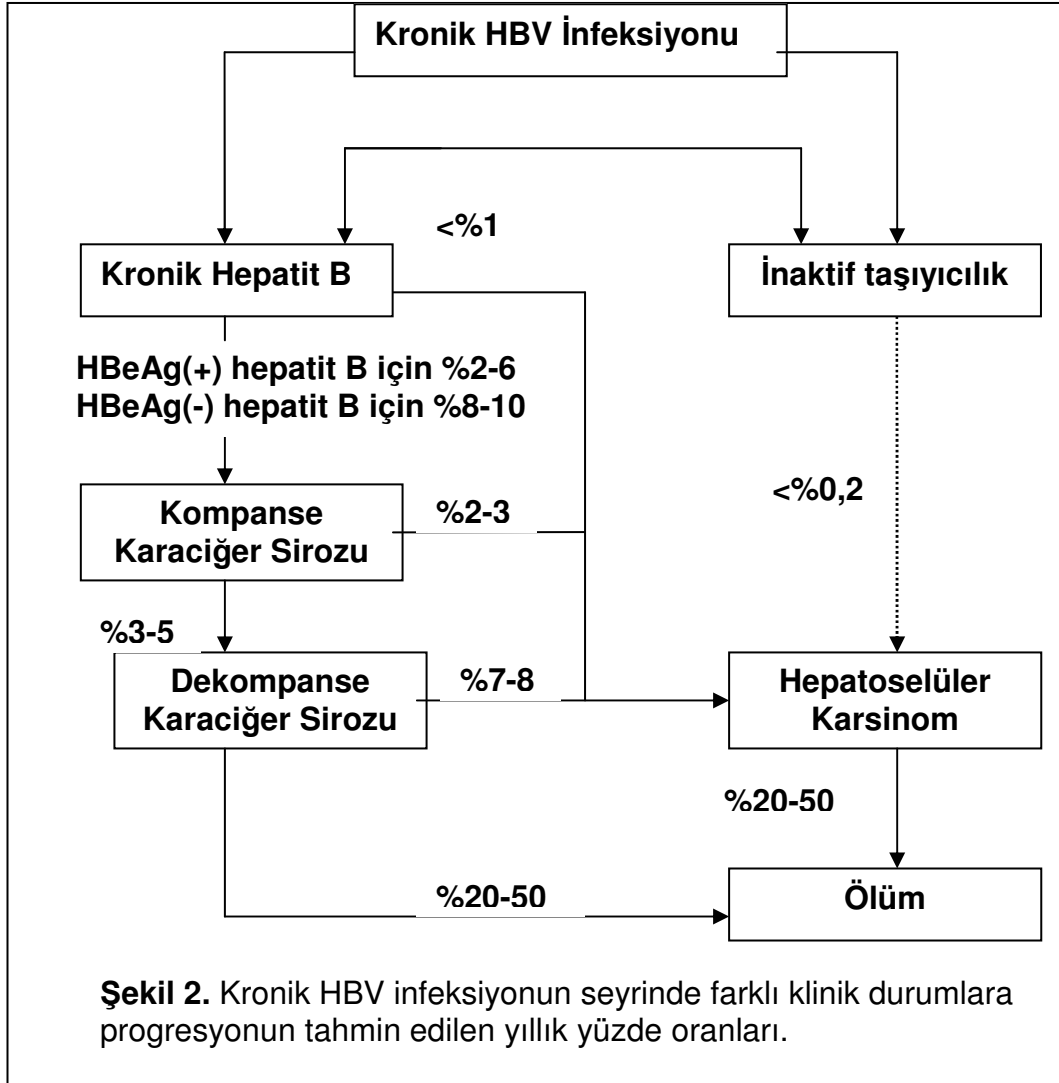
Tablo 1. KHB'nin siroza progresyon riskini artıran faktörler.

Konak faktörleri	Viral faktörler	Çevresel Faktörler
İleri yaş*	Yüksek HBV replikasyonu*	Eşlik eden infeksiyon
Erkek cinsiyet*	Genotip C>B*	(HCV*, HDV, HIV)
İmmun durum	Mutant HBV	Alkol bağımlılığı*
Tanı yaşı		Diyabetes mellitus**
		Obezite**

*: Çalışmalarla kanıtlanmış.

** : Kanıtlanmamış.

Çoğu kronik hepatit B hastasının dekompanse siroz gelişmediği sürece belirgin bir semptomu olmaz. Semptomlar akut hepatitte olduğu gibi genellikle özgül olmayan semptomlardır. Çabuk yorulma, halsizlik, kas ağrıları, bulantı, iştah değişiklikleri başlıca semptomlardır. Fizik muayeneleri normal olabilir. Kronik hepatitli hastaların bir kısmı siroza ilerlediği için hastalarda karaciğer sirozuna ait semptomlar da olabilir. Sirozu olan hastalarda sarılık, splenomegali, asit, spider anjioma, periferik ödem ve ensefalopati görülebilir (14). KHB'nin seyirinde farklı klinik durumlara progresyonun tahmin edilen yıllık yüzde oranları şekil 2'de gösterilmiştir (47).



KHB hastalarının %10-20'sinde dolaşan immün komplekslere bağlı olduğu düşünülen karaciğer dışı bulgular olabilir. En önemli karaciğer dışı iki komplikasyon poliarteritis nodosa ve glomerülonefrittir (48-50). Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri virus replikasyonu ve konağın immün yanıtı arasındaki karşılıklı etkileşime bağlıdır. HBV enfeksiyonunun klinik bulguları enfeksiyonun olduğu yaşa, HBV replikasyon hızına ve konağın immün durumuna bağlıdır.

HBV %8 oranında minimal nükleotid ayrımı nedeniyle 7 genotipe ayrılmıştır (51,52). Bunlar A harfinden G harfine kadar sıralanmaktadır. Ayrıca HBV'nin yüzey antijeninde yer alan epitoplara göz önüne alınarak alt tipleri de tarif edilmiştir. Bugüne kadar 4 tane major (ayw, ayr, adw, adr) ve dokuz tane de minor HBsAg alt tipi tanımlanmıştır. HBV genotiplerinin coğrafik olarak dağılımında Asya kıtasında hastalar baskın olarak genotip B ve C ile infekte iken batı Avrupa ülkeleri genotip A ve D ile infektedir. Kuzey Amerika'da en sık C genotipi, daha sonra A ve B genotipi bulunur. D genotipi Akdeniz ülkeleri, Hindistan ve Orta Doğuda daha sık görülür (Tablo-2).

Türkiye'de 54 KHB hastasının genotip tayininin yapıldığı bir çalışmada hastaların hepsinde D genotipi bulunmuştur. Ülkemizde görülen alt tip ise ayw olarak saptanmıştır (53).

Tablo 2. Hepatit B virus Genotip ve Alt Tiplerinin Coğrafik Dağılımları

Tip	Alt tip	Çoğrafik Dağılım
A	adw, adw2, ayw1	ABD, Kuzey Avrupa, Orta Afrika
B	adw2, ayw1	Çin, Endonezya, Vietnam, Tayvan
C	adr, ayr	Akdeniz, Orta Doğu, Hindistan
D	ayw2, ayw3	Çin, Kore, Japonya, Vietnam
E	ayw4	Batı Afrika
F	adw4	Polonezya adaları, Güney Amerika
G	adw2	Avrupa, ABD(nadir)

Viral farklılıkların, HBV enfeksiyonunun doğal gidişini ve antiviral tedavi yanıtını etkileyebileceğine dair bulgular vardır. Karaciğer hastalığının aktivitesi ve siroza ilerleme riski C genotipinde B genotipinden daha fazladır. Spontan HBeAg serokonversiyonunun B genotipinde, C genotipinden daha erken olduğu bulunmuştur (54,55).

İnterferon ve lamivudinle daha önce yapılan bazı çalışmalarda genotip farklılığının tedaviye yanıtı etkilediği saptanmıştır. İnterferon alfa tedavisinin spesifik genotiplerden A'da D'den ve B'de C'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (45,54,55). Lamivudinin, genotip A ve genotip D'de HBV'ye karşı daha az antiviral etkinliği olduğu bildirilmiştir (56).

Akut HBV infeksiyonundan sonra HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre pozitif olduğu hastalar tanı yönünden ikiye ayrılır:

1-) Serum HBV-DNA düzeyi 10^5 kopya/ml'den fazla, AST-ALT seviyeleri devamlı veya aralıklı olarak yüksek ve karaciğer biyopsileri kronik hepatiti gösteren (nekroinflamatuvar skor \geq 4) hastalar "**Kronik Hepatit B**" olarak tanımlanır.

2-) Serum HBV-DNA düzeyi 10^5 kopya/ml'den az, AST-ALT seviyeleri devamlı olarak normal, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, karaciğer biyopsilerinde belirgin hepatit olmayan (nekroinflamatuvar skor $<$ 4) hastalar "**inaktif HBsAg taşıyıcısı**" olarak tanımlanır.

Bu tanımlar için karaciğer biyopsisi zorunlu olmayıp istenirse yapılabilir. Kronik Hepatit B hastaları, **HBeAg pozitif** ve **HBeAg negatif** kronik hepatit şeklinde ikiye ayrılabilir (57).

KHB'nin siroz, HSK ve ölüme progresyonunu önlemek için etkili bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir. KHB'si olan hastalarda tedavinin hedefleri kalıcı HBV-DNA baskılanması, serum ALT seviyesinin normalleşmesi ve karaciğer nekroinflamasyonunda iyileşme sağlanmasıdır. Uzun dönemde amaçlar ise sirozun, son dönem karaciğer hastalığının ve HSK gelişiminin önlenmesi, yaşam kalitesinde iyileşme ve daha sonra survinin uzatılmasıdır (58,59).

KHB tedavisinin birinci amacı karaciğerde nekroinflamasyonu geriletmek için HBV replikasyonunu azaltmak ve böylece fibroze

progresyonu önlemektir. Fibrinogenezin durdurulması siroza progresyonu ve sirozun komplikasyonlarını önler ve böylece surviyi artırır (60). KHB tedavisi ile ilgili sık kullanılan terimlerin tanımları tablo 3'te belirtilmiştir (29,57).

Tablo3. Kronik hepatit B tedavisiyle ilgili sık kullanılan terimlerin tanımları:

Terminoloji	Tanım
HBV serolojik testleri	HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA
Minimal ALT artışı	ALT'nin normalin 2 katından daha az artışı
Hepatit Alevlenmesi	ALT'nin ≥ 5 kat artışı
Hepatik dekompanseasyon (Karaciğer yetmezliği)	Bilirubin artışı ve protrombin zamanında uzama gibi karaciğer fonksiyon anormallikleri veya asit, ensefalopati gibi komplikasyonların oluşması
İnaktif kronik HBV enfeksiyonu	HBsAg(+), anti-HBe(+), normal ALT ve HBV-DNA'nın ölçülememesi
Biyokimyasal yanıt	ALT'nin normal olması
Saptanamayan HBV-DNA	HBV-DNA'nın ölçülebilir düzeyin altında olması
Virolojik yanıt	HBV-DNA'nın saptanamaması ve uygunsa HBeAg serokonversiyonu gelişmesi
HBeAg serokonversiyonu	HBeAg pozitif birinde HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe oluşması
HBeAg klirensi	HBeAg pozitif birinde HBeAg'nin negatifleşmesi
Kalıcı virolojik yanıt	Tedavi kesildikten en az 6 ay sonra HBV-DNA'nın saptanamaması ve uygunsa HBeAg serokonversiyonu olması
Viral breakthrough	Tedavi boyunca HBV DNA'da ≥ 1 log kopya/ml'den fazla artış

Kısaltmalar: HBV, hepatit B virusu; HBsAg, hepatit B yüzey antijeni; HBeAg, hepatit B e antijeni; ALT, alanin aminotransferaz.

Oluşacak komplikasyonların tedavileri de göz önüne alındığında kronik hepatit B'nin tedavisi maliyet-etkin olarak bulunmuştur. Kronik hepatit B'nin tedavisinde kullanılacak ilacın uygun risk-yarar profili olmalı, kalıcı etkinlik sağlamalı, sınırlı toksisitesi olmalı ve hiç veya minimal viral direnç gelişimi olmalıdır (59). Kronik hepatit B tedavisi için Türkiye'de onaylanmış olan ilaçlar interferon (İFN) alfa, lamivudin ve adefovir dipivoksil'dir.

1-) İnterferon Alfa Tedavisi:

İFN alfa kronik hepatit B tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Hepatit B virusu infeksiyonunun kronikleşmesinde sebebi ve özelliği tam olarak anlaşılammış bir immun yetersizlik halinin olduğu kabul edilmektedir (61). Çeşitli çalışmalarda gösterilen yetersiz immun yanıt göstergelerinden birisi de yetersiz İFN üretimidir. KHB'li hastalara verilecek olan İFN ile bu eksiklik kısmen yerine konur.

İFN, HBV infeksiyonunda 2 mekanizmayla antiviral etkide bulunur (62). Birincisi direkt antiviral etkiyle viral DNA sentezini inhibe eder ve 2-5 oligoadenil sentetaz, protein kinaz ve ribonükleaz gibi antiviral enzimleri aktive eder. İkinci olarak interferon immunomodulatör özelliği ile immun sistem üzerinde MHC sınıf I antijen ekspresyonunda artma, doğal öldürücü hücre aktivitesinde artış, antijen sunan hücrelerin aktivitesinde artış, doğal İFN salgısında artma gibi etkileri sonucu HBV ile infekte hepatosite karşı hücresel immun yanıtı artırır.

Bunca olumlu etkilerine rağmen KHB tedavisinde İFN deneyimleri tedavi için uygun görülen hastaların ancak %30-35'inde tam bir cevap elde edilebildiğini göstermektedir (63,64). Ancak tedaviden sonra hastaların yaklaşık olarak %50'sinde nüks görülmektedir. İnterferon tedavisine daha iyi cevap alınan durumlar tablo 4'de gösterilmiştir (65).

Tablo 4 . İnterferon tedavisine daha iyi cevap alınan durumlar

- Düşük viral yük (HBV-DNA<100pg/ml)
- Yüksek ALT düzeyi (ALT>100IU/L)
- Karaciğerde aktif nekroinflamasyon
- HBV enfeksiyonunun erişkin yaşta alınması
- Kadın cinsiyet
- Beraberinde HIV veya HDV enfeksiyonunun olmaması

KHB tedavisinde İFN'nun etkisiyle ilgili kontrollü birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda meta analiz sonucu olarak 3-6 aylık standart İFN tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama virolojik yanıt (HBV-DNA kaybı) %37'ye %17, ortalama HBeAg kayıp oranı %33'e %12 ve HBsAg kayıp oranı %7,8'e %1,8 bulunmuştur (64). Önceleri standart interferonun 5 milyon ünite(m.ü.)/gün veya 10m.ü. haftada 3 kez subkutan şeklinde 16-24 hafta verilmesi önerilmekteydi. Günümüzde uzun etkili İFN'lar (Peg-İFN) kullanılmaya başlanmıştır. Daha ileride değinileceği üzere haftada bir kez uygulama avantajı olan Peg-İFN'nun standart İFN'dan daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (67).

İFN alfa tedavisi dekompanse sirozu olan hastalarda ciddi enfeksiyon ve hepatit alevlenmesi riski nedeniyle güvenli değildir. Ayrıca immunsupresif hastalarda da kontrendikedir. İFN alfa ile tedavi parenteral uygulamayı gerektirir ve tedavi esnasında istenmeyen yan etkiler oldukça sıktır. Grip benzeri şikâyetler, iştahsızlık, bulantı, myalji, artralji, emosyonel değişiklik, depresyon gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler olursa doz ayarlaması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (68).

2-) Lamivudin Tedavisi:

Bir sitozin analogu olan lamivudin hepadnavirus DNA sentezini sonlandırarak virus replikasyonunu inhibe eder. Lamivudin KHB tedavisinde kullanım için Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1998 yılında onay

almıştır. KHB'li hastaların tedavisinde lamivudinin güvenli, etkili ve iyi tolere edilebildiği kanıtlanmıştır. Nadiren ilaca bağlı pankreatit, laktik asidoz görülebilir. Lamivudin oral olarak 100mg/gün dozunda kullanılır. Kreatinin klirensi < 50ml/dk olanlarda doz ayarı gerekir. Lamivudinle tedavi süresi belli değildir. KHB tedavisinde kullanılan nükleozid analogları, nükleozidlerle yapısal benzerlik göstererek DNA veya RNA yapısı içine girerler. Böylece nükleotid polimerazları inhibe ederler veya sentezlenen nükleotid zincirinin uzamasını bloke ederler (68,69).

Erişkin ve pediatrik hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların sonucuna göre 52 hafta lamivudin tedavisiyle HBV replikasyonunda azalma, ALT seviyelerinde normalleşme, HBeAg serokonversiyonu gelişimi ve karaciğer histolojisinde düzelme anlamlı olarak elde edilmiştir (69,70). Yapılan birkaç klinik çalışmada HBeAg pozitif KHB'li hastalarda 12 aylık lamivudin tedavisiyle hastaların yaklaşık olarak %50-70'inde ALT normalleşmesi, %30'unda HBeAg kaybı, %15-20'sinde HBeAg serokonversiyonu ve karaciğerde nekroinflamatuvar skorda yaklaşık olarak % 50-60 hastada 2 puan azalma sağlanmıştır (71). Bu antiviral etkinlik 16 haftalık interferon monoterapisine benzer olarak bulunmuştur.

HBeAg negatif KHB'li hastalarda lamivudin tedavisiyle ilgili yapılmış bir kaç çalışmada HBV-DNA kaybı ve ALT normalleşmesi tedavinin 1. yılında %65-96 olarak bildirilmiştir. Fakat cevap veren hastaların %48-90'nında ilaç kesildikten sonra relaps gelişmiştir (72-74). Lamivudin tedavisiyle ilgili 78 hastalık bir çalışmada, virolojik remisyonun (PCR ile ölçülemeyen HBV-DNA) 12. ayda %77 iken; 24. ayda %52'ye, 36.ayda %42'ye düştüğü ve buna uygun olarak biyokimyasal remisyon oranlarının da sırasıyla %90, %63 ve %53 olduğu saptanmıştır (75). HBV DNA'nın 10^5 kopya/ml'nin altına inmesinin virolojik yanıt olarak tanımlandığı 656 hastalık retrospektif, çok merkezli bir çalışmada ortalama 22 aylık lamivudin tedavisi sonrası virolojik yanıt %95 iken 4 yıl sonra %39 olarak bulunmuştur (76).

Uzun süre lamivudin alan hastalarda viral izolatların incelenmesi sonucu dirence neden olan bazı mutasyonlar tespit edilmiştir. Başlıca gelişen mutasyon, HBV polimeraz geninin YMDD motifinde metioninin, valin veya izolösin ile yer değiştirmesi (rtM204V/I mutasyonu) sonucu olur (77). Bu mutasyonun prevalansının 24. haftada %10, 52. haftada %24 ve 5.yılda %65 olmak üzere lamivudin tedavi süresi ile arttığı gösterilmiştir (78). 2 yıldan fazla tedavi edilen HBeAg negatif hastalarda da dirençli mutantların gelişimi %57-64 oranında bildirilmektedir (79,80). Benzer şekilde uzun dönem lamivudin monoterapisi alan hastalarda 52 haftalık tedavi sonrası hastaların %16-32'sinde HBV DNA polimeraz geni YMDD motifinde viral mutasyon geliştiği bildirilmiştir. Bu mutasyonların sıklığının sonra gelen her yıl için yaklaşık olarak %15 arttığı ve tedavinin 4. yılında %67'ye ulaştığı gösterilmiştir (81). 5 yıllık lamivudin tedavisi sonrası hastaların %70'inde YMDD mutasyonu görülmüştür (82). Lamivudin direnci gelişmesi ile ilgili risk faktörleri tablo 5'de gösterilmiştir (83).

Tablo 5. Lamivudin direnci gelişmesi ile ilgili risk faktörleri

- Başlangıçta yüksek HBV-DNA düzeyi olması
- Başlangıçta ALT'nin çok yüksek olması
- Vücut kitle indeksinin fazla olması
- Daha önce famsiklovir tedavisi almış olmak
- Başlangıç virolojik yanıtın yetersiz olması

YMDD mutant HBV gelişmesi lamivudine klinik ve virolojik yanıtı azaltır (84-86). Lamivudin direnci hepatit progresyonuyla karaciğer sirozuna, siroz hastalarında dekompansemana, HSK gelişmesine ve karaciğer transplantasyonu gereksinimine neden olabilir (87,88). Dekompense sirozu veya karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren hepatit B'si olan hastalarda YMDD mutant HBV gelişmesi yüksek insidanslıdır ve klinik olarak progresif karaciğer hastalığı şeklinde sonuçlanır (86). Bu nedenle lamivudine dirençli hastalar için güvenli, etkili, alternatif veya ek antiviral tedavilere ihtiyaç vardır.

3-) Adefovir Dipivoksil Tedavisi:

Adefovir dipivoksil lamivudine dirençli ve mutant HBV infeksiyonları da dahil olmak üzere, hepatit B viral replikasyonu olan yetişkinlerde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir adenin nükleotid analogudur (89-92) . Adefovir KHB'nin tedavisi için ABD'de Eylül 2002'de, Avrupa'da Mart 2003'de ve Türkiye'de Ekim 2003'de onay almıştır.

Adefovir dipivoksil, adefovirin oral alınabilen bir ön ilacıdır (93). Adefovirin invitro olarak hepadnavirusler, retrovirusler ve herpes virüslerine karşı güçlü etkili olduğu gösterilmiştir (94). Ayrıca bir fare modelinde gösterildiğine göre adefovirin doğal öldürücü lenfosit aktivitesini ve İFN alfa üretimini artıran immunositimulatör etkisi mevcuttur (95). Adefovirin invitro olarak bilinen tüm lamivudin, emtrisitabin, famsiklovir ve Hepatit B immun globulin (HBİG)'ne dirençli HBV'lerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir (96,97).

Oral olarak alınan adefovir dipivoksil gastrointestinal kanalda absorpsiyon süresince ve sonrasında hızlı bir şekilde spesifik olmayan esterazlarla enzimatik hidrolize uğrar ve adefovir oluşur. Adefovir hücre içine taşınarak burada 2 fosforilasyon reaksiyonu ile aktif molekül olan adefovir difosfata çevrilir. KHB'li veya sağlıklı kişilerde adefovir 10mg tek doz oral alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ortalama 0,76-1,75 saat sonra ulaşır. Adefovirin oral biyoyararlanımının iyi olduğu gösterilmiştir (yaklaşık %60) ve plazma farmakokinetiği yemeklerle etkilenmez. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda adefovirin barsaklar, böbrek ve karaciğer gibi çoğu dokuda yüksek konsantrasyonda dağıldığı gösterilmiştir (98).

Adefovir böbreklerden glomeruler filtrasyon ve aktif tubuler sekresyonla değişmeden elimine edilir. Adefovir eliminasyon öncesi metabolize olmaz. Çalışmalarda adefovire bağlı renal toksik etkiler insanlarda

verilmesi önerilen günlük 10mg tedavi dozunun yaklaşık 3-8 kat fazlası verildiğinde görülmüştür ve en önemli doz kısıtlayıcı toksisitesidir. Bu renal tubuler nefropatinin insidans ve şiddeti tedavi dozu ve süresiyle ilişkilidir. Adefovir eliminasyonunun böbrek dışı yolu bildirilmemiştir. Hemodiyaliz hastaları veya kreatinin klirensi <50ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Bununla beraber orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda adefovirin farmakokinetiği ile ilgili belirgin değişiklik görülmemiştir. Adefovir yaklaşık olarak 12-36 saat olan uzun bir hücre içi yarı ömre sahiptir ve günde bir kez verilebilir (99).

Geniş plasebo kontrollü klinik çalışmalarda adefovirin hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif KHB'li hastalarda biyokimyasal, virolojik ve histolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda 48 haftaya varan tedavilerde bu ilaca karşı direnç gelişimi bildirilmemiştir (89,90).

Adefovirle 3 yıla varan uzun dönem tedavinin sonuçlarında yanıtlarda virolojik, biyokimyasal ve histolojik cevabın stabil olduğu gösterilmiştir (59). 15 ülkenin 86 bölgesinden toplam 695 hastanın bulunduğu adefovir dipivoksilin faz III klinik çalışmasındaki sonuçlara göre; KHB'li hastalarda 10 mg adefovir dipivoksil tedavisi hastalarda HBV genotipi, HBeAg durumu (pozitif veya negatif) veya ırktan bağımsız olarak benzer antiviral etki göstermiştir (102). Bu çalışmada 96. haftaya kadar hiçbir hastada adefovire direnç görülmezken, 96. haftadan sonra sadece bir hastada adefovire direnç saptanmıştır (103). Bu hasta lamivudin tedavisine klinik ve virolojik yanıt vermiştir.

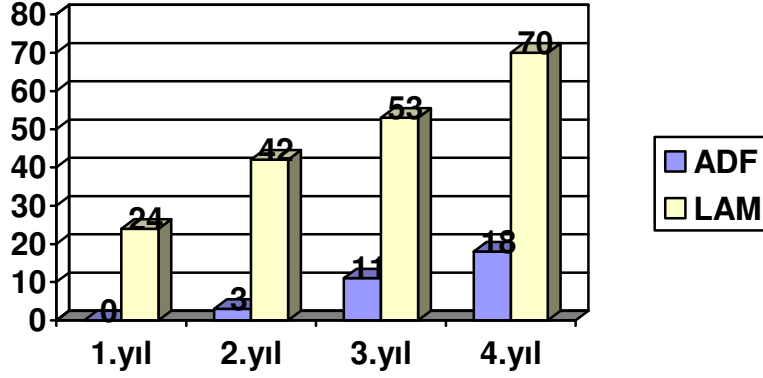
Kompanse KHB'li HBeAg negatif 185 hastanın 2:1 oranında randomize edildiği çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 48 haftalık tedavi sonrası adefovir dipivoksil tedavisi alan grupta anlamlı olarak histolojik, virolojik ve biyokimyasal iyileşme olduğu görülmüştür. Yan etki profili plaseboya benzer olarak bulunmuştur. Adefovire dirençli HBV polimeraz mutasyonu görülmemiştir (90).

Yapılan klinik çalışmalar sonucu lamivudine dirençli KHB'li hastalarda da adefovir dipivoksilin etkili olduğu kanıtlanmıştır (104). Lamivudine dirençli hastalarda devam eden lamivudin tedavisine adefovir eklenmesiyle veya adefovirin tek başına verilmesiyle hastalarda virolojik ve biyokimyasal iyileşme olduğu gözlenmiştir (103-106).

Lamivudine dirençli KHB infeksiyonu olan 135 hastanın alındığı plasebo kontrollü bir başka çalışmada devam eden lamivudin tedavisine adefovir eklenmesiyle 52 haftalık tedaviyle anlamlı olarak klinik, biyokimyasal ve virolojik fayda elde edilmiştir (91). KHB'si, kompanse karaciğer hastalığı ve lamivudin direnci olan HBeAg pozitif 59 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar; devam eden lamivudin tedavisine adefovir eklenmesi, lamivudin+plasebo ve adefovir+plasebo şeklinde randomize edilmişlerdir (106). 48 haftalık tedavi sonrası lamivudin+adefovir grubu ile adefovir monoterapisi alan grupta başlangıca göre ortalama serum HBV-DNA seviyelerindeki azalma, ALT normalleşme oranları ve HBeAg kaybı benzer bulunmuştur. Lamivudin monoterapisi alan grupta serum HBV-DNA düzeyleri aynı kalmış ve çalışma boyunca anlamlı biyokimyasal ve serolojik değişiklik görülmemiştir (107). Yapılan bazı çalışmalar sonucu lamivudine dirençli KHB'li hastalarda tek başına adefovirle tedavinin yeterli olduğu, YMDD mutasyonu olan hastalarda uzun dönemde lamivudin tedavisine devam etmenin bir avantajı olmadığı ileri sürülmüştür (107,108).

KHB tedavisinin gidişinde adefovire direnç gelişimi lamivudinle karşılaştırıldığında sıklığı daha azdır ve daha geç olur (109,110). KHB'li 39 hastada 60 haftalık adefovir tedavisi sonrası direnç gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada bu srenin sonunda hiçbir hastada direnç gelişimi görülmemiştir. Lamivudin ve adefovir tedavilerine yıllık direnç gelişme oranları şekil 3'te gösterilmiştir (58,92,109).

Şekil 3. Lamivudin (LAM) ve adefovire (ADF) yıllık yüzde direnç oranları(%)



Adefovir aynı zamanda lamivudine dirençli KHB'li karaciğer transplantasyonu sonrası hastalarda, dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda ve HIV ile birlikte infekte olan hastalarda da etkili bulunmuştur (91,92,104). Adefovirin plaseboya eşdeğer bir güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (89,90).

Adefovire direnç oranları genel olarak 48. haftada %0, 96. haftada %2 ve 144. haftada %7 bulunmuştur. Homojen popülasyonda hastaları (HBeAg negatif, çoğu naiv) içeren başka bir çalışmada retrospektif olarak adefovire direnç oranları 2., 3., ve 4. yıllarda sırasıyla %5, %11 ve %18 olarak bulunmuştur (59,109). 5. yılda yapılan bir analize göre direnç oranı %28 saptanmıştır (111). Verilere göre adefovire direnç gelişimi geç olur ve lamivudinden çok daha azdır. Adefovirle ideal tedavi süresi bilinmemektedir.

Diğer Tedaviler:

Entekavir:

Oral alınan bir siklopentil guanozin analogudur. KHB tedavisinde kullanım için Mart 2005'de ABD'de onay almıştır. HBeAg pozitif ve HBeAg

negatif KHB'li hastalarda entekavir monoterapisi ile (0,5mg/gün, 52 hafta) HBV-DNA'da ortalama 5-7log₁₀ azalma elde edilmiştir (112-114). Bu değerler daha önce lamivudin ve adefovirle bildirilenden daha fazladır (lamivudinle 4-5log₁₀ ve adefovirle 3-4 log₁₀). HBeAg pozitif KHB'li nükleozid naiv hastalarda HBeAg serokonversiyonu entekavirle %21 bulunurken lamivudinle %18 bulunmuştur (113).

Lamivudine dirençli KHB'li hastalarda entekavir tedavisi (1mg/gün, 52 hafta) HBV-DNA'da azalma, ALT normalleşmesi ve histolojik iyileşme açısından lamivudin tedavisinden daha etkili bulunmuştur (115). Lamivudine dirençli KHB'li hastalarda adefovirle entekavirin karşılaştırılmasının direkt olarak yapıldığı bir çalışma henüz yoktur.

Entekavirin optimal tedavi süresi belli değildir. Önerilen dozu nükleozid naiv hastalar için 0,5mg/gün ve lamivudine dirençli hastalar için 1mg/gün şeklindedir. Renal yetersizliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir. Naiv hastalarda entekavir tedavisiyle 1 yıl sonunda direnç bildirilmemiştir (116). Lamivudine dirençli hastalarda entekavir tedavisi ile 1. yılın sonunda entekavire direnç %7 olarak bildirilmiştir. Yapılan sınırlı çalışmalara göre entekavire dirençli hastalar adefovire duyarlı gibi gözükmemektedir(117). Entekavirle ilgili uzun dönem tedavi sonuçları henüz belli değildir.

Peginterferon alfa 2a (Peg İFN) :

KHB tedavisi için ABD, Avrupa ve Türkiye'de onay almıştır. Polietilen glikolün proteine bağlanmasıyla (pegilasyon) subkutan enjeksiyonu takiben interferonun absorpsiyon oranı azalır, hücresel ve renal klirensi azalır, yarı ömrü uzar. Standart interferondan farklı olarak haftada bir kez uygulama kolaylığı vardır. Peg İFN alfa 2a'nın KHB tedavisinde haftada 1 kez 180 mikrogram, 48 hafta verilmesi önerilmektedir.

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB'li hastalarda yapılan 2 çalışmada 48 hafta verilen Peg İFN alfa 2a (180mikrogram/hafta), lamivudin (100mg/gün) ve Peg İFN alfa 2a + lamivudin tedavileri karşılaştırılmıştır (119). Tedavi sonrası 24 hafta takip edilen hastalarda HBeAg serokonversiyonu peg İFN alfa 2a grubunda %32 bulunurken lamivudin grubunda %19 bulunmuştur. HBeAg negatif hastalarda HBV-DNA'da kalıcı düşme ve ALT normalleşmesi peg İFN alfa 2a grubunda lamivudin grubundan daha fazla görülmüştür (%43'e %29 ve %59'a %44). Lamivudinle kombinasyon tedavisi, peg İFN alfa 2a monoterapisiyle karşılaştırıldığında kalıcı cevap oranını arttırmamıştır. HBeAg serokonversiyon oranı peg İFN alfa 2a tedavisinde, standart İFN tedavisinden daha yüksek bulunmamıştır (119).

Emtrisitabin:

Yapısal olarak lamivudine benzer bir nükleotid analogudur. HBV ve HIV'e karşı antiviral etkisi vardır. KHB'si olan 98 hastalık (77'si HBeAg pozitif) bir faz II çalışmada hastalar emtrisitabinin farklı dozlarına randomize edilmişler ve 48 haftalık tedavi sonrası tüm gruplarda HBV-DNA'da azalma görülürken viral supresyon en fazla 200mg/gün dozunda görülmüştür (120). KHB'li 248 hastanın (%63'ü HBeAg pozitif) emtrisitabin 200mg/gün ve plaseboya randomize edildiği bir çalışmada 48 haftalık tedavi sonunda ALT normalleşmesi ve ölçülemeyecek serum HBV-DNA'sı emtrisitabin alan grupta daha anlamlı olarak bulunmuştur (%65'e %25 ve %56'ya %7). Çalışmaya göre HBeAg serokonversiyonu HBeAg pozitif hastaların %12'sinde görülmüş ve plasebodan farklı bulunmamıştır (121). Emtrisitabin alan hastaların %13'ünde YMDD mutasyonu gelişmiştir. Emtrisitabin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Famsiklovir:

Pensiklovirin oral ön ilacıdır. Bir asiklik deoksiguanozin analogudur (125). Famsiklovir (günde 3 kez 500mg dozunda verilmesiyle) iyi tolere edilerek, HBV replikasyonunu inhibe etmiştir. Fakat bu etkisi genellikle geçicidir. Famsiklovire karşı gelişen bazı ilaç dirençleri aynı zamanda lamivudine de dirençlidir (123). İlaçla ilgili çalışmalarda olumlu sonuçlar ne yazık ki alınamamıştır.

Diğer antiviral ilaçlar:

Clevudin, telbuvidin, valtorsitabin nükleozid analoglarıdır. HBV replikasyonuna karşı etkilidirler (124,125). Tenofovir, HIV infeksiyonu tedavisinde kullanılan bir nükleotid analogudur. Birkaç pilot çalışmada lamivudine dirençli HBV'de etkili olduğu gösterilmiştir (126,127). Alamifovir, pradefovir, remofovir çalışmaları devam eden diğer antiviral ilaçlardır.

KHB tedavisinde lamivudin direnci ülkemiz için de oldukça önemli bir sorundur. Lamivudine dirençli KHB'li hastalarda ek veya alternatif tedavilerin verilmemesi durumunda hastalığın siroza, son dönem karaciğer yetmezliği ve HSK gelişmesine neden olacağı bir gerçektir. Lamivudine dirençli KHB'li hastalara verilebilecek tedaviler günümüzde oldukça sınırlıdır. Bu hasta grubuna verilebilecek, etkinliği kanıtlanmış tedavilerden birisi de yakın zaman önce ülkemizde de kullanımı onaylanan adefovir dipivoksil tedavisidir.

Yapılan literatür incelemesinde Türk toplumunda lamivudine dirençli KHB'li hastalarda adefovir dipivoksilin etkinliği ile ilgili bir veriye henüz rastlanmamıştır. Biz bu çalışmamızda adefovir dipivoksilin bizim toplumumuzdaki lamivudine dirençli KHB'li hastalarda etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen lamivudine dirençli kronik hepatit B'si olan erkek veya bayan 47 hasta alındı.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde belirlendi:

- 1- Yaşın 16-65 arasında olması
- 2- En az 6 aydır HBsAg pozitifliği olması
- 3- En az 6 aydır lamivudin kullanıyor olmak
- 4- HBV DNA $> 10^4$ kopya/ml olması
- 5- ALT $>$ normalin üst sınırının(NÜS) 1,2 katı olması.

Olgu seçiminde kullanılan dışlama kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir:

- 1- Eşlik eden ciddi medikal veya psikiyatrik hastalık olması
- 2- En az 6 ay önceki sürede HBV'ne karşı etkili olabilecek lamivudin dışında herhangi bir ilaç, immunglobulin, İFN veya diğer immun-sitokin kaynaklı tedaviler alması
- 3- Alkol veya ilaç bağımlılığı olması
- 4- Yeni sistemik kortikosteroid, kemoterapi alması
- 5- Hepatit B dışı karaciğer hastalığı olması
- 6- Aynı zamanda HIV, HCV veya HDV pozitifliği olması
- 7- Hepatoselüler kanser varlığı veya şüphesi olması
- 8- Doğurganlık dönemindeki bayanlarda gebelik olması veya etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaması
- 9- Serum kreatininin $>1,5$ mg/dL olması, hemogramın anormal olması.

Ayrıca aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının olduğu hastalar dekompanse karaciğer hastası olarak tanımlandı ve çalışmaya alınmadı:

- 1- Başka bir neden olmaksızın serum bilirubin seviyesinin normalin üst sınırının >2 katı olması (Total bilirubin >2,2mg/dL)
- 2- Protombin zamanı (PT)'de >3sn uzama (PT>18sn.)
- 3- Serum albumin seviyesinin <3 g/dL olması
- 4- Asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati hikâyesi olması.

KHB'si olup lamivudin tedavisi sırasında HBV-DNA'sı negatif, ALT değerleri normal iken tedavi seyrinde enzim yüksekliği gelişmiş ve HBV-DNA değeri pozitifleşmiş ($>10^4$ kop/ml) hastalar, lamivudine dirençli olarak kabul edildiler. Çalışmaya alınan hastaların bazılarında lamivudine direncin genotipik tayini (YMDD mutasyonu varlığı) yapıldı.

Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak kg/boy^2 (kg/m^2) formülüyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Hastaların lamivudin kullanım süreleri, adefovir dipivoksil tedavisi öncesi AST, ALT, HBV-DNA, HBeAg, Anti-HBe, serum kreatinin ve glukoz değerleri kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri, karaciğer ultrasonografileri yapıldı, biyokimya, hematolojik tetkikleri çalışıldı ve dışlanmayı gerektirecek bulguları olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kriterlerine uygun hastalara oral olarak adefovir dipivoksil 10mg/gün (Hepsera 10mg tb ®) başlandı. HBV-DNA ve ALT değerleri çok yüksek olup hepatik dekompensasyon veya hepatit alevlenmesi gelişebileceği düşünülen hastalarda adefovir tedavisine ilk 3 ay lamivudinle kombine şekilde devam edilerek daha sonra tek başına adefovir ile devam edildi.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla hastaların her 3 ayda bir HBV-DNA, AST, ALT, HBeAg pozitif olanlarda HBeAg/anti-HBe değerlerine bakıldı. Yan etki bakımından her 3 ayda bir hastaların serum kreatinin ve glukoz değerlerine bakıldı. HBV-DNA real time PCR ile (Corbett Research) çalışıldı. HBeAg, anti-HBe ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Glukoz, kreatinin, AST, ALT Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D) ölçüldü. Adefovir tedavisi ile ilgili görülebilen yan etkiler açısından hastalar her kontrolde sorgulandı.

Adefovir dipivoksil tedavisine cevap ile ilgili aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı:

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normale gerilemesi (<43UI/L).

Virolojik yanıt: HBV replikasyonunun baskılanması (serum HBV-DNA < 10⁴kop/ml'ye gerilemesi).

HBV-DNA'nın negatifleşmesi: Serum HBV-DNA'sının belirlenemeyecek kadar (HBV-DNA <400 kop/ml) azalması.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg pozitif olanlarda HBeAg'nin kaybolması ve anti-HBe oluşması.

HBeAg kaybı: HBeAg pozitif olanlarda sadece HBeAg'nin kaybolması.

Hepatit alevlenmesi: ALT'nin ≥ 5 kat artması.

Adefovir başlandıktan sonra hastaların takibinde HBV-DNA'sı negatifleşip (<400 kop/ml), ALT değeri normale gerileyen (<43UI/L) hastalar tedaviye **tam cevaplı**; sadece enzimleri normale gerileyip HBV-DNA'sı negatifleşmeyenler veya ALT değeri yüksek olup virolojik yanıt alınanlar (HBV-DNA < 10⁴kop/ml) tedaviye **kısmi cevaplı**; HBV-DNA'sı 10⁴kop/ml'den fazla ve enzim değerleri yüksek seyreden hastalar tedaviye **cevapsız** olarak kabul edildi. Adefovir tedavisine tam cevap alındıktan sonra tedaviye devam edilirken tekrar enzimleri yükselen ve HBV-DNA'sı pozitifleşen hastalarda ise adefovir dipivoksil tedavisine **direnc geliştigi** kabul edildi.

Çalışmada her 3 aylık kontrol dönemlerinde bakılan AST, ALT ve HBV-DNA değerleri tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılarak adefovir dipivoksilin etkinliğinin değerlendirilmesi yapıldı. Ayrıca hastalar HBeAg pozitif ve anti-Hbe pozitif olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak adefovir dipivoksil tedavisine yanıt yönünden kıyaslamaları yapıldı. Takip sonunda adefovir dipivoksil tedavisine tam cevaplı, kısmi cevaplı, cevapsız ve direnç gelişen hasta sayı ve oranları; HBeAg serokonversiyonu veya kaybı gelişen hasta sayısı saptandı. Laboratuvar ve klinik olarak yan etki gelişmesi yönünden hastaların değerlendirilmesi yapıldı. Tedavinin ilk 3 ayında tek başına adefovir verilenlerle, lamivudinle kombine verilenler bu dönemde hepatit alevlenmesi varlığı açısından araştırıldı.

İstatistik metodu

İstatistik analizler SPSS–13.0 paket programı ile yapılmıştır. Ortalamalar standart sapmalar ile birlikte ifade edilmiştir. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ alınmıştır. Sürekli veriler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney yada bağımsız örneklem t-testi ile, iki bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Kategorik veriler Pearson ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 47 hasta alındı. Hastaların 34'ü erkek ve 13'ü bayan, yaş ortalaması $42,5 \pm 13,3$ yıl (ortanca 45, 18-64 yıl aralığında) ve beden kitle indeksi (BKİ) $25,89 \pm 4,1$ kg/m^2 (ortanca 25, 18-43 kg/m^2 aralığında) idi. Çalışmaya alınan hastalardan 22 hastada HBeAg pozitif, 25 hastada anti-HBe pozitif. Hastaların ortalama lamivudin kullanma süreleri $32,2 \pm 17,2$ ay (ortanca 30, 9-96 ay aralığında) idi (Tablo 6). Çalışmaya alınan 47 hastadan, lamivudine direncin genotipik tayininin (YMDD mutasyonu varlığı) yapıldığı 19 hastanın hepsinde YMDD mutasyonu tespit edildi.

Tablo 6. Hastaların genel özellikleri

	Ortalama \pm SD
Hasta sayısı (n)	47
Cinsiyet (E/K)	34 / 13
Yaş (Yıl)	$42,5 \pm 13,3$
BKİ (kg/m^2)	$25,89 \pm 4,10$
Lamv. kul. Süresi (Ay)	$32,2 \pm 17,2$
HBeAg (pozitif/negatif)	22 / 25

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi.

Çalışmaya alınan hastalardan HBeAg pozitif grup (n=22) ile anti-HBe pozitif grup (n=25) cinsiyet, BKİ, lamivudin kullanım süreleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Her iki grubun yaş yönünden karşılaştırılmaları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların hasta özellikleri yönünden karşılaştırılması

	HBeAg Pozitif Grup (n=22)	Anti-HBe Pozitif Grup (n=25)	p
Cinsiyet (E/K)	18/7	16/6	0,60
Yaş (Yıl)	36,7 ± 14,1	47,6 ± 10,3	0,004
BKİ (kg/m²)	26 ± 5,25	25,80 ± 2,85	0,87
Lamv. kul. Süresi(Ay)	35,9 ± 20	28,9 ± 14	0,16

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi.

Çalışmaya alınan hastalar en az 6 ay takip edildi. Takip sürelerine göre gruptaki hasta sayıları ise şöyledi:

- HBeAg pozitif gruptaki 22 hasta 6 ay, 19 hasta 12 ay, 17 hasta 18 ay ve 9 hasta 24 ay takip edildiler.
- Anti-HBe pozitif gruptaki 25 hasta 6 ay, 22 hasta 12 ay, 14 hasta 18 ay ve 10 hasta 24 ay takip edildi.
- Toplamda 47 hasta 6 ay, 41 hasta 12 ay, 31 hasta 18 ay ve 19 hasta 24 ay takip edildi (Tablo 8).

Tablo 8: Aylara göre takip edilen hasta sayısı

	HBeAg Pozitif (n)	Anti-HBe Pozitif (n)	Toplam (n)
Başlangıç	22	25	47
3 ay	22	25	47
6 ay	22	25	47
12 ay	19	22	41
18 ay	17	14	31
24 ay	9	10	19

Hastalara adefovir dipivoksil tedavisi başlamadan önceki ortalama AST değeri 68,32±46,98 UI/L (ortanca 47, 27-257 UI/L aralığında) idi. Adefovir dipivoksil başlandıktan sonra 3. aydaki ortalama AST değeri 42,13±19,06 UI/L, 6. aydaki ortalama AST değeri 37,55±22,60 UI/L, 12. aydaki ortalama AST değeri 33,05±16,28 UI/L, 18. aydaki ortalama AST değeri 40,77±27,70 UI/L ve 24. aydaki ortalama AST değeri 33,21±25,55

UI/L bulundu. Bu değerler tedavi öncesi ortalama AST değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,005$) (Tablo 9).

Hastalara adefovir dipivoksil başlamadan önceki ortalama ALT değeri $111,15\pm70,29$ UI/L (ortanca 89, 52-363 UI/L aralığında) idi. Adefovir dipivoksil başlandıktan sonra 3. aydaki ortalama ALT değeri $59,49\pm24,40$ UI/L, 6. aydaki ortalama ALT değeri $52,11\pm25,51$ UI/L, 12. aydaki ortalama ALT değeri $47,68\pm37,34$ UI/L, 18. aydaki ortalama ALT değeri $52,84\pm46,60$ UI/L ve 24. aydaki ortalama ALT değeri $50,16\pm59,51$ UI/L bulundu. Bu değerler tedavi öncesi ortalama ALT değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3, 6, 12, 18, 24. aylarındaki AST (UI/L) ve ALT (UI/L) değerleri (ortalama \pm standart sapma)

	AST (UI/L)	p	ALT (UI/L)	p
Başlangıç(n=47)	68,32 \pm 46,98		111,15 \pm 70,29	
3. Ayda(n=47)	42,13 \pm 19,06	<0,001	59,49 \pm 24,40	<0,001
6. Ayda(n=47)	37,55 \pm 22,60	<0,001	52,11 \pm 25,51	<0,001
12. Ayda(n=41)	33,05 \pm 16,28	<0,001	47,68 \pm 37,34	<0,001
18. Ayda(n=31)	40,77 \pm 27,70	0,001	52,84 \pm 46,60	<0,001
24. Ayda(n=19)	33,21 \pm 25,55	0,005	50,16 \pm 59,51	0,003

Hastalara adefovir dipivoksil başlamadan önceki ortalama HBV-DNA değeri $37.530.636,83\pm117.674.537,30$ kop/ml (ortanca 200.000, 11.157-576.000.000 kop/ml aralığında) idi. Adefovir dipivoksil başlandıktan sonra 3. aydaki ortalama HBV-DNA değeri $4.041.424,10 \pm 241.99.850$ kop/ml, 6. aydaki ortalama HBV-DNA değeri $2.643.741,2 \pm 15.821.797$ kop/ml, 12. aydaki ortalama HBV-DNA değeri $9.198.077,3 \pm 41.890.388$ kop/ml, 18. aydaki ortalama HBV-DNA değeri $16.620.336 \pm 80.497.856$ kop/ml ve 24. aydaki ortalama HBV-DNA değeri $2.674.094,6 \pm 11.288.724$ kop/ml

kop/ml bulundu. Bu değerler tedavi öncesi ortalama HBV-DNA değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3, 6, 12, 18, 24. aylarındaki HBV-DNA (kopya/ml) değerleri (ortalama \pm standart sapma)

	HBV-DNA (kopya/ml)	p
Başlangıç(n=47)	37.530.636 \pm 117.674.537	
3. Ayda(n=47)	4.041.424 \pm 24.199.850	<0,001
6. Ayda(n=47)	2.643.741 \pm 15.821.797	<0,001
12. Ayda(n=41)	9.198.077 \pm 41.890.388	<0,001
18. Ayda(n=31)	16.620.336 \pm 80.497.856	<0,001
24. Ayda(n=19)	2.674.094 \pm 11.288.724	0,001

Adefovir dipivoksil tedavisine yanıt açısından HBeAg pozitif grup (n=22) ve anti-HBe pozitif grup (n=25) karşılaştırıldı. Her iki grupta da tedavi başladıktan sonra 3, 12, 18, 24. aylardaki AST, ALT, HBV-DNA değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre benzer yüzde değişim sonuçları elde edildi. Adefovir dipivoksil tedavisine yanıt açısından HBeAg pozitif grup ile anti-HBe pozitif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak iki grup arasında sadece 6. aydaki ALT yüzde değişim değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$) (Tablo 11-12-13).

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi AST değeri ile 3, 6, 12, 18, 24. aylardaki AST değeri arasındaki yüzde değişim değerleri (ortalama \pm standart sapma)

	HBeAg Pozitif Grup(n=22)	Anti-HBe Pozitif Grup(n=25)	P
3. Ayda	-0,20 \pm 0,31	-0,26 \pm 0,46	0,21
6. Ayda	-0,25 \pm 0,28	-0,43 \pm 0,26	0,19
12. Ayda	-0,26 \pm 0,35	-0,40 \pm 0,44	0,50
18. Ayda	-0,14 \pm 0,46	-0,27 \pm 0,72	0,11
24. Ayda	-0,29 \pm 0,28	-0,27 \pm 0,89	0,18

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ALT değeri ile 3, 6, 12, 18, 24. aylardaki ALT değeri arasındaki yüzde değişim değerleri (ortalama±standart sapma)

	HBeAg Pozitif Grup(n=22)	Anti-HBe Pozitif Grup(n=25)	P
3. Ayda	-0,28±0,34	-0,42±0,26	0,14
6. Ayda	-0,33±0,30	-0,54±0,26	0,008
12. Ayda	-0,32±0,63	-0,54±0,39	0,05
18. Ayda	-0,31±0,64	-0,37±0,88	0,11
24. Ayda	-0,45±0,22	-0,35±0,94	0,24

Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi HBV-DNA değeri ile 3, 6, 12, 18, 24. aylardaki HBV-DNA değeri arasındaki yüzde değişim değerleri (ortalama±standart sapma)

	HBeAg Pozitif Grup(n=22)	Anti-HBe Pozitif Grup(n=25)	P
3. Ayda	-0,84±0,27	-0,74±0,73	0,85
6. Ayda	-0,85±0,29	-0,88±0,29	0,78
12. Ayda	-0,78±0,50	-0,91±0,25	0,97
18. Ayda	-0,78±0,40	-0,83±0,34	0,57
24. Ayda	-0,93±0,17	-0,26±3,74	0,35

Adefovir dipivoksil tedavisine **tam cevaplı** hasta sayısı 3. ayda (n=47) 3 (%6,3), 6. ayda (n=47) 7 (%14,8), 12. ayda (n=41) 12 (%29,2), 18. ayda (n=31) 7 (%22,5) ve 24. ayda (n=19) 5 (%26,3) olarak bulundu. Tedaviye **kısmi cevaplı** hasta sayısı 3. ayda (n=47) 18 (%38,2), 6. ayda (n=47) 23 (%48,9), 12. ayda (n=41) 23 (%56), 18. ayda (n=31) 18 (%58), 24. ayda (n=19) 12 (%63,1) bulundu. Tedaviye **cevapsiz** hasta sayısı 3. ayda (n=47) 26 (%55,3), 6. ayda (n=47) 17 (%36,1), 12. ayda (n=41) 6 (%16,6), 18. ayda (n=31) 6 (%19,3), 24. ayda (n=19) 2 (%10,5) bulundu (Tablo 14).

Adefovir dipivoksil tedavisine **biyokimyasal yanıt** alınan hasta sayısı 3. ayda (n=47) 13 (%27,6), 6. ayda (n=47) 20 (%42,5), 12. ayda (n=41) 26 (%63,4), 18. ayda (n=31) 18 (%58), 24. ayda (n=19) 10 (%52,6) olarak bulundu. Tedaviye **virolojik yanıt** alınan hasta sayısı 3. ayda (n=47) 18 (%38,2), 6. ayda (n=47) 27 (%57,4), 12. ayda (n=41) 30 (%73,1), 18. ayda (n=31) 21 (%67,7), 24. ayda (n=19) 14 (%73,6) olarak bulundu. Adefovir dipivoksil tedavisi sonrası **HBV-DNA negatifleşmesi** görülen hasta sayısı 3. ayda (n=47) 3 (%6,3), 6. ayda (n=47) 10 (%21,2), 12. ayda (n=41) 16 (%39), 18. ayda (n=31) 11 (%35,4), 24. ayda (n=19) 9 (%47,3) olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların adefovir dipivoksil tedavisine aylara göre yanıtları

	3.ay n=47 (%oran)	6.ay n=47 (%oran)	12.ay n=41 (%oran)	18.ay n=31 (%oran)	24.ay n=19 (%oran)
Tam cevaplı	3 (%6,3)	7 (%14,8)	12 (%29,2)	7 (%22,5)	5 (%26,3)
Kısmi cevaplı	18 (%38,2)	23 (%48,9)	23 (%56)	18 (%58)	12 (%63,1)
Cevapsız	26 (%55,3)	17 (%36,1)	6 (%16,6)	6 (%19,3)	2 (%10,5)
Biyokimyasal yanıt	13 (%27,6)	20 (%42,5)	26 (%63,4)	18 (%58)	10 (%52,6)
Virolojik yanıt	18 (%38,2)	27 (%57,4)	30 (%73,1)	21 (%67,7)	14 (%73,6)
HBV-DNA neg.leşmesi	3 (%6,3)	10 (%21,2)	16 (%39)	11 (%35,4)	9 (%47,3)
Adefovire dirnç gelişen	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Hepatit alevlenmesi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

Tam cevaplı: HBV-DNA'sı negatifleşip (<400 kop/ml), ALT değeri normale gerileyenler (<43UI/L), **Kısmi cevaplı:** Sadece enzimleri normale gerileyip HBV-DNA'sı negatifleşmeyenler veya ALT değeri yüksek olup virolojik yanıt alınanlar (HBV-DNA < 10⁴kop/ml), **Cevapsız:** HBV-DNA'sı 10⁴kopya/ml'den fazla ve ALT'si yüksek seyredenler, **Biyokimyasal yanıt:** Serum ALT'sinin normale gerilemesi (<43UI/L), **Virolojik yanıt:** HBV replikasyonunun baskılanması (HBV DNA < 10⁴kop/ml ye gerilemesi), **HBV-DNA'nın negatifleşmesi:** HBV-DNA'nın belirlenemeyecek kadar (HBV-DNA <400 kop/ml) azalması, **Hepatit alevlenmesi:** ALT'nin ≥ 5 kat artması.

Adefovir dipivoksil tedavisi sonrası hiçbir hastada **adefovir dipivoksile direnç gelişimi** görülmedi. Hepatit alevlenmesi veya hepatik dekompanseasyon olabileceği düşünülerek ilk 3 ay adefovir-lamivudin kombine tedavisi verilen 18 hasta ile tek başına adefovir verilen 29 hastanın

hiçbirinde **hepatit alevlenmesi** olmadı (Tablo 14). HBeAg pozitif olan 22 hastanın hiçbirinde HBeAg serokonversiyonu oluşmadı; sadece 1 hastada tedavinin 6. ayında HBeAg kaybı gelişti ve takip edildiği 24. aya kadar HBeAg negatif/anti-HBe negatif olarak devam etti.

Adefovir dipivoksil tedavisi verilen hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek klinik veya laboratuvar yan etki görülmedi. Hastaların takiplerinde glukoz ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir artış görülmedi. Hastaların klinik olarak sorgulandığı yan etkiler tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Klinik olarak sorgulanan yan etkiler

Yan etki	Hasta sayısı n=47 (%)
Halsizlik	10 (21)
Baş ağrısı	3 (6)
Farenjit	0
Karın ağrısı	4 (8)
Uykusuzluk	5 (10)
Ateş	0
Sinuzit	0
Artralji	3 (6)
Öksürük	1 (2)
Bulantı	4 (8)
Dispepsi	8 (17)
Diyare	0
Sırt ağrısı	3 (6)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada yaklaşık %4 ve ülkemizde %4–12 oranıyla oldukça yaygın olarak görülen hepatit B virus infeksiyonu önemli sağlık sorunlarından biridir. HBV'ye bağlı kronik hepatit tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. KHB karaciğer sirozuna ilerleyebilmesi ve hepatoselüler kanser gelişmesi riski nedeniyle insan sağlığı için önemli bir problemdir. KHB tedavisinde amaç viral replikasyonun durdurulması, karaciğer histolojisinde düzelme ve sonuç olarak siroz ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonların, bunlara bağlı mortalitenin önlenmesidir (1-8).

KHB tedavisinde lamivudin uzun süredir kullanılmaktadır. Lamivudinin hem HBeAg pozitif hem de anti-HBe pozitif KHB'li hastalarda etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Lamivudinin uzun süre kullanımında en önemli sorunlardan biri direnç gelişimidir. HBeAg pozitif, KHB'li 58 hastanın 5 yıl boyunca devamlı lamivudin tedavisi almasıyla HBeAg serokonversiyon oranı 1,2,3,4 ve 5. yıllarda sırasıyla %17, %27, %33, %47 ve %50 olarak bulunmuştur. Bununla beraber bu hastalarda tedavinin 1. yılında %14 ve sonrasında sırasıyla 2,3,4 ve 5. yıllarda %38, %49, %66 ve %69 oranında lamivudine dirençli mutant HBV gelişmiştir (128). Lamivudin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda HBV genotipi ile lamivudin direnci arasında bir ilişki saptanmamıştır (129).

Lamivudine direnç gelişimi genellikle 2 aşamada olmaktadır:

- 1- Genotipik direnç: HBV-DNA'da orta derecede bir artış (10^3 - 10^6 kop/ml) vardır ve ALT normaldir.
- 2- Fenotipik direnç: HBV-DNA belirgin olarak artar (10^6 kop/ml) ve ALT de normalden yüksektir.

Lamivudine genotipik direnç gelişmesi ile fenotipik direnç gelişmesi arasında yaklaşık olarak 3-24 aylık bir süre bulunur (72). KHB'si olup, lamivudin kullanan 74 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak; bir gruba genotipik direnç geliştiğinde lamivudin tedavisine adefovir eklenirken

diğer grupta fenotipik direnç geliştiğinde lamivudine adefovir eklenmiştir. Adefoviri genotipik direnç döneminde erken alan hastalarda, fenotipik direnç döneminde daha sonra alanlara göre HBV-DNA'nın daha hızlı ve kalıcı olarak baskılandığı görülmüştür (130). Bu çalışmanın sonucu olarak lamivudinele tedavi edilen KHB'li hastaların 3 aylık aralarla takip edilerek genotipik direnç saptanır saptanmaz lamivudine adefovir eklenmesi önerilmiştir. Çalışmamızda ise biz hastalara fenotipik direnç geliştikten sonra adefovir tedavisi verdik. Toplumumuzda KHB'li başka bir hasta grubunda lamivudine genotipik direnç geliştikten sonra adefovir tedavisi verilerek tedaviye yanıtlar bizim çalışmamızla karşılaştırılabilir.

KHB tedavisi yapılan birçok klinikte lamivudine dirence neden olan HBV mutasyonunu saptayacak genotip tetkik olanağı yoktur. Böyle durumlarda hastalarda lamivudine dirençli HBV varlığı yukarıdaki çalışmada da saptandığı gibi klinik bazı tanımlamalarla söylenebilir. Lamivudin tedavisinin yetersizliği řu klinik tanımlarla yapılabilir:

- Serum HBV-DNA seviyesinin $>10^6$ kop/ml olması
- ALT $\geq 1,2$ X NÜS olması.

Bu durumların varlığı büyük oranda hastada lamivudine dirençli mutasyonların olduğunu gösterebilir (102). Bizim çalışmamızda, çalışmaya aldığımız 47 hastanın hepsinde lamivudin direnç mutasyonu (YMDD) varlığına olanaklar el vermediğı için bakılmadı. YMDD mutasyonu baktığımız 19 hastanın hepsinde mutasyon pozitif bulundu. Bu sonucumuz da yukarıdaki düşünceyi destekler yöndedir ve klinik bazı tanımlamalarla lamivudine dirençli HBV varlığı bizce de söylenebilir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi genotipik direnç döneminde erkenden adefovir tedavisi alan hastalarda sonuçların daha iyi olduğu düşünöldüğünde, HBV-DNA takibi ve sonrasında uygun hastalarda genotipik tetkik yapılması daha doğru olabilir.

Lamivudine direnç gelişmesi bazı hastalarda hepatit alevlenmesine veya hepatic dekompanseasyona neden olabilir. Bu nedenle lamivudine dirençli KHB'li hastalara ilave veya yeni antiviral tedaviler verilmesi gerekmektedir.

Lamivudine dirençli HBV mutantlarına *in vivo* ve *in vitro* olarak adefovir etkili olduğundan, lamivudine dirençli hastalarda tedavi olarak adefovir verilmesi önerilmiştir (57). Lamivudine dirençli KHB'li hastalarda etkinliği kanıtlanmış olan adefovir, oral alım sonrası gastrointestinal kanalda değişim ve hücre içine transportu takiben 2 fosforilasyon reaksiyonu sonrası aktif molekül olan adefovir difosfata dönüşür. Adefovir selektif olarak HBV'nin reverse transkriptaz DNA polimerazı, endojen substrat deoksiadenozin trifosfatla (dATP) yarışarak inhibe eder. Viral DNA'ya dahil olarak viral DNA sentezinin erken sonlanmasına neden olur (131,132).

Biz de çalışmamızda lamivudine dirençli KHB'li 47 hastada adefovir tedavisinin AST, ALT ve HBV-DNA değerlerinde anlamlı olarak azalmaya neden olarak etkili olduğunu gösterdik. Ayrıca lamivudine dirençli KHB'li, HBeAg pozitif (22 hasta) ve anti-HBe pozitif (25 hasta) hastalar adefovir tedavisine yanıt bakımından karşılaştırıldı ve fark bulunmadı. Çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde adefovir dipivoksil, hem HBeAg pozitif hem de anti-HBe pozitif, lamivudine dirençli KHB'li hastalarda etkili olarak bulundu (89,90).

Lamivudine dirençli, HBeAg pozitif KHB'li 59 hastayla yapılan bir prospektif, randomize çalışmada hastalar lamivudine devam, lamivudine adefovir eklenmesi ve tek başına adefovir şeklinde randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda HBV-DNA'da ortalama azalma adefovir monoterapisi ve kombinasyon alan grupta benzer bulunmuştur ($4\log_{10} - 3,6\log_{10}$ kop/ml). Bu nedenle adefovire geçilecek lamivudine dirençli KHB'li hastalarda lamivudine devam etmenin bir faydası olmadığı bildirilmiştir (107). Biz de çalışmamızda hastalara tek başına adefovir tedavisi verdik. Yalnız hepatit alevlenmesi veya

hepatik dekompanseasyon olabileceği düşünölen 19 hastaya ilk 3 ay adefovir+lamivudin kombine tedavi verilerek daha sonra tek başına adefovirle devam edildi. Adefovir tedavisi verdiğimiz hiçbir hastada hepatit alevlenmesi veya hepatik dekompanseasyon görölmödi.

Devam eden lamivudin tedavisine adefovirin eklenmesi ile tek başına adefovir tedavisinin karşılaştırıldığı diğer birkaç çalışmada viral supresyonda, HBeAg serokonversiyonunda veya ALT alevlenmesi sıklığında 1. yılda bir farklılık görölmömiştir (107,133). Bununla beraber 467 lamivudine dirençli kronik hepatit B hastasının toplandığı bir çalışmada adefovire direncin sadece lamivudine devam edilmeyenlerde göröldüğü gösterilmiştir (134).

KHB'li, naiv (yeni tanıli-tedavi almamış) 112 hastada (107'sinde HBeAg pozitif) adefovir monoterapisi, lamivudin monoterapisi ve lamivudin ile adefovir kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Adefovir+lamivudin kombinasyonu ile adefovir monoterapisi arasında ortalama serum HBV-DNA azalmasında (-5,41 ve -4,80 log kop/ml, PCR ile ölçölemeyecek HBV-DNA oranı %39 ve %41) ve HBeAg kaybı (%19 ve %20) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer taraftan lamivudin direnci insidansı açısından kombinasyon grubu lamivudin monoterapisinden anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur (%2'ye %20; p<0,003) (135).

Hepatit B tedavisinin gidişinde adefovire direnç gelişimi lamivudinle karşılaştırıldığında daha az siktir ve daha geç oluşur. Uzun dönem lamivudin tedavisi verilen 998 hastalık çalışma bilgilerine göre direnç 1. yılda %23'ten 4. yılda %71'e artar (78). Diğer taraftan HBeAg negatif, nükleozid naiv KHB'li 124 hastada adefovir ile yapılan klinik çalışmada adefovirin direnç oranları 1. yılda %0, 2. yılda %3, 3.yılda %11 ve 4. yılda %18 olarak bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda adefovir tedavisine yanıt alınan hiçbir hastada takip süresince adefovire direnç gelişimi görölmödi. Çalışmamızda hastaları en fazla 24 ay takip ettiğimiz için adefovir direnci gelişimi ile ilgili sonuçlar

yönünden hastaların daha uzun süreli takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda adefovir tedavisi verdiğimiz hastaların ortalama %27,5'inde tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt alamadık. Elimizdeki sınırlı bilgilere göre adefovire yetersiz yanıt direnç nedeniyle olabilir. Yapılan bir çalışmada HBeAg negatif, KHB'li 185 hastada 48. haftada adefovire yetersiz yanıt verenlerin (başlangıç değerine göre HBV-DNA'da $<2,5 \log_{10}$ kop/ml azalma) 4/6'sında (%67) uzun dönem takipte adefovire direnç geliştiği görülmüştür (136). 5 klinik çalışmadan toplanan bilgilerle yapılan bir analizde, adefovirle tedavi edilen hastaların 48. haftada HBV-DNA'sı $>6 \log_{10}$ kop/ml olanların %67'sinde adefovir direnci bulunmuştur (109,137).

Adefovire yetersiz yanıtın birkaç nedeni olabilir:

- 1- Non-komplians
- 2- Uygun olmayan doza bağlı düşük antiviral etki
- 3- Hastalar arasındaki hepatik deaminaz aktivitesindeki değişikliklerden dolayı ön ilacın (adefovir dipivoksil), aktif forma (adefovir difosfat) yetersiz dönüşümü.

Bir çalışmada adefovire direnç risk artışı; HBV genotip D, ileri yaş ve daha önce lamivudin alan hastalarda adefovirin tek başına verilmesi ile ilişkili bulunmuştur (138).

Adefovire lamivudinden daha düşük oranda direnç gelişme nedeni aralarındaki bir kaç yapısal farklılıktan kaynaklanabilir. Birincisi adefovirin aktif metaboliti olan adefovir difosfat, doğal substratı olan dATP'ye lamivudinden daha fazla benzerdir (139). Adefovir difosfat lamivudinden farklı olarak L-sugar halkasının yerine bir minimal asiklik bağlayıcıya sahiptir ve böylece dATP'nin D-sugar halkasıyla sıkı bir şekilde eşleşir. Bu durum viral polimerazın mutasyonunu zorlaştırır (140). İkinci olarak lamivudin gibi nükleozid analogları için 3 fosforilasyon basamağı gerekirken monofosforile

olmuş bir nükleotid olan adefovir için 2 fosforilasyon basamağı gereklidir. Sonuç olarak adefovir bir nükleotid analogudur ve nükleozid analoglarından ilaç transportu ve metabolizmasıyla farklıdır (141).

Adefovire dirençli KHB'li hastaların uzun dönem bulguları bilinmemektedir. Adefovir tedavisi alırken HBV-DNA'daki 1log veya daha fazla artış ALT artışından önce adefovir direncinin erken bir göstergesidir. Adefovire dirençli mutasyonlarda antiviral etkide küçük değişiklikler olmasına rağmen ileri karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda hepatik dekompanseasyon gelişebilir (142).

KHB'li HBeAg negatif hastalarda 4 yıl adefovir monoterapisini takiben %18 oranında adefovire direnç geliştiği bildirilmiştir (143). HIV ve HBV birlikte infekte hastalar gibi yüksek oranda lamivudine dirençli türler olan hastalarda lamivudinle kombinasyon tedavisinin adefovire karşı direnç gelişimini önlediği gösterilmiştir (144). Lamivudin-adefovire kombinasyon tedavisi alan hastalardaki adefovir direnç riskinin düşük olması iki ilaç arasında çapraz direnç olmadığını gösterebilir.

KHB'li naiv hastaların tedavisinde adefovire direnç mutasyonu nadirdir ve geç gelişir (89,90,103). Bir çalışmada lamivudine dirençli KHB'li 57 hastaya adefovir 10mg/gün monoterapisi verilmesiyle, naiv KHB'li 38 hastaya monoterapi olarak adefovir 10mg/gün verilerek, 48 haftalık tedavi sonrası direnç gelişimi yönünden karşılaştırılmışlardır. 48 hafta sonra lamivudin direnci olan hastaların %10'nunda (10 hasta) adefovir direnç mutasyonu bulunurken, naiv 38 hastanın hiçbirinde mutasyon görülmemiştir. Adefovir direnci gelişenlerde gelişmeyenlere göre HBV-DNA'daki azalma anlamlı olarak daha az bulunurken ALT normalleşmesi ve HBeAg kaybı arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır (145).

Bazı çalışmalarda adefovire direnç sadece tek başına adefovir alan hastalarda gelişmiştir. Hem lamivudin hem de adefovir alan hastalarda çok

düşük oranda direnç geliştiği gösterilmiştir (109,138). Bu gözlemler adefovirin lamivudinle kombinasyonunun adefovir direncinden koruduğu veya geciktirdiğini düşündürmektedir. İnvitro olarak adefovire dirençli suşlara lamivudin etkili bulunmuştur. Tüm bu nedenlerle lamivudine dirençli KHB'li hastalarda en iyi tedavi seçeneğinin adefovire dirençli mutasyonların gelişimini önlemek veya geciktirmek için adefovir+lamivudin kombinasyonun olabileceği söylenmiştir (145).

Fakat adefovirin lamivudinle kombinasyonu hem lamivudine dirençli hastalarda hem de naiv hastalarda tek başına adefovirle karşılaştırıldığında antiviral etkinliğin arttığı gösterilmemiştir (82,135). Ek olarak adefovir ve lamivudine çoklu direnç gelişebileceği başka bir kaygıdır. Her iki ilaca da direnç gelişmesi diğer nükleotid (tenofovir) veya nükleozid (entekavir) analoglarına çapraz direnç riskini artırabilir. İnvitro çalışmalar nükleotid analogları (adefovir, tenofovir) ve nükleozid analogları (lamivudin, entekavir, telbuvidin) arasında çapraz direnç olmadığını göstermiştir (146).

Adefovire dirençli mutasyon gelişmesi antiviral supresyonda azalmaya neden olur. Adefovir direnciyle ilgili alaninin, valin veya treoninle yer değiştirmesi ve asparaginin treoninle yer değiştirmesi şeklinde 2 mutasyon bildirilmiştir (101). İnvitro çalışmalara göre adefovire dirençli HBV formları lamivudin, clevudine, emtrisitabine, entekavir ve tenofovire duyarlı bulunmuştur (147).

Yüksek viremik hastalarda HBV-DNA klirensini hızlandırmak için daha yüksek dozlarda adefovir gerekebilir. Fakat bu öneri 10mg'dan yüksek dozlarda ortaya çıkan nefrotoksisite ve ilacın terapötik indeksinin relatif olarak dar olması nedeniyle pek uygun değildir. KHB tedavisinde dozla ilişkili yanıt interferonla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tedaviye yanıt minimal viremik hastalarda, yüksek viremik hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (89).

Adefovir 10mg dozunda tedavi öncesi normal renal fonksiyonu ve kompanse karaciğer hastalığı olanlarda nefrotoksisite bildirilmemiştir (90). Çalışmamızda da 47 hastanın hiçbirinde renal fonksiyonlarda bozulma görülmedi. Birkaç çalışmada dekompanse karaciğer sirozu ve karaciğer transplantasyonu nedeniyle immunsupresif - nefrotoksik tedavi alan bazı hastalarda adefovir tedavisi sonrası nefrotoksisite bildirilmiştir (148). Renal yetmezliği olan veya renal yetmezlik riski olan hastalar adefovir tedavisi boyunca yakın takip edilmelidir.

Antiviral ilaçlarla yapılan tedaviler sonucu HBV-DNA'da baskılanma olan hastalarda karaciğerde histolojik iyileşmenin de olduğu gösterilmiştir (58). Biz çalışmamızda adefovir tedavisi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi yaparak histolojik olarak tedaviye yanıtı değerlendirmedik. Fakat daha önce karaciğer biyopsisinin de yapıldığı çalışmalarda adefovire cevap veren hastalarda karaciğerde histolojik iyileşme de olduğu görülmüştür(90).

Sonuç olarak lamivudine dirençli HBeAg pozitif veya anti-HBe pozitif KHB'li hastalarda adefovir dipivoksil tedavisinin bizim toplumumuzda da etkili olduğunu yaptığımız çalışmayla gösterdik. Adefovir dipivoksil tedavisinin uzun dönem etkisi ve direnç gelişimi yönünden değerlendirilmesi için daha fazla sayıda hastayla, daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca KHB tedavisi için daha etkili ilaçlar araştırılmalıdır. Belki de kesin çözüm ülkemizde de yapıldığı gibi tüm yenidoğanların HBV için aşılınmasıyla gelecekte HBV'nin tamamen eradike edilmesidir.

KAYNAKLAR

- 1- Lee WM. Medical progress: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733–1745.
- 2- Robertson BH, Margolis HS. Primate hepatitis B viruses-genetic diversity, geography and evolution. *Rev Med Virol* 2002;12:133-141.
- 3- Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
- 4- Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942–56.
- 5- Hepatitis B fact sheet WHO/204. Geneva: World Health Organization; October 2000. www.who.int. Accessed December 2004.
- 6- Tong MJ, Tu SS: Treatment of patients with chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil. *Semin Liver Dis* 2004;24:37.
- 7- Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit* 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Deniz Ofset, Ankara, 2001, 15.
- 8- Gürel S. Kronik Viral Hepatitler. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2004, 578-589.
- 9- Dolar ME. Hepatit B Virus Enfeksiyonu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, 2002, 187-237
- 10- Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339:952.
- 11- McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599–603.
- 12- Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, Biswas R, Waggoner JG, Wilson L, et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994;43:155–8.
- 13- Lok ASF, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839-1843.
- 14- Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-616.
- 15- Stevens, CE, Beasley, RP, Tsui, J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771.
- 16- Beasley, RP, Hwang, LY, Lin, CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146:198.
- 17- Coursaget, P, Yvonnet, B, Chotard, J, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987; 22:1.
- 18- Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92:1844.
- 19- Koff RS. Viral hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the*

- Liver. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993: 492-577.
- 20- Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management. London, Churchill Livingstone, 1993:185-205.
 - 21- Yim HJ, Suk A, Lok F. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. *Hepatology* 2006;43:173-181.
 - 22- Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, et al. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: Clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8:374.
 - 23- Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 5:1130.
 - 24- Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
 - 25- Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, 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. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
 - 26- Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/ membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987;92:220-225.
 - 27- Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-219.
 - 28- Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985;89:732-735.
 - 29- Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
 - 30- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
 - 31- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
 - 32- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-496.
 - 33- Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
 - 34- Alward, WL, McMahon, BJ, Hall, DB, et al. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development

- of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985; 151:604.
- 35- Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 1991; 13:627.
 - 36- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
 - 37- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
 - 38- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
 - 39- Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.
 - 40- Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-6
 - 41- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801.
 - 42- Perrillo RP. Hepatitis B: transmission and natural history. *Gut* 1993: S48-S49.
 - 43- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004;72:363-369.
 - 44- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, Kuo E, You SL, et al. Viral load not serum ALT is the primary predictor of progression to cirrhosis in persons chronically infected with HBV: results from a long-term prospective study. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S180.
 - 45- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-559.
 - 46- Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *HEPATOLOGY* 2003;37:19-26.
 - 47- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127 (Suppl 1):S35-S50.
 - 48- Guillevin L, Lhote F, Cohen, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:238.
 - 49- Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663.
 - 50- Lai KN, Lai FM, Chan KW, et al. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med* 1987;63:323.
 - 51- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen

- subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-2583.
- 52- Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
 - 53- Özdemir FT, Duman D, Ertem D, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16 : 183-187.
 - 54- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-1209.
 - 55- Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002;35:1274-1276.
 - 56- Zoliner B, Petersen J, Schafer P, et al. Subtype-dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:1273-1277.
 - 57- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
 - 58- Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis B. September 14-16,2002. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S3-S25.
 - 59- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, 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.
 - 60- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Clinical Update:Treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12: 333–345.
 - 61- Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds) *Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management*. Churchill Livingstone, London, 1993, p: 185-205.
 - 62- Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003; 39:S93–S98.
 - 63- Wong DK, Cheung AM, Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis [see comments]. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
 - 64- Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422- 1427.
 - 65- Thomas HC, Karayiannis P, Brook G. Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. *J Hepatol* 1991; 13: S4–S7.
 - 66- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10:298
 - 67- Cutler DL. Pharmacology of interferon. In Arroyo V, Bosch J, Rodes J (eds). *Treatments in Hepatology*, Barcelona, 1995, p: 131-139.

- 68- Dienstag, JL, Schiff, ER, Wright, TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256.
- 69- Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562–568.
- 70- Goodman Z, Dhillon AP, Wu PC, Gray F, Atkins M, Stevenson C, Barber J, Brown N, Crowther L, Woessner M. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Hepatol* 1999;30(suppl 1):59.
- 71- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828
- 72- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e Antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32:847.
- 73- Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32:828.
- 74- Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66:435
- 75- Tassopoulos NC, Vopes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889.
- 76- Marco VD, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40:883.
- 77- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33:751.
- 78- Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125:1714.
- 79- Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32:1145.
- 80- Lampertico P, Vigano M, Iavarone M, et al. The long-term outcome of HBeAg-negative patients with cirrhosis treated with lamivudine monotherapy: a 5-year prospective cohort study (abstract). *J Hepatol* 2004; 40 (Suppl 1):16.
- 81- Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstr). *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(suppl):A60.
- 82- Peters M, Hann HW, Martin P, et al: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91–101.
- 83- Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung N, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine

- therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
- 84- Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105–117.
- 85- Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung N, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy of patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687–696.
- 86- Mutimer D, Pillay D, Shields P, Cane P, Ratcliffe D, Martin B, Buchan S, Boxall L, O'Donnell K, Shaw J, Hubscher S, Elias E. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus infection in the liver transplant recipient. *Gut* 2000;46:107–113.
- 87- Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42:173-179.
- 88- Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
- 89- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Sievert W, Schiffman M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- 90- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e-antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- 91- Perrillo RP, 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.
- 92- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419–1427.
- 93- Kramata P, Votruba I, Otova B, Holy A. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonmethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerases alpha, delta and epsilon. *Mol Pharmacol* 1996;49:1005–1011.
- 94- De Clercq E. Therapeutic potential of phosphonylmethoxyalkylpurines and -pyrimidines as antiviral agents. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:319–326.
- 95- Calio R, Villani N, Balestra E et al. Enhancement of natural killer activity and interferon induction by different acyclic nucleoside phosphonates. *Antiviral Res* 1994; 23: 77–89.
- 96- Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998; 28:1669–73.

- 97- Birkus G, Gibbs CS, Cihlar T. Comparative effects of adefovir and selected nucleoside inhibitors of hepatitis B virus DNA polymerase on mitochondrial DNA in liver and skeletal muscle cells. *J Viral Hepat* 2003;10:50–54.
- 98- Annaert P, Kinget R, Naesens L, De Clercq E, Augustijns P. Transport, uptake, and metabolism of the bis (pivaloyloxymethyl)-ester prodrug of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine in an in vitro cell culture system of the intestinal mucosa (Caco-2). *Pharm Res* 1997; 14: 492–6.
- 99- Bronson JJ, Ho HT, De Boeck H, Woods K, Ghazzouli I, Martin JC, Hitchcock MJ. Biochemical pharmacology of acyclic nucleotide analogues. *Ann N Y Acad Sci* 1990;616:398–407.
- 100- Westland C, Delaney W, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107-116.
- 101- Angus P, Vaughan R, Xiong S et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125:292–7.
- 102- Westland C, Yang H, Delaney W, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine resistant hepatitis B viruses in patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2005;12:67–73.
- 103- Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, Gutfreund K, Lamy P, Murray A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129–134.
- 104- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. *Lancet* 2001;358:718–723.
- 105- Peters M, Hann H-W, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat A, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart C. Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis (abstr). *Hepatology* 2002;36:374A.
- 106- Schiff ER, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, Terrault N, Marcellin P, Lama N, James C, Fry J, Namini H, Brosgart C. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine resistant HBV in patients post liver transplantation (abstr). *Hepatology* 2001;34:446A.
- 107- Peters MG, Hann HW, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91–101.
- 108- Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 333–7.
- 109- Locarnini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Currie G, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil therapy for patients with chronic

- hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 2005;42:A36.
- 110- Westland CE, Yang H, Delaney WE, Gibbs CS, Miller MD, Wulfsohn M, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;38:96–103.
- 111- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang T-T, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology* 2005; October, LBA14.
- 112- Chang PM, Gish R, de Man R, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg positive chronic Hepatitis B: results of phase III study ETV-022 in nucleoside-naive patients (abstract). *Hepatology* 2004; 40:193A.
- 113- Gish RG, Chang PM, De Man RA, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg serconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (abstract). *Hepatology* 2005; 42:267A.
- 114- Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of Phase II trial ETV-027 (abstract). *Hepatology* 2004; 40:728A.
- 115- Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory HBeAg chronic hepatitis B: results of phase II study ETV-026 (abstract). *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1):664A.
- 116- Colonna R, Rose R, Levine S, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients (abstract). *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1):573A.
- 117- Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, 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.
- 118- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2682.
- 119- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10:298
- 120- Gish RG, Trinh H, Leung N, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: A two-year study. *J Hepatol* 2005; 43:60.
- 121- Shiffman ML, Ng TM, Kotzev IA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of emtricitabine administered once daily for treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40:172.
- 122- Shaw T, Mok SS, Locarnini SA. Inhibition of hepatitis B virus DNA polymerase by enantiomers of penciclovir triphosphate and metabolic

- basis for selective inhibition of HBV replication by penciclovir. *Hepatology* 1996; 24:996.
- 123- Aye TT, Bartholomeusz A, Shaw T, et al. Hepatitis B virus polymerase mutations during antiviral therapy in a patient following liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26:1148.
 - 124- Lai CL, Leung N, Teo EK, 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.
 - 125- Lai C, Leung NW, Teo E, et al. Phase IIb extended-treatment trial of telbivudine vs lamivudine vs combination treatment in hepatitis B patients: two-year results. *Gastroenterology* 2005; 128:A692.
 - 126- Bommel FV, Wunsche T, Schurmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication (letter). *Hepatology* 2002; 36:507.
 - 127- Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002; 186:1844.
 - 128- Ryu SH, Chung YH, Choi MH. Long-term additional lamivudine therapy enhances the durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatology* 2003; 39:614.
 - 129- Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayer J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology* 2004;39:42–50.
 - 130- Lampertico P, Vigan M, Manenti E, et al. Adefovir Rapidly Suppresses Hepatitis B in HBeAg-Negative Patients Developing Genotypic Resistance to Lamivudine . *Hepatology* 2005;42:1414-19.
 - 131- Heijntink RA, De Wilde GA, Kruining J et al. Inhibitory effect of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-adenine (PMEA) on human and duck hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 1993; 21: 141–53.
 - 132- Holy A, Votruba I, Merta A et al. Acyclic nucleotide analogues: synthesis, antiviral activity and inhibitory effects on some cellular and virus-encoded enzymes in vitro. *Antiviral Res* 1990; 13 (6): 295–311.
 - 133- Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine after the emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004;9:145–148.
 - 134- Snow A, Thibault V, Qi X, Zhu Y, Westland CE, Arterburn S, et al. Combination of adefovir and lamivudine prevented emergence of adefovir resistance mutations in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant HBV. *Gastroenterology* 2005;128:M945.
 - 135- Sung JJY, Lai JY, Zeuzme S et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naive patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis. *J Hepatol* 2003;38: 69.
 - 136- Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, 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.
 - 137- Qi X, Snow A, Thibault V, Zhu Y, Curtis M, Hadziyannis S, et al. Long-term incidence of adefovir dipivoxil resistance in chronic hepatitis B

- patients after 144 weeks of therapy. *J Hepatol* 2004;40:A57.
- 138- Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2006;44:283–290.
- 139- Zoulim F. Assessing hepatitis B virus resistance in vitro and molecular mechanisms of nucleoside resistance. *Sem Liver Dis* 2002;22 : 23–31.
- 140- Das K, Xiong X, Yang H et al. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine and emtricitabine. *J Virol* 2001;75;10:4771–9.
- 141- Seigneres B, Martin P, Werle B et al. Effects of pyrimidine and purine analog combinations in the duck hepatitis B virus infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (6):1842–52.
- 142- Fung SK, Andreone P, Han SH, Reddy KR, Regev A, Keeffe E, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937–943.
- 143- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil demonstrates sustained efficacy in HBeAg negative chronic hepatitis B patients . *J Hepatol* 2005;42:178.
- 144- Benhamou Y, Bonyhay L. Treatment of hepatitis B virus infection in patients coinfectd with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33: 617-627.
- 145- Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased Risk of Adefovir Resistance in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B After 48 Weeks of Adefovir Dipivoxil Monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
- 146- Lau GK, Cooksley H, Ribiero 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-positive chronic hepatitis B: efficacy and mechanisms of treatment response. *Hepatology* 2004;40:A1155.
- 147- Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391–1398.
- 148- Gornals JB, Casanovas T, Sabido M, et al. Clinical and Virological Effects During Two Years of Ongoing Adefovir Dipivoxil in the Treatment of Lamivudine Resistant Chronic Hepatitis B. *InfectionTransplantation Proceedings* 2005;37:3957–3959.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, yetiŐmemde bŸyŸk emekleri geĉen baŐta anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Őazi İMAMOğLU olmak Ÿzere tŸm iĉ hastalıkları ōđretim Ÿyeleri ve uzmanlarına, birlikte ĉalıŐtıđım tŸm asistan arkadaşlarıma ve iĉ hastalıkları personeline teŐekkŸr ederim.

Ayrıca sabrı, ilgisi ve yardımlarıyla tezimi tamamlamamda ve eğitimimde bŸyŸk emeği geĉen tez danıŐmanın Prof. Dr. Selim GŸREL'e teŐekkŸr ederim.

Beni yetiŐtiren aileme, bana her zaman destek olan eŐim ve biricik kızıma sonsuz ŐŸkran duygularıyla...

ÖZGEÇMİŞ

11.05.1976 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kocaeli'nin Gebze ilçesinde tamamlayıp 1995 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesine girdim. Tıp eğitimini tamamladığım 2001 yılında uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistan olarak hekimlik hayatıma devam etmekteyim.