

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

KRONİK B HEPATİTİ

Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu
2007



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. AÇIKLAMALAR	1
3. TANIMLAMALAR	2
4. HBV İNFEKSİYONU, BULAŞMASI, EPİDEMİYOLOJİSİ ve DOĞAL SEYRİ.....	2
4.1. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLLARI	3
4.2. HBV İNFEKSİYONU YÖNÜNDEN TARANMASI GEREKENLER	3
4.3. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN SEYRİ	4
4.4. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN KÖTÜ PROGNOZU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	5
5. HBsAg POZİTİF BULUNANLARDA İLK YAPILACAKLAR	5
6. HBV AŞILAMASI.....	6
7. HBV TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER	7
8. HBsAg POZİTİF SAPTANAN BİR KİŞİNİN TAKİBİ	8
9. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TAKİBİ	9
10. HEPATİT B TEDAVİSİNİN AMACI, ENDİKASYONLARI VE CEVAP TANIMLAMALARI	10
10.1. HEPATİT B TEDAVİSİNİN AMACI.....	10
10.2. CEVAP TANIMLARI	10
10.3. CEVABIN ZAMANA GÖRE TANIMLARI.....	11
10.4. TEDAVİ ENDİKASYONLARI	11
10.5. İZLENECEK HASTALAR	11
11. KRONİK B HEPATİTİ TEDAVİSİ.....	12
12. NÜKLEOS(T)İD ANALOGLARI KULLANIMINDA DİRENÇ	14
13. KRONİK DELTA HEPATİTİ TEDAVİSİ	16
14. HBV+HCV İNFEKSİYONU.....	16
15. HBV+HIV İNFEKSİYONU	16
16. ÇOCUKLARDA KRONİK B HEPATİTİ.....	17
17. HEPATİT B VİRUSU İNFEKSİYONUNA BAĞLI AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ.....	17
18. KRONİK HBV İNFEKSİYONU ÜZERİNE AKUT ALEVLENMELER	19
19. HBV İNFEKSİYONUNDA TRANSPLANTASYON	20
20. İMMÜN SUPRESYON ALAN HASTALARDA YAKLAŞIM	20
21. GEBELİK VE HBV İNFEKSİYONU	22
22. KRONİK B HEPATİTİNDE DİYET, ALKOL VE EGZERSİZ.....	23
23. SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE HBV İNFEKSİYONU	24
24. SOSYAL SORUNLAR	25
KAYNAKLAR	26

Kronik B Hepatiti

Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu

2007

1. GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada 400 milyon kadar kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3.5 milyon kişi HBV ile infektidir (1). Kronik olarak infekte olan kişiler %15-40 ihtimalle hastalığa bağlı karaciğer komplikasyonlarından kaybedilirler. Etkili aşılamaya rağmen hastalık gelecek 10 yıllarda önemini korumaya devam edecektir (2). Hastalığın yaygınlığı, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması yanında tedavisindeki sorunlar da hastalığı önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Bu raporda HBV virolojisi, hastalığın patogenezi, bulaşma şekilleri ve epidemiyolojisi, korunma, tanı yöntemleri, tarama programları, standart hasta ve özel grupların tedavileri ile sosyal sorunlar gözden geçirilecek ve ilgili konularda tavsiyelerde bulunulacaktır.

2. AÇIKLAMALAR

Bu kılavuz 11-12 Ocak 2007 tarihlerinde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneğinin İstanbul’da yaptığı “Hepatit B Güncelleme Toplantısı (HBG)”nın nihai raporudur.

HBG toplantısının amacı: 1) B hepatiti hakkında güncel bilgileri sunmak, 2) Mevcut bilgilere ve verilere göre 2007 yılı ve sonrası için en uygun yaklaşımları ortaya koymak, 3) Klinisyenlere yol gösterici güncel öneriler sunmak, 4) Gelecek araştırmalar için öneriler geliştirmek, 5) B hepatiti için toplumsal planda yapılacaklar için öneriler geliştirmek olarak özetlenebilir.

HBG toplantısının katılımcı profili: Toplantı 49 konuşmacı ve 260 dinleyicinin katılımıyla yapılmıştır. Katılımcıların 163’ü gastroenterolog, 82’si mikrobiyolog veya infeksiyon hastalıkları uzmanı, 56’sı dahiliyeci, 8’i diğer uzmanlık dallarındandır.

HBG toplantısının yapılış şekli: Toplantıda konuşmacılar konularını tartışmalı konulara girmeden eldeki deliller ışığında, şahsi görüşlerini olabildiğince konuşmaya katmayarak anlatmışlardır. Verdikleri bilgilerin nasıl bir kaynaktan geldiğini delil derecesine göre belirtmişlerdir. Bu yazıda da aynı delil derecesini kullanılmaktadır. Konuşmaların sonunda zaman el verdiğince dinleyicilerden yazılı sorular alınmış ve konuşmacıya yöneltilmiştir. Bunun arkasından konuşma konusuyla ilişkili kesin olmayan, tartışmalı hususlara açıklık getirmek ve konuşmanın ışığında dinleyicilerde oluşan eğilimi görmek için toplantıdan önce hazırlanan ve Web sayfasında (<http://www.hepatitb2007.com>) sunulan standart sorular tüm salona yöneltilmiş ve dinleyicilerin fikirleri oylanmıştır.

HBG Toplantısı sonuç raporunun oluşturulması: Bu rapor hepatit B virusu (HBV) virolojisi, varyasyonları, kronik HBV infeksiyonunun epidemiyolojisi, korunması, tanı yöntemleri, tedavisi konusunda ilgili hekimlere güncel bilgiler vermek ve yararlanabilecekleri bir kılavuz oluşturulmak üzere hazırlanmıştır. Raporun ana kaynağı HBG toplantısının sunumlarıdır. Sunumlarda atıfta bulunulan çalışmalar da bu kapsamda değerlendirilmiştir. PubMed’de yayınlanan B hepatiti ile ilgili çalışmalar, editor yazıları ve derlemeler gözden geçirilmiştir. AASLD, EASL, APASL kılavuzlarından da yararlanılmıştır. B hepatiti ile ilgili kesin karara ulaşılamayan konularda HBG toplantısında dinleyici ve konuşmacılara oylatılan sorulara verilen cevaplar konuyla ilgili hekimlerin genel eğilimi olarak sunulmuştur. Bu eğilim her zaman gerçeğe tam örtüşmeyebilir, ancak zaten tartışmalı konularda gerçeğe tam olarak ulaşılmamıştır.

Kılavuza katkıda bulunan değerli bilim adamlarının listesi toplantının programıyla birlikte Ek-1’de verilmiştir. Katkısı bulunan bütün meslektaşlarımıza sonsuz teşekkür ederiz.

Kılavuzda kullanılan ifadelerin açıklaması: Kılavuzda HBV DNA birimi olarak kopya/ml kullanılmıştır. Yaklaşık olarak 5 kopya/ml=1 IU/ml olarak düşünülmelidir. Karaciğer biyopsisi ile ilgili olarak Modifiye Knodell skoru (Ishak skoru) esas alınmıştır (Bakınız Ek-2). Birden fazla kriterin bir arada varlığının söz konusu olduğu durumları ifade etmek için “+” kullanılmıştır. İkinci kriterin var olup olmaması önemli olmadığı durumlarda “±” kullanılmıştır.

3. TANIMLAMALAR

- **Kronik B Hepatiti:** Hepatit B virusu varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi. HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması gerekir ($>10^4$ kopya/ml).
- **İnaktif hepatit B virus enfeksiyonu (inaktif HBV taşıyıcılığı):** HBV enfeksiyonu devam etmesine rağmen virus replikasyonunun önemsiz düzeyde, HBeAg negatif, transaminazların sürekli normal olduğu durum. Karaciğerde önemli histopatolojik bozukluk yoktur.
- **İmmun toleranslı hasta:** HBeAg(+), HBV DNA $> 10^5$ kopya/ml, ALT sürekli normal hastalar. Enfeksiyonun erken dönemlerini temsil ederler.
- **Geçirilmiş B hepatiti:** HBV'nun aktif enfeksiyonunu gösteren HBsAg, HBV DNA, HBeAg gibi göstergelerin negatif olduğu, biyokimyasal veya histolojik olarak karaciğerde aktif bir hastalığın olmadığı eski HBV enfeksiyonu. Kendisini çoğunlukla anti-HBc IgG ve anti-HBs pozitifliği ile belli eder. İzole anti-HBc pozitifliklerinin en sık sebebi geçirilmiş B hepatitidir.
- **Hepatit B akut alevlenmesi:** Kronik B hepatiti seyri sırasında transaminaz düzeyinin önceki düzeyin 2 mislinden fazla veya normalin 10 mislinden fazla artması.
- **Hepatit B reaktivasyonu:** İnaktif veya geçirilmiş enfeksiyonun aktif enfeksiyon haline dönüşmesi. Karaciğerde nekroinflamasyonun oluşması, serumda HBV DNA ve transaminaz düzeylerinin artmasıyla kendini gösterir.
- **HBeAg temizlenmesi:** HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatif hale gelmesi.
- **HBeAg serokonversiyonu:** HBeAg pozitif bir kişide HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe pozitifleşmesi. HBV DNA'nın önemsiz düzeylere düşmesi eşlik etmelidir.
- **HBeAg reversiyonu (yeniden pozitifleşmesi):** HBeAg negatif, anti-HBe pozitif bir kişide HBeAg'nin yeniden pozitifleşmesi.
- **HBsAg serokonversiyonu:** HBsAg pozitif olan bir kişide HBsAg negatif, anti-HBs pozitif hale gelmesi.
- **Tanısal kriterler:**
 - **Kronik B Hepatiti:**
 - a) HBsAg(+) > 6 ay veya HBsAg(+) + anti-HBc Ig M(-)
 - b) HBV DNA $> 10^4$ kopya/ml
 - c) Sürekli veya intermittan transaminaz yüksekliği
 - d) Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite \pm fibrozis
 - **HBeAg(+) ve HBeAg(-) kronik B hepatiti:** Yukarıdaki kriterlere sahip hastalarda HBeAg(+) veya HBeAg(-) olması. Viroloji, klinik, prognoz ve tedavi cevabı bakımından farklılıkları olduğu için ayrı iki hastalık gibi değerlendirilirler (Bakınız Tablo 1).
 - **İnaktif HBV taşıyıcılığı:**
 - a) HBsAg(+) > 6 ay veya HBsAg(+) + anti-HBc Ig M(-)
 - b) HBeAg(-) + anti-HBe(+)
 - c) Serum HBV DNA $< 10^4$ kopya/ml
 - d) Sürekli normal transaminaz değerleri
 - e) Yapılırsa karaciğer biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (biyopsi yapılmasına gerek yoktur)

4. HBV İNFEKSİYONU, BULAŞMASI, EPİDEMİYOLOJİSİ ve DOĞAL SEYRİ

HBV, bir DNA virusudur. Hepadnaviridea ailesindedir. Türe özgü enfeksiyon yapar. HBV sadece primatlarda enfeksiyon yapabilir.

4.1. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLLARI

HBV, perinatal, perkütan veya cinsel yolla bulaşır. Bunun yanında özellikle hastalığın orta ve yüksek endemik bulunduğu bölgelerde çocukluk çağında kişiden kişiye yakın temasla da bulaşabilir (horizontal bulaş). Ülkemizde en yaygın bulaşma şekli horizontal bulaşmadır (3-5). İkinci sıklıkta önemli olan vertikal bulaşmadır. Muhtemelen üçüncü sıklıkta cinsel yolla bulaşma önem kazanmaktadır. Perkütan ve parenteral bulaşma intravenöz ilaç kullanımı çok nadir olduğu için çok önemli değildir.

Ülkemizde HBsAg taşıyıcılığı ortalama % 4-5 civarındadır (6). Batı bölgelerinde %2-4, Doğu, Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %4-8 civarındadır (%3.9-12.5). Güneydoğu Anadolu bölgesinde, özellikle Diyarbakır ve çevre illerde bu oran genellikle %10'un üzerindedir. Bu HBV sıklığı ile ülkemiz orta derecede endemik bölgeler arasındadır. Ama Doğu ve Güneydoğuyu ayrı mütalaa edersek yer yer yüksek endemisiteye uyan bölgelerimiz de vardır. Anti-HBs pozitifliği %30 civarındadır. Ülkemizde diğer Akdeniz çevresi ülkelerde olduğu gibi genotip D ile infeksiyon hakimdir (7-9). Serolojik subtip ise ayw'dur.

Ülkemizde kronik B hepatitleri içinde HBeAg pozitifliği oranı %30-35 civarındadır. Hastalığın daha seyrek görüldüğü Akdeniz ülkelerinden daha fazla oranda HBeAg pozitifliği vardır. Genotip D infeksiyonu %100'e yakınken HBeAg pozitifliğinin daha fazla olmasının nedeni muhtemelen genç infekte nüfusun fazlalığı olmalıdır.

Taranan çeşitli toplum gruplarında genel toplumdan daha yüksek HBsAg pozitifliği gösterenler işitme engelliler, temizlik işçileri, berber ve kuaförler, kasaplar, kahvehane çalışanları, mahkumlardır.

4.2. HBV İNFEKSİYONU YÖNÜNDEN TARANMASI GEREKENLER (10, 11)

HBV taraması yapılacak kişiler iki grupta toplanır:

- I. **Risk taşıyanlar.** Hastalığa sahip olup olmadıkları ve sahip değiller ve doğal bağışık değillerse korunmaları için taramaları gerekir. (Kanıt A)
 - a. Cinsel partnerinde HBsAg pozitifliği olan kişiler
 - b. Çok sayıda kişi ile cinsel ilişki kuranlar
 - c. Erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlar
 - d. Damar içi ilaç alışkanlığı olanlar
 - e. HIV pozitif olgular
 - f. Kronik hepatit B olgularının ev içi temaslıları
 - g. Bakım evinde yaşayan ve gelişme geriliği olan olgular ile onlara bakım veren personel
 - h. Hapishanelerde kalanlar
 - i. Sağlık çalışanları
 - j. Kronik renal yetmezlikli olgular
 - i. Hemodiyaliz
 - ii. Periton diyalizi
- II. **Hastalığın bulunmasının kendileri ve çevresi için risk yaratacağı kişiler**
 - a. Gebeler
 - b. Kronik karaciğer hastalığı olanlar
 - c. Kanser kemoterapisi veya immünosupresif tedavi verilecek olanlar veya alanlar
 - d. Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri (12)
 - e. Transaminaz değerleri yüksek olanlar
 - f. Akut hepatit geçirmekte olanlar

Taramada kullanılacak testler:

Taramada öncelikle anti-HBc IgG bakılmalıdır. Pozitif bulunduğunda HBsAg ve anti-HBs bakılmalıdır.

4.3. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN SEYRİ:

Yenidoğan veya erken çocukluk döneminde alınan infeksiyonun beklenen seyri şöyledir:

- A. İmmün tolerans dönemi:** Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immün yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile infekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV alabildiğine replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz değerleri normal olmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak yapılırsa normal ya da minimal aktiviteli hepatit gözlenir. (13).
- B. İmmün temizlenme dönemi:** Genellikle adölesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. Bunun sonucunda transaminaz değerleri yükselir (bazen dalgalı aşırı yükselmeler görülebilir, infekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyi düşer, HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelebilir (Senede %10-20, 10 yılda %70-85). Bu dönem yıllarca ya da on yıllarca sürebilir (14, 15).
- C. İnaktif dönem:** İmmün temizlenme döneminin sonunda infekte hücre kitlesinin azalması, virusun replikasyonunu azaltması, dolayısıyla immün cevabın yatışması sonucunda transaminazların normal, virus replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde hastalar siroz olurlar. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur. (16, 17). İnaktif taşıyıcılığın prognozu çok iyidir. (18-20).
- D. Reaktivasyon dönemi:** İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virus replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Hastalık ilerlemeye devam eder. Bu hastalarda mutant HBV'ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bazı hastalar inaktif döneme girmeden HBeAg serokonversiyonundan sonra HBeAg negatif kronik B hepatiti şeklinde seyir gösterebilirler.

Erişkin hastalarda kronikleşme olduğunda belirgin bir immün tolerans dönemi gelişmeden hastalık seyrine devam edebilir.

Tablo 1. HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik B hepatitinin başlıca farklılıkları

	HBeAg(+)	HBeAg(-)
Görüldüğü yaş	24-36 (median: 31)	36-45 (median: 40)
İlk tanıda siroz	%10-24	%30-40
HBV DNA düzeyi	Yüksek	Düşük
ALT	Genellikle sabit olarak yüksek	Değişkenlik gösterebilir
Spontan remisyon	%15-30	%6
Sıklık	%30	%70
İnterferona cevap	%35	%10
Nükleozid analoglarına cevap	Fark yok	

4.4. KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN KÖTÜ PROGNOZU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

- Yüksek viral replikasyon (HBV DNA yüksekliği) (21-23).
- Transaminazların yüksek seyretmesi
- Erkek cinsiyeti
- İleri yaş (infeksiyon süresinin uzun olması)
- Eşlik eden başka karaciğer hastalığı
 - Alkol
 - HDV
 - HCV infeksiyonu
- İmmün supresyon (HIV infeksiyonu, ilaçlar, malign hastalıklar)
- Genotip C (B'ye göre), genotip D (A'ya göre) (2, 24-27)
- Aflatoksine maruz kalma ve sigara kullanma (Hepatosellüler karsinom (HSK) ile ilişkili)

5. HBsAg POZİTİF BULUNANLARDA İLK YAPILACAKLAR: (28-30)

- A. HBV infeksiyonu açısından durum tesbiti
 - a. Hikaye
 - i. Aile öyküsü: Ailede HBV infeksiyonu durumu, hepatosellüler kanser öyküsü
 - ii. Riskli davranış sorgulaması
 - iii. Alışkanlıklar: Alkol, kilo
 - b. Muayene
 - c. Karaciğer hastalığını araştırma
 - i. AST, ALT, Alkalen fosfataz, GGT, bilirubinler
 - ii. Tam kan sayımı (trombositopeni → karaciğer fibrozisi)
 - iii. Protrombin zamanı
 - iv. Üst abdominal ultrasound
 - Ailede HSK
 - Anormal fizik muayene bulguları
 - Transaminaz yüksek veya trombosit < 150 000/mm³ veya INR yüksek
 - v. Karaciğer biyopsisi: Tedavi verilmesini düşündüren durumlarda
 - d. HBV aktivasyonunu araştırma
 - i. HBeAg, antiHBe
 - ii. HBV DNA (31)
 - e. Diğer infeksiyonları araştırma
 - i. Anti-delta, anti-HCV, anti-HIV (risk varsa)
 - ii. Anti-HAV total
- B. Yaşam tarzı, hastalık ve bulaşma yönünden yapılacaklar ve tavsiyeler
 - a. Hastalığın doğal seyri ve bulaşması hakkında bilgilendirme
 - b. Cinsel eşin HBV yönünden durumu bilinmiyorsa cinsel ilişkide kondom kullanılmasının sağlanması

- c. Alkol kullanımı kısıtlanmalı: Siroz saptanırsa yasaklanmalı, aksi takdirde makul ölçüleri aşmaması önerilmeli (günlük < 20 g)
- d. Anti-HAV negatifse A aşısı yapılmalı
- e. Cinsel eşleri ve aynı evde yaşayanların aşılama sağlanmalı
- f. HBsAg pozitif kadınların doğum yaparlarsa bebeklerinin mutlaka doğar doğmaz aşılama ve HBIG almaları konusunda uyarılmaları
- g. Bundan sonraki takiplerinin nasıl olacağı konusunda bilgilendirme.

6. HBV AŞILAMASI (32- 35)

- A. T.C. Sağlık Bakanlığının 30.11.2006 tarihli “Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi” hepatit B aşılması için bilimsel verilere uygun, toplum aşılması için son derecede yeterli bir aşılama programı getirmektedir. Bu genelgeye <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC9531B8E8429B26AF0> adresinden ulaşılabilir.
- B. Yenidoğan aşılması: Her yenidoğan ilk 12 saat içinde aşılanmalıdır. Aşı kuadriseps ailesi içine yapılır. Anne HBsAg taşıyıcısı ise aşı ile birlikte HBIG yapılması koruyuculuğu %2 oranında artırır. Yapılması tavsiye edilir. Dozu 0.5 ml’dir. Diğer ekstremiteden yapılmalıdır. Standart aşılama 0, 1 ve 6 aylarda aşılama şeklindedir. 0, 1, 2 ve 12 aylarda aşılama yapmanın ek katkısı yoktur. Aşının dozu en az 10 µg olmalıdır. Prematürelde (ağırlık < 2000 g) doğar doğmaz aşılama yapılır, ama bu aşından 1 ay sonra yeniden aşılamaya başlanıyor gibi aşılama yapılır.
- C. 18 yaşına kadar bütün bireyler, eğer aşılanmamışsa aşılanmalıdır. T.C. Sağlık Bakanlığının 30.11.2006 tarihli “Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi” nde 1 yaştan sonraki aşılamalarda diğer aşılarla uyulması için 0, 1, 8 ay takvimi uygulanmaktadır.
- D. Erişkinlerde aşılama, kişi risk grubunda değilse isteğe bağlıdır. (Bakınız: taranması gereken gruplar - Bölüm 4.B). İsteyenler aşılanabilir.
- E. Ailede HBV taşıyıcılığı yoksa çocuklarda hepatit markerlarına bakmadan aşılama yapılmalıdır.
- F. Erişkinlerde aşılama öncesi marker bakılmalıdır.
- G. Aşılamadan sonra anti-HBs bakılmasına gerek yoktur. İmmün sistemi baskılı olanlarda ve hemodiyaliz hastalarında bakılmalıdır. Anti-HBs titresi > 10 Ü ise koruma yeterlidir.
- H. 3 doz aşılamadan sonra rapel doz aşılamaya gerek yoktur (36). Hemodiyaliz hastalarında anti-HBs titresi düşüyorsa aşılama yapılacağı için, bakılmalıdır.
- İ. Aşı intramuskuler olarak uygulanır. İntradermal uygulamalara gerek yoktur.
- J. Mevcut aşılar arasında koruyuculuk bakımından fark yoktur.
- K. Bir marka ile aşılamaya başlandığında diğer markayla devam edilebilir.
- L. Birinci ve ikinci aşı arasında minimum 4 hafta, 1 ve 3 doz arasında minimum 2-3 ay süre bulunmalıdır.
- M. Eğer 2 aşından sonra diğer aşı yapılmamış olursa, kişi görüldüğünde tek doz aşı yapılması yeterlidir.
- N. Eğer birinci aşından sonra aşılama devam etmez ise aradan 3 ay geçtikten sonra aşılamaya baştan başlanır.
- O. Aşıya bağlı sadece hafif dereceli ateş yükselmesi dışında yan etki yoktur.
- P. Aşıdan kaçan mutantlar bugün için toplumsal bir sorun teşkil etmezler. Aşıların bileşiminde ve aşılama şeklinde bir değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir.
- Q. HAV aşısıyla kombine aşının 6 ay ara ile yapılması monovalan aşı ile aynı oranda koruyuculuk sağlamaktadır.

7. HBV TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

A. HBV tanısında kullanılan testleri yapacak laboratuvarların aşağıdaki özellikleri taşıması gerekir:

- İyi laboratuvar uygulamaları kılavuzuna uyulması gerekir.
- Tanısal moleküler biyolojik yöntemleri uygulama konusunda deneyimli personele sahip olmalıdır.
- İç kalite kontrol programını uygulaması gereklidir.
- Tercihan bir dış kalite kontrol programına üye olunması gerekir.
- Sonuçlar uzman doktor tarafından değerlendirilmelidir.

B. Testlerle ilgili tartışmalı konularda tavsiyeler:

- HBsAg ölçecek testin alt hassasiyet sınırının 0.5 ng/ml altında tercihan 0.2 ng/ml altında olması uygundur (37-40).
- HBsAg kantitasyonunun rutin yapılmasına gerek yoktur.
- HBeAg kantitasyonunun rutin yapılmasına gerek yoktur.
- Atipik serolojiler tekrarlanmalı, başka parametrelerle desteklenmeli, S/CO indeks değerleri ile değerlendirilmelidirler.
- HBV DNA testinde uluslararası uygulamalarda kanıtlanmış, tercihan FDA onaylı testler tercih edilmelidir. In-house testler kullanılmamalıdır (38).
- HBV DNA tayini güvenilir alt sınırı 300 kopya/ml veya altında olmalıdır (41).
- Antiviral direnç tesbiti için HBV DNA polimeraz geni analizi yapılır. Araştırmalar dışında, viral direnç mutasyonları için sekans analizi yerine hassasiyeti daha yüksek testler tercih edilmelidir. Bunun için dizi analizi, line probe assay en çok kullanılan testlerdir. Line probe assayin hassasiyeti dizi analizine göre yaklaşık 2 misli fazladır (42). Direnç mutasyonlarını dizi analizine göre yaklaşık 6 ay daha önce saptayabilir.
- Tek başına anti-HBc pozitifliği çeşitli anlamlara gelebilir (43).
 - Yalancı pozitiflik (bu nedenle test tekrarlanmalıdır, mümkünse farklı marka bir testle). Bu hastalar aşılama ya hiç aşılama yapılmışlar gibi cevap verir.
 - Geçirilmiş HBV enfeksiyonu. Anti-HBs titresi yıllar içinde ölçülemeyecek kadar düşmüş olabilir. Bu nedenle izole anti-HBc pozitifliklerinde hastalara tek doz aşı yapıldığında hemen anamnestic cevap alınır.
 - Kronik HBV enfeksiyonu. HBsAg titresi saptanamayacak kadar düşük, veya HBsAg mutasyonları nedeniyle saptanamayacak antijenik yapıda olabilir. Eğer hastada karaciğer hastalığı etyolojisi ciddi biçimde araştırılıyorsa izole anti-HBc pozitifliklerinde HBV DNA tayini yapılmalıdır.
 - Akut B hepatitinin pencere dönemindeki tek serolojik gösterge olabilir.

C. Karaciğer biyopsisi

Tedavi endikasyonlarında da belirtildiği gibi karaciğer biyopsisi kronik B hepatitinin tedavisinde karar verdiricidir. Tedavi endikasyonlarında bundan bahsedilmiştir. Bazı istisnaların dışında karaciğer biyopsisi tedaviden önce yapılmalıdır. Bugün için biyokimyasal ve hematolojik testler veya bunların kombine değerlendirilmeleri ile geliştirilen testler karaciğer biyopsisinin yerine kullanılmaz (44, 45). Yeterli validasyon yapıldığı takdirde ileriki yıllarda bu husus ayrıca ele alınmalıdır.

Biyopsi yapılmayacak veya yapılabilecek durumlar:

- Koopere olamayacak hastalar
- Rıza gösterilmemesi (hastalar biyopsinin gerekliliği konusunda yeterince aydınlatılmadıkları)

- c. Kanama diyatezleri
 - i. INR > 1.3
 - ii. Trombosit < 50 000 /mm³
 - iii. Kanama zamanı > 10 dakika
- d. Son 7 gün içinde aspirin veya NSAID veya antiagregan kullananlar
- e. Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu olanlar
- f. Karaciğerde biyopsiye engel olacak kist, hemanjiom vs yapıların bulunması
- g. Kan veya plazma transfüzyonunun yapılamayacağı durum ve yerler
- h. Sağ akciğerde pnömotoraks, ampiyem
- i. Klinik ve laboratuvar olarak kuşkusuz sirozun varlığı
- j. Israrlı olarak transaminazların > 2XNÜS ve HBV DNA >100 000 kopya/ml seyretmesi. (Bu durumda dahi biyopsi yapılması daha uygundur).
- k. Tedavi sonunda veya tedavi sırasında histopatolojik değişimi izlemek için biyopsi yapılması gereksizdir.

Karaciğer biyopsisinin ve patoloji laboratuvarının taşınması gereken şartlar:

- a. Biyopsi en ince 1.2 mm.lik iğne ile yapılmalı ve uzunluğu en az 2 cm olmalıdır (**46, 47**).
- b. Biyopsi alkolde tesbit edilmemeli, tercihan %10 formaldehit solusyonunda tesbit edilmelidir.
- c. Biyopsi örneğinde en az 11-15 portal alan bulunmalıdır.
- d. Biyopsiden en az 8 kesit yapılmalıdır.
- e. HBsAg ve HBcAg boyamaları ancak biyopsi yapan tarafından istenirse yapılmalıdır.
- f. B hepatitini skorlamak için patoloğlar arası uyum ve patolojik bulguları derecellemek açısından Ishak skoru, Knodell skorundan daha üstündür. Bu kılavuzda Ishak skoru üzerinden değerlendirmeler yapılmaktadır. Ishak skoru için Ek-1'e bakınız.
- g. Patoloji laboratuvarı rutin doku takibi yapabilmeli, bağ dokusu ve retikulum boyası yapabilmeli, immün histokimya yapılabilir.
- h. Patolog biyopsilerin başka yerlere gönderilmesine müsaade etmelidir.

8. HBsAg POZİTİF SAPTANAN BİR KİŞİNİN TAKİBİ

A. HBeAg(-), ALT normal ve HBV DNA < 10 000 kopya/ml gelen hastalar

- İlk sene 3 ayda bir sadece ALT bakılacak (inaktif taşıyıcı ve HBeAg(-) kronik B hepatitini ayıracak sınır bir HBV DNA düzeyi olmadığı için) (**17, 48**).
- ALT sürekli normal seyrediyorsa 6 ayda bir ALT, 2 senede bir HBsAg, anti-HBs ve HBV DNA bakılacak.

B. HBeAg(-), ALT yüksek, ama HBV DNA < 10 000 kopya/ml bulunanlar

- Diğer karaciğer hastalıkları yönünden aşağıdaki tetkiklerin yapılması önerilir:
 - a. ANA, ASMA, AMA, anti-LKM1
 - b. Seruloplazmin, Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi, alfa-1 antitripsin
 - c. Üst abdominal ultrasound (yağlanma?)
 - d. Şeker ve yağ metabolizması ile ilgili olarak, açlık ve tokluk kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, gerekirse oral glukoz tolerans testi ve insülin tayini,

- e. Bütün testleri negatif olan hastalarda karaciğer yağlanması için risk faktörleri varsa (yüksek kilo, TG yüksekliği, glukoz intoleransı gibi) bunlar düzeltilmeli ve 3 ay sonra ALT ve HBV DNA ölçümü yapılmalıdır.
- f. Herşeye rağmen transaminaz yüksekliği devam edenlerde HBV DNA ne olursa olsun karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

C. HBeAg(-), ALT normal, HBV DNA > 10 000 kopya/ml olanlar

- Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kronik karaciğer hastalığını telkin etmiyorsa bir süre sonra (3 ay sonra) HBV DNA tekrar edilmelidir.
 - i. HBV DNA > 10 000 kopya/ml olmaya devam ediyorsa biyopsi yapılmalıdır. Biyopside Evre (Stage) ≥ 2 ± Derece (Grade) > 5 ise tedavi yapılması uygundur.
 - ii. HBV DNA < 10 000 kopya/ml saptanırsa 3-6 ayda bir HBV DNA ve ALT takibi yapılmalıdır.
- Eğer laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kronik karaciğer hastalığına delalet ediyorsa hemen biyopsi yapılabilir ve yukarıdaki şartlara uyulur.

D. HBeAg(-), ALT yüksek, HBV DNA > 10 000 kopya/ml olanlar

- Karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
- Biyopside Evre ≥ 2 ± Derece > 5 ise tedavi yapılması uygundur.
- Fibrozis < 2 olanlarda 3 ayda bir ALT takibi. En az 6 ay boyunca iki kere ALT > 2 X NÜS saptananlara tedavi verilebilir.
- Fibrozis < 2 ve ALT NÜS - 2 X NÜS olanlarda 3 ay ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA takibi yapılmalıdır. ALT > 2 x NÜS olduğunda yukarıdaki gibi davranılır. Aynı şartlar devam ediyorsa 2-3 sene sonra karaciğer biyopsisi yapılması teklif edilmelidir.

E. HBeAg(+), ALT normal, HBV DNA > 10 000 kopya/ml olanlar

- Her 3-6 ayda bir ALT bakılmalı. ALT yükselme eğilimi gösterdiğinde sıklık artırılmalıdır (**49, 50**).
- ALT normal seyredenlerde senede bir HBeAg ve HBV DNA tayini yapılmalıdır.
- Tekrarlanan HBV DNA > 10 000 kopya/ml olursa hasta >30 yaşındaysa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
- Hasta < 30 y ise aynı şekilde takibe devam edilmelidir.

F. HBeAg(+), ALT yüksek, HBV DNA > 10 000 kopya/ml olanlar.

- Yaş < 35 ise 2 ayda bir ALT takibi. Altı ay boyunca transaminaz yüksek seyrederse biyopsi.
- Yaş > 35 hemen biyopsi yapılabilir.
- Biyopside Derece > 5, Evre ≥ 2 ise tedavi yapılacak.
- Biyopsisinde minimal aktivite saptananlar (Derece ≤ 5 , Evre < 2)
 - i. İlk sene 3 ayda bir ALT bakılmalı.
 - ii. Sürekli olarak bir yıl boyunca enzim > 2XNÜS seyrediyorsa tedavi düşünülmeli.
 - iii. Enzim NÜS-2XNÜS arasında seyrediyorsa 3 ayda bir ALT takibine devam edilmeli ve hastaya 2-4 sene sonra tekrar biyopsi teklif edilmelidir. Histolojide progresyon varsa tedavi verilmelidir. Progresyon yoksa 6 ayda bir ALT takibine devam edilmelidir.

9. HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HSK) TAKİBİ

Ülkemizde HSK etyolojisinde %50-60 oranında HBV infeksiyonu rol oynamaktadır (**51, 52**). Takip altında HSK saptanan hastaların prognozu takip altında olmayanlardan daha iyidir (**52**). HSK

yönünden tarama alfa fetoprotein tayini ve üst abdominal ultrasonografi ile yapılır (53). Tek başına alfa fetoprotein taramada kullanılmaz. Tarama sıklığı 6 ayda bir olmalıdır.

9.1. Tarama yapılacak kişiler

- HBV'ye bağlı karaciğer sirozları
- Kronik B hepatitli yaşı 40 üzerindeki hastalar (54)
- Kronik B+delta ve kronik B+C hepatitleri her yaşta
- Ailesinde HSK öyküsü bulunan 40 yaş üzeri inaktif HBV enfeksiyonu olanlar (55).

9.2. Taramada karşılaşılan değişikliklere göre yaklaşımlar

- AFP normal + US nodül yok → 6 ayda bir takip
- AFP normal + US'de nodül < 1 cm → 3 aylık AFP+US takibi
- AFP normal + US'de nodül > 1 cm → Spiral BT ve kontrastlı dinamik MR → 2 yöntemden en az biri HSK'u desteklemiyorsa biyopsi / 2 yöntem de HSK'u destekliyorsa HSK tedavisi
- AFP=NÜS – 100 ng/ml + US'de nodül yok → 1 ay sonra AFP tekrarı → Yükseklik devam ediyorsa kontrastlı MR veya BT → Tümör yok → 3 aylık AFP+US
- AFP>100 ng/ml + US'de nodül yok → kontrastlı MR veya BT → Tümör yok → Diğer yöntem → Tümör yok → 3 aylık AFP+US+BT
- AFP > 100 ng/ml + US'de nodül > 2 cm → HSK olarak kabul et.

10. HEPATİT B TEDAVİSİNİN AMACI, ENDİKASYONLARI VE CEVAP TANIMLAMALARI (56)

10.1. HEPATİT B TEDAVİSİNİN AMACI:

- HBV'nu eradike etmektir. Bunun pratik göstergesi
 - HBsAg negatifliği +
 - anti-HBs pozitifliği +
 - PCR ile HBV DNA negatifliğidir (HBV DNA < 50 IU/ml)
- En azından kısa vadede elde edilmesi gereken, tedavi boyunca veya tedavi kesildikten sonra
 - HBV DNA < 50 IU/ml
 - ALT normalliğinin sağlanmasıdır.

HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu belirtilen amacın bir göstergesidir. Cevaplılığın kalıcı olmasıyla ilişkilidir. HBeAg serokonversiyonundan sonra hastaların %10-20'sinde HBeAg negatif kronik B hepatiti özellikleri devam ettiği için HBeAg serokonversiyonundan çok, kalıcı HBV DNA negatifliği ve ALT normalleşmesinden bahsedilmesi daha uygundur.
- Karaciğer histolojisinin düzelmesi, karaciğer komplikasyonlarının azalması ve yaşam süresinin uzaması, HSK'un önlenmesi (23) viral baskılanmanın sonucu olarak beklenmektedir.

10.2. CEVAP TANIMLARI:

- Biyokimyasal cevap: ALT normalleşmesi. ALT sürekli normal seyretmelidir. Tedavi cevapları değerlendirilirken en az bir ay arayla takip edilen 2 ALT değerinin normal bulunması gerekir.
- Virolojik cevap: HBV DNA negatifleşmesi. Bugün için testlerin hassasiyeti göz önünde bulundurularak HBV DNA'nın 50 IU/ml (300 kopya/ml) altına inmesi esas alınır. Virolojik cevaptan bahsedilebilmesi için bu durumun devamlılığı gerekir.
- Histolojik cevap: Knodell skorunda, fibrozis kötüleşmeden nekroinflamatuvar aktivitede ≥2 azalma. Fibroziste iyileşme için skorun en az 1 puan düzelmesi gerekir. Bu tanımlama

ihtiyaridir. Genellikle çalışmalarda kullanılan kriter budur. Kullanılan skora sistemine ve araştırmacıya göre değişir.

- D. Tam cevap: HBsAg negatifleşmesi + anti-HBs pozitifleşmesi + ALT normalleşmesi + HBV DNA negatifleşmesi
- E. Primer cevapsızlık:
 - a. Virolojik: Tedavinin üçüncü ayında HBV DNA'nın başlangıca göre <1log düşmesi.
 - b. Biyokimyasal: ALT nin normale inmemesi.
- F. Nüks: Cevap elde edildikten ve tedavi kesildikten sonra cevaplılık halinin ortadan kalkması
- G. Kırılma (**Breakthrough**): Cevap elde edildikten sonra tedavi devam ederken cevaplılık halinin ortadan kalkması.
 - Biyokimyasal kırılma: Normal olan ALT'nin yükselmesi
 - Virolojik kırılma: Negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi (1 ay arayla en az 2 kez). Negatif olmayan ama düşmüş olan HBV DNA'nın, en alt seviyeden 10 misli (1 log) yükselmesi.

10.3. CEVABIN ZAMANA GÖRE TANIMLARI:

- a. **Erken cevap:** Tanıma göre tedavinin 4, 12, 24 haftalarındaki cevaplılık hali
- b. **Tedavi boyunca cevap:** İlaç tedavisi uygulandıkça cevaplılık halinin devamı
- c. **Tedavi sonu cevap:** İlaç tedavisi kesildiği sıradaki cevaplılık durumu
- d. **Tedavi sonrası cevap:** İlaç tedavisi kesildikten belli bir süre sonraki cevaplılık hali (6, 12, 24 vs. ay sonra)

Kronik B hepatitinde kalıcı cevaptan bahsedilmesi doğru değildir. Ancak tedaviler kesildikten sonra zaman geçtikçe nüks ihtimali giderek azalmaktadır.

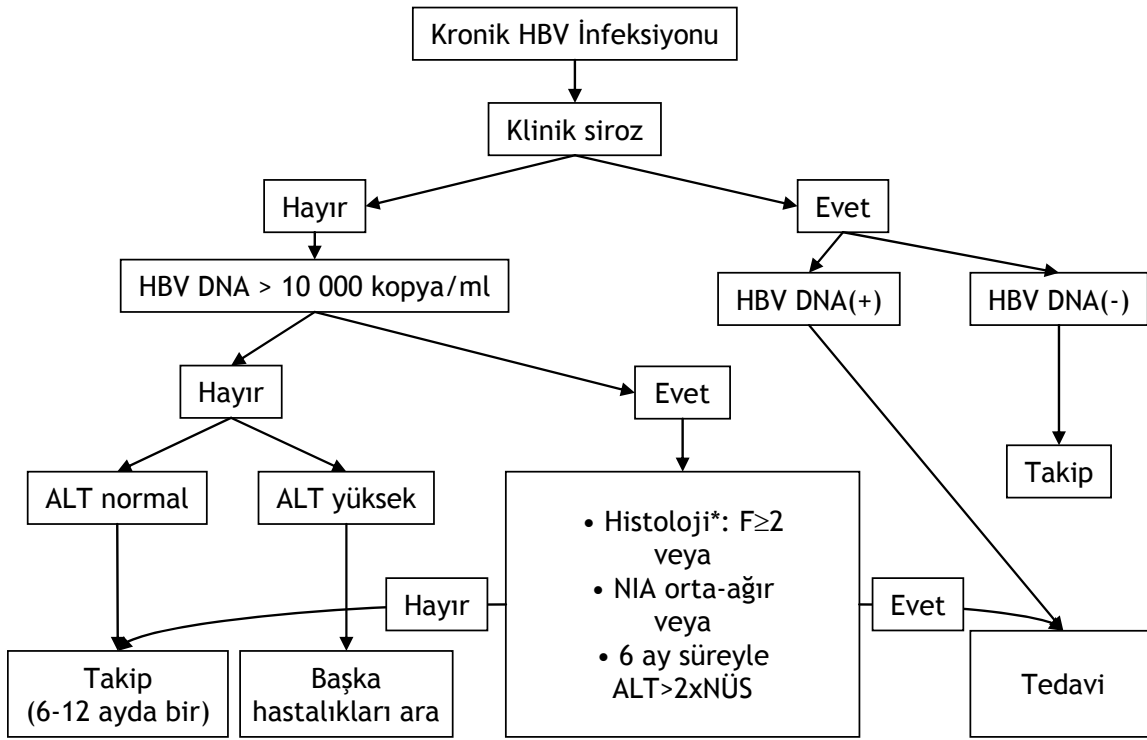
10.4. TEDAVİ ENDİKASYONLARI: (57, 58)

- 1. Endikasyon 1
 - 1. Klinik olarak aşikar siroz (kompanse veya dekompanse) veya histolojide siroz
 - 2. HBV DNA (+)
- 2. Endikasyon 2
 - 1. Histolojide fibrozis > 2
 - 2. HBV DNA > 10 000 kopya/ml
- 3. Endikasyon 3
 - 1. Histoloji ne olursa olsun
 - 2. HBV DNA > 100 000 kopya/ml
 - 3. ALT > 2xNÜS, 6 ay boyunca en az 2 kere

10.5. İZLENECEK HASTALAR:

- 1. Fibrozis: 0-2 + ALT<2xNÜS
- 2. HBV DNA > 100 000 kopya/ml + ALT normal + yaş<30 (yaş>30 ise biyopsi yap)
- 3. HBV DNA < 10 000 kopya/ml + ALT normal

Bu hastalar mevcut durumlarını muhafaza ettikleri takdirde kendilerine bir süre sonra (2-4 sene sonra) karaciğer biyopsisi tekrar edilmelidir.



Şekil 1: Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi kararı algoritmi.

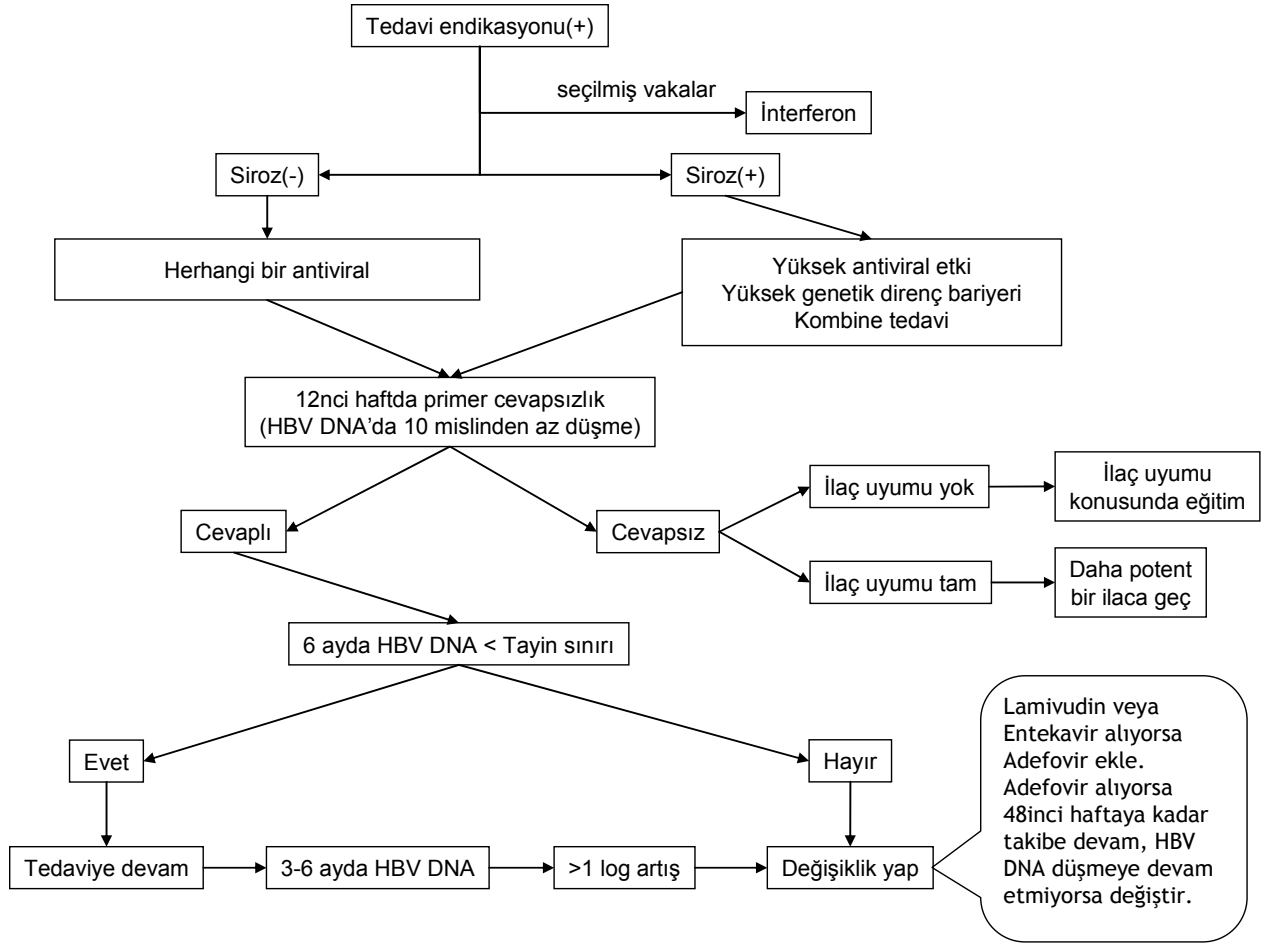
*: HBV DNA > 10 000 kopya/ml olanlarda ALT yüksekse biyopsi yapılmalıdır. Eğer ALT yüksek değilse HBV DNA 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır. HBV DNA > 10 000 kopya/ml olarak devam ediyorsa biyopsi yapılabilir. Hastanın kliniği, ultrasonografi, kan sayımı ve biyokimyası kronik karaciğer hastalığını desteklemiyorsa hastalar biyopsisiz izlenebilir.

11. KRONİK B HEPATİTİ TEDAVİSİ

- Tedavi endikasyonu konulan, dekompanse karaciğer sirozu ve interferon için kontrendikasyonu olmayan hastalar onaylı tedavilerin herhangi biriyle tedavi edilebilir.
- Ülkemizde genotip D hakimiyeti olduğu için peginterferon tedavisi ile tedaviye başlarken prediktif faktörler daha çok göz önünde bulundurulmalıdır. (Interferon tedavisine en kötü cevap veren tip genotip D'dir. Genotip A'ya göre cevap oranı yarı yarıya düşüktür). Bu bağlamda aşağıdaki durumların varlığında peginterferon tedavisi tercih edilmemelidir:
 - Yaş>50 + ALT<2 X NÜS hastalar,
 - Bazal HBV DNA > 10⁹ (1 000 000 000) kopya/ml hastalar
- İnterferon tedavisinde tedavinin 12nci haftasında HBV DNA 1 log düşmez ise tedaviye devam edilmemelidir.
- Nükleosid analogları ile tedavide ilk seçenek olarak entekavir yüksek antiviral etkinliği ve düşük direnç oranı nedeniyle adefovirden üstündür.
- Çabuk antiviral cevap elde etme kaygısı olmadığında adefovir de tercih edilebilir.
- İlk ilaç olarak lamivudin seçilecekse mutlaka tedavinin 6ncı ayında HBV DNA düzeyi bakılmalıdır. Altıncı ayda HBV DNA<1000 kopya/ml sağlanamazsa entekavir veya adefovire geçilmelidir (59, 60).
- Halen lamivudin kullanmakta olan hastalarda HBV DNA düzeyi PCR ile saptanamayacak düzeyde ise bu hastalarda ilaç değişikliği yapılmasına gerek yoktur.

- Lamivudin kullanmakta olan ve HBV DNA saptanma sınırının altında olan hastalarda 6 ayda bir HBV DNA tayini yapılmalıdır. HBV DNA saptanabilir sınırlara çıktığında eğer hastanın ilacı kullandığından eminsek tedaviye adefovir eklenmelidir. Eğer hastanın ilacı kullandığında emin olunamaz ise YMDD mutasyonu çalışılmalıdır. Mutasyon saptanırsa tedaviye adefovir eklenmelidir.
- İlk seçenek olarak adefovir kullanan hastalarda bir yılın sonunda HBV DNA > 10⁴ kopya/ml kalırsa tedavi nükleosid analoglarına değiştirilmelidir.
- Tedavi süresi:
 - Peginterferonlarda 1 yıl
 - Nükleosid/nükleotid analoglarında
 - HBeAg(+)
 - HBeAg serokonversiyonu olursa 1 yıl daha tedaviye devam edilip tedavi kesilebilir. Bu durumda olası alevlenmenin yaratabileceği riskler hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Tedavinin kesilmemesi hata değildir.
 - HBeAg serokonversiyonu olmazsa sürekli (monitorizasyonu yukarıda belirtildiği gibi yapılır) devam edilir.
 - HBeAg(-)
 - HBsAg serokonversiyonu olana kadar tedaviye devam edilir ve monitorizasyon yukarıda açıklandığı şekilde yapılır.
- **Kombinasyon tedavisi için öneriler:**
 - Kronik B hepatitinin en akla uygun tedavi yöntemi kombine ilaç tedavileridir. Gelecekte standart tedavinin kombinasyon tedavileri olacağına şüphe yoktur. Kombinasyon 1 nükleosid + 1 nükleotid tedavisi ile yapılmalıdır. Ancak kronik B hepatiti tedavisinde bugün için naive hastalarda kombinasyon tedavisini tavsiye edecek yeterli delil yoktur (**61-63**). Delil olmamasının sebebi kombinasyon tedavilerini monoterapilerle karşılaştıran çalışmaların kısa süreli HBV DNA ve HBeAg cevaplarını esas almasıdır. Uzun süreli direnç analizleri kombinasyon tedavilerinin yararını gösterecektir.
 - Genotip D hastalarda peginterferon+lamivudin kombinasyonu monoterapiden daha iyi olabilir (**64**). Ancak bu kombinasyonu tavsiye edecek yeterli veri yoktur.
 - Lamivudine dirençli hastalarda adefovir tedavisi verilecekse lamivudin kesilmeden tedaviye eklenmelidir (**67**).

Tedavi yaklaşımında Şekil-2'deki gibi davranılabilir.



Şekil 2: Tedavi kararı verilen bir hastada tedavi takibi.

12. NÜKLEOS(T)İD ANALOGLARI KULLANIMINDA DİRENÇ

Tedavi altında HBV eradike edilemediği ve nükleos(t)id analoglarının antiviral etkinliği %100 olamadığı için HBV, ilaç baskısı altında replikasyona devam etmektedir. Bunun sonunda ilaçlara karşı direnç özelliği gösteren virüsler giderek seçilmektedir. İlaçlar polimeraz üzerinden etki ettikleri için, polimeraz geninde ilaç direncine neden olan mutasyonlar seçilmektedir.

12.1. Antiviral direnç gelişmesine mani olmak için yapılması gerekenler: (65, 66)

1. Gereksiz tedavilerden kaçınmalı

- İmmun tolerans özelliği gösteren hastalara tedavi verme
- İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi verme
- HBeAg(+), ALT>5xNÜS hastalara spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali nedeniyle tedavi verme, en az 3-6 ay izle (Hiperbilirubinemi varsa dekompanseasyon ihtimaline karşı hemen tedavi başlanabilir).

2. Ardışık antiviral uygulamasından kaçınmalı

3. Hastaların tedavi uyumu artırılmalı

4. Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli
5. Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlanmalı
6. Direnç için genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli

12.2. Direnç geliştiğinde uygulanacak yaklaşım

- Hastanın tedaviye uyumu gözden geçirilmelidir.
- Uyum konusunda şüphe edildiğinde veya daha önce takip edilmemiş bir hastayla karşılaşıldığında veya birden fazla nükleos(t)id analogu kullanıldığında genotipik direnç açısından mutasyon analizi yapılmalıdır.
- Genotipik direnç saptandığında hastanın tedavi endikasyonu kriterleri yoksa (histoloji minimal aktivite, ALT normal) ilaç kesilerek izlenebilir. Bu durumda hasta hepatitik alevlenme yönünden çok yakından izlenmelidir.
- Lamivudin direnci
 - Lamivudin kullanımında yeni antivirale geçilecekse biyokimyasal kırılma olmadan geçilmesi tercih edilmelidir (67, 68).
 - Adefovir, entekavire tercih edilmelidir.
 - Adefovir verilecekse lamivudin kesilmeden birlikte uygulanmalıdır (67).
 - Entekavir ile tedavi edilecek hastalarda lamivudin kesilerek entekavir ile tedavi yapılmalıdır.
- Adefovir direnci
 - İlk tedavi olarak adefovir alan hastalarda, bir yıllık tedavi sonunda HBV DNA negatifleşmiyorsa ilaca karşı suboptimal cevap sık olduğu için direnç analizi yapılmalıdır. Direnç yoksa (primer cevapsızlık), HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml ise adefovir kesilerek nükleosid analoglarıyla tedavi verilmesi uygundur (69). HBV DNA $< 10^4$ kopya/ml olanlarda direnç sorunu daha az olduğu için tedaviye devam edilebilir. Bu hastalarda da nükleosid analoglarına geçilmesi daha uygundur.
 - Lamivudine dirençli olduğu için adefovir monoterapisine geçilen hastalarda birinci sene sonunda HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml ise tedaviye lamivudin eklenmelidir. Bu hastalarda 6 ay içinde HBV DNA negatifleşmez ise histolojisi iyi olan hastalarda tedavi kesilebilir, tenofovir verilmesinin çareleri araştırılabilir, her iki ilaç da kesilip entekavir denenebilir. Bu hastalarda interferon uygulamasına dair veri yoktur. Özellikle ALT yüksekliği de varsa denenebilir.
 - Lamivudin direnci geliştiği için adefovir eklenmiş olan hastalarda bir sene sonunda HBV DNA $\geq 10^4$ kopya/ml ise histolojisi iyi olan hastalarda tedavi kesilebilir, tenofovir verilmesinin çareleri araştırılabilir, her iki ilaç da kesilip entekavir denenebilir. Bu hastalarda interferon uygulamasına dair veri yoktur. Özellikle ALT yüksekliği de varsa denenebilir.
 - Adefovir direnci gelişen hastalarda daha önce lamivudin direnci yoksa en iyi seçenek nükleosid analoglarına geçilmesidir. Zeminde lamivudin direnci olanlarda bugünkü koşullarda ideal bir tedavi yoktur. Eğer histolojisi iyi ise tedavi kesilerek spontan alevlenmeye mücadele edilebilir. ALT yüksekliği varsa veya gelişirse interferon denenebilir. Eğer ilaçsız izlenmesi uygun görünmüyorsa entekavirle veya mümkünse entekavir+tenofovirle tedavi edilebilir.
- Entekavir direnci
 - Bugün için entekavir direncinde uygulanacak yaklaşımla ilgili delil yoktur. İlaçların direnç özellikleri düşünüldüğünde entekavir direncinde entekavir kesilerek adefovir verilmesi uygun bir yaklaşımdır.

13. KRONİK DELTA HEPATİTİ TEDAVİSİ

- Her HBsAg pozitif hastada anti-delta (anti-HDV) taranmalıdır. HBV akut alevlenmelerinde delta süperenfeksiyonu araştırılmalıdır.
- Delta hepatitinin etkili bir tedavisi yoktur. Nükleos(t)id analoglarının etkili olmadığı anlaşılmaktadır (70, 71).
- İnterferon veya peginterferonlar 1-2 yıllık uygulamada hastaların yaklaşık %20'sinde HDV RNA'da negatifleşme ve ALT normalleşmesi sağlayabilir (72, 73). ALT normalleşmesi gecikebileceği için tedavi erken kesilmemelidir.
- HDV RNA negatifliği ve ALT normalleşmesi elde edildiğinde tedavi kesilebilir. Eğer nükleosid gelişirse interferon/peginterferon tedavisi tekrar verilebilir. Daha uzun süre uygulanmalıdır.
- Histolojisi ileri olan hastalarda peginterferon tedavisinin zararı gözlenebilir. Tercih edilmemelidir.
- İnterferon/peginterferon tedavisi ile biyokimyasal iyilik sağlanan, fakat virolojik düzelme sağlanmayan hastalarda tedaviye devam edilmesi konusunda bir bilgi yoktur. Bu hastalarda prognozun iyileştiği bilinmemektedir.
- Delta hepatiti olup HBV DNA > 10⁴ kopya/ml olan hastalarda interferon tedavisine rağmen HBV DNA negatifleşmez ise tedaviye oral antiviraller eklenebilir.
- İnterferon tedavisi uygulanamayan kronik delta hepatitinde HBV DNA titresi 10.000 k/ml den fazla ise nükleosid/nükleotid analogları verilebilir.

14. HBV+HCV İNFEKSİYONU

- Kronik B hepatitli hastaların bir kısmında HCV enfeksiyonu bulunabilir (Batı kaynaklarında %30'a kadar oran bildirilmiştir. HBV'nun endemik olduğu bölgelerde bu oran çok daha düşüktür.).
- Kronik C hepatitli hastalarda gizli (occult) HBV enfeksiyonu bulunabilir (Ege çalışmasında %19).
- İki virus birbirini baskılayabilir (74). Böylece
 - HBV hakim
 - HCV hakim
 - Her ikisi de aktif klinik şekiller görülebilir. Çoğunlukla HCV hakim şekiller görülmektedir.
- HCV hakim şeklinde hastalık kronik C hepatiti gibi tedavi edilir (75).
- HCV tedavisi sırasında HBV aktivasyonu görülebilir. Hastalar bu yönden takip edilmelidirler. HBV aktivasyonu görüldüğünde HCV tedavisine ek olarak nükleos(t)id analogları verilmelidir.
- HBV DNA ve HCV RNA birlikte pozitif olanlarda tedaviye HCV tedavisi şeklinde başlanmalıdır. HBV DNA'da 12 haftada >1log düşme olmaz ise nükleos(t)id analogları eklenmelidir.

15. HBV+HIV İNFEKSİYONU

- HBV+HIV enfeksiyonu ülkemizde HIV enfeksiyonunun azlığına paralel olarak çok nadir görülmektedir.
- HIV koinfeksiyonu olanlarda dikkat edilecek hususlar (76):
 - Albumin ve trombosit düşüklükleri daha sıktır.
 - HBeAg reversiyonu sıktır.

- ALT yüksekliği HBV infeksiyonu dışı sebeplere bağlı olabilir (ilaç toksisitesi ve diğer karaciğer infeksiyonları).
- Normal ALT'lilerde bile ileri karaciğer hastalığı olabilir.
- Nükleos(t)id analoglarına direnç olasılığı daha yüksektir (**77, 78**).
- HBV yönünden tedavi endikasyonu varsa
 - Highly active antiviral therapy (HAART) alması gerekmeyen hastalarda entekavir tercih edilmelidir (Lamivudin, tenofovir, emtrisitabin tedavileri HIV ilaç direncini hemen artırır).
 - HAART alması gereken hastalarda tedavi protokolü içinde lamivudin, tenofovir veya tenofovir+emtrisitabin (Truvada) olmalıdır (**79, 80**). Truvada tercih edilmelidir.
 - HAART'la birlikte lamivudin almakta olan hastalarda lamivudin direnci gelişmişse lamivudin kesilip Truvada eklenmelidir. Daha az tercih edilen diğer seçenek lamivudine devam edip adefovir eklenmesidir (**81**).

16. ÇOCUKLARDA KRONİK B HEPATİTİ

- Toplumumuzda horizontal ve vertikal bulaşmadan dolayı hastalık erken yaşlarda alınmaktadır.
- Çocukluk çağlarında hastaların büyük çoğunluğu immün tolerans özelliği göstermektedir.
- İnfeksiyonu yenidoğan döneminde alanlarda çocukluk yaş grubunda spontan serokonversiyon oranı çok düşüktür (ilk 3 yaşta %2, 3 yaşından sonra %4-5). İnfeksiyonun alınma yaşı ilerledikçe bu oran artar (**82**).
- Tedaviye iyi cevap verilmesiyle ilişkili değişkenler erişkinlerle aynıdır. ALT yüksek, HBV DNA düşük, histolojik aktivitesi ileri olan çocuklarda tedaviye cevap oranı daha iyidir (**83**).
- Tedavide yeterince denenen ilaçlar interferonlar ve lamivudindir. Adefovir ve entekavir ile çocuklarda yapıpıp yayınlanmış bir çalışma yoktur.
- İnterferon tekli tedavilerindeki cevap oranı erişkinlerdekine benzemektedir. İnterferonun en çok kabul gören dozu 6 ay süreyle 5-6 MU/m² dir. Dokuz çalışmayı ele alan bir meta analizde interferon ile tedavide takip sonunda HBeAg negatifleşmesi oranı %29.8 olarak bulunmuştur (**83**). Tedavi edilmeyenlerde bu oran %11.9'dur. Hastaların %5'inde HBsAg negatifleşmiştir. Türkiye'den yapılmış farklı doz ve sürelerin kullanıldığı interferon monoterapi çalışmalarında yanıt oranları %22.2 - 78.5 arasında değişmektedir (**84-86**).
- Lamivudin için önerilen doz 3 mg/kg/gün (azami doz 100 mg/gün) dür. Lamivudine verilen yanıt erişkinlerden biraz daha kötü görünmektedir. Ülkemizden yapılan bir yayında ikinci yılda virolojik kırılma (breakthrough) oranı %69.4 bulunmuştur (**87**). HBV DNA düzeyi düşük olan çocuklar lamivudin tedavisine daha iyi yanıt vermektedir.
- Ülkemizden yapılan yayınlarda birlikte başlanan interferon ve lamivudin kombinasyon tedavilerinin tekli tedavilerden ve önce lamivudin başlanıp arkasından interferon eklenen tedavilerden daha iyi sonuç verdiği görülmektedir (**88, 89**). Tedavi sonrası 12. ayda HBeAg serokonversiyon oranı %60'lara ulaşmaktadır.

17. HEPATİT B VİRUSU İNFEKSİYONUNA BAĞLI AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

- Daha önce HBsAg negatif olan bir kişide HBV infeksiyonuna bağlı olarak ensefalopati ± koagülopati ile karakterize karaciğer yetmezliği gelişmesine fulminan hepatit denir. İlk semptomdan sonra karaciğer yetmezliğinin gelişme süresine göre karaciğer yetmezlikleri sınıflanabilir:
 - Hiperakut karaciğer yetmezliği: İlk semptomdan sonra 1 hafta içinde ensefalopati gelişmesi

- Akut Karaciğer yetmezliği: İlk semptomdan sonra 8-28 gün içinde ensefalopati gelişmesi
- Subakut karaciğer yetmezliği: 29 gün-12 hafta arasında ensefalopati gelişmesi
- Bir akut karaciğer yetmezliğinin HBV'ye bağlı olduğuna nasıl karar verilir?
 - HBsAg pozitif olup daha önce HBsAg negatif olduğunun bilinmesi.
 - HBsAg pozitif olup daha önce HBsAg negatif olduğu bilinmeyen bir kişide kronik karaciğer hastalığı bulguları olmaması ve başka karaciğer yetmezliği yapacak etkenin bulunmaması (ilaç öyküsü, HDV, HCV, Herpes simpleks infeksiyonları, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, iskemik hepatit, Budd Chiari sendromu). Bu hastalarda kronik HBV infeksiyonunun akut alevlenmesi tam olarak ekarte edilemez.
 - HBsAg negatif veya pozitif olan bir kişide kronik karaciğer yetmezliği belirtisi olmaksızın anti-HBc IgM pozitifliği ve başka karaciğer yetmezliği yapacak etkenin bulunmaması. Bu hastalarda kronik HBV infeksiyonunun akut alevlenmesi tam olarak ekarte edilemez.
 - HBsAg negatif akut karaciğer yetmezlikli hastada kronik karaciğer hastalığı ve başka karaciğer hasarı yapacak etkenin yokluğunda HBV DNA pozitif saptanması. Bu hastalarda kronik HBV infeksiyonunun akut alevlenmesi tam olarak ekarte edilemez.
- Sıklığı: Akut HBV infeksiyonlarının %0.1-1'inde akut karaciğer yetmezliği hepatit gelişmektedir.
- Ağır akut B hepatitlerinin akut karaciğer yetmezliğine ilerleme riski muhtemelen daha yüksektir.
 - INR > 2 olması
 - INR > 1.6 ve T.Bil > 10 mg/dl olması
- HBV'ye bağlı akut karaciğer yetmezliklerinin %40-80'inde PCR ile HBV DNA pozitif saptanmaktadır. Aşırı hepatosit hasarından dolayı bazı hastalarda HBV DNA negatif bulunabilir.
- HBV'ye bağlı akut karaciğer yetmezliklerinde spontan iyileşme oranı %20 civarındadır.
- Akut karaciğer yetmezliği transplantasyon yapılabilen bir merkezde izlenmelidir.
- N acetyl cystein infüzyonunun prognoza katkısı kesin olarak bilinmemektedir. Hipotansif hastalarda kullanılmamalıdır.
- Genel destek prensipleri diğer akut karaciğer yetmezliklerinden farklı değildir.
- Akut karaciğer yetmezlikli bir hastanın ne zaman karaciğer nakline karar verileceği konusunda dikkate alınan başlıca kriterler şunlardır:
 - King's College kriterleri
 - INR > 6.5 olması veya aşağıdakilerden 3'ünün varlığı
 - Yaş < 10 veya > 40 yaş
 - Sarılıktan ensefalopatiye geçen süre >7 gün
 - PT>50 saniye (INR>3.5)
 - Serum bilirubin > 300 µmol/L (17.5mg/dL)
 - Clichy kriterleri
 - Hepatik ensefalopati ve
 - Faktör V düzeyi < %20 ve 30 yaş altı
 - Faktör V düzeyi < %30 ve 30 yaş üstü
 - MELD skoru ≥ 30

- Akut karaciğer yetmezliğinde kötü prognozla ilişkili faktörler (90)
 - İleri yaş
 - Ensefalopatinin kısa sürede gelişmesi
 - Başvuru anında ileri ensefalopati evresi olması
 - Alfa fetoprotein düzeyinin düşük olması
- Akut karaciğer yetmezlikleri içinde genotip D oranı diğer akut B'lilerden daha yüksek bulunmuştur (90).
- Akut karaciğer yetmezliğinde antiviral kullanımı
 - Sadece lamivudin ile ilgili deneyim vardır.
 - Ağır akut B hepatitlilerde (INR>2) lamivudin prognozu iyileştirmektedir (91-93).
 - akut karaciğer yetmezliği özelliği gösterenlerde prognoza katkısı kesin değildir.
 - Bir yıllık tedavi sonunda lamivudin kullananlarda anti-HBs gelişme oranı plasebo kullananlara göre daha düşüktür (94).

18. KRONİK HBV İNFEKSİYONU ÜZERİNE AKUT ALEVLENMELER

- Tanım: HBsAg pozitif olduğu bilinen bir kişide serum ALT düzeyinin normalin 10 mislinden fazla yükselmesi.
- Sebepler: İmmün reaktivasyon (konakçıya bağlı akut alevlenme) veya virus replikasyonunda artma (virusa bağlı akut alevlenme) olabilir (95).
 - İmmün reaktivasyona bağlı akut alevlenme
 - Doğal immün reaktivasyon (96)
 - Antiviral tedavi (özellikle interferon) sırasındaki immün reaktivasyon
 - Virus replikasyonundaki artışa bağlı akut alevlenme
 - İmmün sistemden kaçan mutantların ortaya çıkması
 - Antiviral tedavi sırasında direnç gelişmesi
 - Antiviral tedavi kesildikten sonra alevlenme (97)
 - İmmün supressif tedavi sırasında veya kesildikten sonraki alevlenme
 - ALT yükselmesi görülen HBV enfeksiyonlu hastalarda delta superenfeksiyonu ve hepatit yapacak diğer etkenler de gözden geçirilmelidir.
- Genel bilgiler:
 - HBeAg(+) hastalarda serokonversiyon öncesi hastaların %60'ında ALT yükselmesi görülür.
 - HBeAg(+) hastalarda akut alevlenmelerin ¼'ü serokonversiyon ile sonuçlanır.
 - HBeAg(-) hastalardaki akut alevlenmelerin çok çok azı HBsAg serokonvrsiyonuyla sonuçlanır.
 - HBeAg(-) hastaardaki akut alevlenmeler histolojiyi giderek bozar. Bu nedenle çoğunlukla ALT normal olan ve seyrek alevlenme gösteren hastaların da tedavisi gerekir.
 - HBeAg serokonversiyonu olmadan nükleosid analogu tedavisi kesilen hastalarda %75 oranında akut alevlenme görülür.
 - HBeAg serokonversiyonundan sonra 3 ay geçmeden tedavisi kesilenlerde %50'den fazla oranda akut alevlenme görülmektedir.
 - Lamivudin tedavisi sırasında direnç gelişen hastaların %70'inde ALT alevlenmesi görülür.

- Tedavi: Oluşma sebebine göre değişir. İnaktif taşıyıcıda doğal immün aktivasyona bağlı alevlenme olursa spontan remisyon için hastalar bir süre izlenmelidir. Eğer 3-6 ay ALT yüksekliği devam ederse kronik B hepatitliler gibi değerlendirilmelidir.

19. HBV İNFEKSİYONUNDA TRANSPLANTASYON

- Transplantasyon adayları olan dekompanse kronik hepatitlilerde viral replikasyon varsa NA tedavisi verilmelidir (**98-101**).
- Transplantasyon zamanı belirli olmayan hastalarda direnç sorunu düşük olduğu ve hızlı antiviral etkinliği olduğu için entekavir tercih edilmelidir.
- Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda hemen entekavir başlanmalı ve endikasyonu olduğu takdirde transplantasyona yönelinmelidir.
- Farklı merkezlerdeki transplantasyon adayları Sağlık Bakanlığının uygun gördüğü bölgeler içinde merkezi listelemeye alınmalıdır.
- Transplantasyon adayları hastalar 3 ayda bir kontrol edilerek klinik ve laboratuvar bulguları güncellenmeli ve MELD skorları hesaplanmalıdır.
- Kronik HBV infeksiyonlarında kadaverik transplantasyon için sıralamada MELD skoru esas alınmalı, aynı kan grubundan MELD skoru en yüksek olan hasta en öncelikli hasta olmalıdır.
- Transplantasyon sonrası profilaksi için (**102-106**)
 - HBIG (antiviral kombine uygulama):
 - Anhepatik fazda 4000-10000 IU intravenöz veya yarısı intravenöz, yarısı intramuskuler olarak uygulanır.
 - Transplantasyon sonrası 7-10 gün anti-HBs titresini 200 IU/l’de tutacak şekilde 400-800 IU intramuskuler uygulanır.
 - Bundan sonra anti-HBs titresini 50-100 IU/l üzerinde tutacak şekilde 2-4 haftada bir 200-800 IU HBIG verilir.
 - HBIG uygulama süresinin ne kadar olacağı konusunda fikir birliği yoktur.
 - Lamivudinle birlikte tatbik edildiğinde sürekli verilmesi uygundur.
 - Kombine antiviral uygulamasında 6-12 ay uygulandıktan sonra kesilebilir.
 - Antiviraller
 - En geniş tecrübe lamivudinle elde edilmiştir. HBIG ile birlikte 100 mg/gün uygulanır. Direnç gelişene kadar verilmelidir.
 - Entekavir ile ilgili tecrübe yoktur. Kronik hepatitlerden elde edilen tecrübeler göre, direnç oranının 4 yılda %1’in altında olduğu düşünüldüğünde, transplantasyon sonrası hastalarda da etkili ve güvenli bir profilaksi aracı olmalıdır.
 - Lamivudin profilaksisi altında lamivudin direnci gelişenlerde adefovir eklenmesi tek seçenektir. İki ilaç birlikte kullanıldığında HBIG profilaksisi de sınırlandırılabilir.

20. İMMÜN SUPRESYON ALAN HASTALARDA YAKLAŞIM

- HBV infeksiyonu olan kişilerde kemoterapi ve immünosupresif tedavi alırken veya tedavi kesildikten sonra HBV aktivasyonu görülebilir. Bunun sebebi:
 - Steroidlerin doğrudan virus replikasyonunu artırması, antrasiklinlerin virus sekresyonunu artırması
 - İmmün supresyon ile HBV üzerindeki immün baskının kalkmasıdır.

- **Tanım:** İmmunosupresif tedavi alırken veya kestikten sonra HBV DNA düzeyinin 1 log'dan fazla yükselmesidir. Bunu birkaç hafta içinde ALT yükselmesi genellikle takip eder.
- İmmunosupresif tedavi altındaki alevlenme oranı hastalığa ve uygulanan tedavi şemasına göre %15-70 arasında değişir. Aşağıdaki durumlarda alevlenme riski daha yüksektir:
 - Konakçıya ait faktörler
 - Yüksek ALT
 - Genç yaş
 - Erkek hasta
 - Virusa ait faktörler
 - Tedavi öncesi HBV DNA > 10⁵ kopya/ml
 - cccDNA (pratik değil)
 - İlaç
 - Yüksek doz steroid
 - Bütün sitotoksik tedaviler
 - B ve T hücrelerine yönelik monoklonal antikolar

(En yüksek risk yüksek doz steroid, antrasiklinler ve kemik iliği transplantasyonlarında olduğu gibi intensif kemoterapilerde görülmektedir.)

 - Hastalık
 - Lenfoma ve hematolojik malignansiler
 - Kemik iliği transplantasyonu
 - Solid organ transplantasyonu
- Ülkemiz orta endemik bölgede olduğu için kemoterapi veya immünosupresif tedavi (özellikle 7.5 mg/gün'den fazla kortikosteroid) alacak herkes HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc yönünden taranmalıdır.
- Profilaksi
 - HBsAg pozitif olan her hasta yukarıdaki ilaç tedavilerinde profilaktik tedavi almalıdır. Bugün için lamivudin dışında deneyim yoktur ve özellikle inaktif enfeksiyona sahip hastalarda tedavi boyunca lamivudin 100 mg/gün uygulanmalıdır. Tedavi bittikten sonra da en az 6 ay lamivudin tedavisi devam etmelidir.
 - İmmunosupresif tedavi alan hastalarda profilaksi için lamivudin kullanıldığında direnç gelişiminin ne oranda olduğu bilinmemektedir. Böbrek transplantasyonlu hastalarda yapılan bir takip çalışmasında immunokompetan hastalardakine benzer bir oran bildirilmiştir (107). BU çalışmada lamivudin öncesi HBV DNA düzeyi ortalama 10⁹ basamağındadır. Profilaksi yapılan hastaların çoğunluğunun inaktif taşıyıcı olduğu düşünüldüğünde, HBV DNA düzeyleri çok düşük olduğu için direnç sorununun büyük olmayacağı öngörülebilir.
 - İmmunosupresif tedavi öncesi hasta aktif enfeksiyona sahipse ve uzun süreli immün supresyon alması gerekiyorsa direnç sorunu daha az olan ve daha etkili antiviraller (entekavir) kullanılabilir.
- Tedavi
 - İmmunosupresif tedavi alan veya tedavisi kesilen, HBV taşıyıcılığı farkedilmediği için alevlenme görülen hastalarda farklı klinik seyirler görülebilir. Bazı hastalarda semptom olmadığı halde bazılarında akut karaciğer yetmezliğine kadar giden ağır bir klinikle karşılaşılabilir.
 - Asemptomatik bile olsa alevlenmelerin tedavi edilmesi gerekir. Öncelikle immunosupresif tedavi kesilir. Bugün için etkinliği gösterilmiş tek ilaç lamivudindir. Gerçek bir fulminan seyirde etkinliği bilinmemesine rağmen, ağır hepatitlerde

mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Diğer antivirallerle bir deneyim yoktur. İnterferon kullanılmaz. Eğer karaciğer yetmezliği bulguları gelişirse diğer ağır seyirli akut hepatitler gibi tedavi edilebilir.

21. GEBELİK VE HBV İNFEKSİYONU

- Gebelikte plazma hacmi genişlemesinden ötürü AST, ALT, bilirubin düzeyleri düşer, alkalen fosfataz plasental orijinli olarak, alfa fetoprotein fetal orijinli olarak yükselir.
- Her gebe HBsAg yönünden taranmalıdır.
- Kompense karaciğer hastalığı olan kronik B hepatitli hastalarda gebelik ek bir sorun yaratmaz, hastalığın seyrini etkilemez.
- Gebeliğin son trimesterinde ve doğumdan sonra HBV DNA ve ALT düzeylerinde yükselme görülebilir (**108**).
- HBV infeksiyonu olan gebelerde bebeğe bulaşma
 - Anneden bebeğe 3 yoldan bulaşma olabilir
 - Antenatal (transplasental). İlişkili faktörler:
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - Erken doğum tehditi (**109**)
 - Gebelik sırasında sık cinsel ilişki
 - Perinatal (doğum sırasında). İlişkili faktörler:
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - Annedeki virus populasyonunun homojen olması (wild tip ile infeksiyon) (**110**).
 - Postnatal (yakın temas ile)
 - Annede yüksek HBV DNA düzeyi
 - Meme bakımının yetersizliği

Bu yollardan en önemlisi perinatal bulaşmadır.

- Bütün bebekler gibi HBsAg pozitif anneden doğan bebekler de doğar doğmaz 12 saatte HBV için aşılanmalıdır. Ek olarak HBIG yapılması koruyuculuğa %2-4 katkı sağlar. HBIG dozu 0.06 ml/kg'dır.
- Annede yüksek HBV DNA varsa ($>10^5$ kopya/ml) aşı ve HBIG'e rağmen bebekler %15-25 oranında infekte olabilirler.
- Anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için gebeliğin son aylarında HBIG yapılmasının bulaşmayı önleyebileceğine dair yayınlar olduğu gibi, etkisiz olduğuna dair yayınlar da vardır (**111-113**). Bu nedenle tavsiye edilmez.
- Anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için gebeliğin son aylarında lamivudin kullanılması uygun olabilir (**114**). Lamivudin gebelikte C kategorisinde olmakla beraber emniyetli bir ilaç gibi görünmektedir. Diğer antivirallerle ilgili deneyim yoktur.
- Anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için sezaryen ile doğum yapılması gerekmez.
- Gebelikte akut B hepatiti
 - HBV'ye hassas bir kişi gebelik sırasında HBV'ye maruz kaldığında gebe olmayanlarla aynı şekilde davranılır (aşı+HBIG profilaksisi yapılır).
 - Gebelik akut B hepatitini seyrini olumsuz etkilemez.
 - Son trimesterde akut B hepatiti prematür doğum olasılığını artırır.

- İlk trimesterdaki akut B hepatitinde bebeğe HBV bulaşma riski %10 civarındadır.
- Son trimesterdaki akut B hepatitinde bebeğe HBV bulaşma riski %90 civarındadır.
- Gebelerde amniosentez ve prenatal tanı uygulanacaksa hastayı en az travmatize etmeye azami gayret gösterilmelidir. İğne plasentadan geçirilmemeye çalışılmalıdır.
- Artifiyel inseminasyon için uygulanacaksa sperm donörünün HBsAg durumu bilinmelidir. HBV'ye hassas kişilere HBsAg pozitif donörden sperm uygulanmamalıdır.
- Kronik HBV enfeksiyonu gebeliği olumsuz etkilemez.
 - Kronik B hepatiti olan hastalarda acil tedavi endikasyonu yoksa (histoloji ağır ve sürekli ALT > 2xNÜS) tedavi gebelikten sonraya ertelenmelidir.
 - Tedavi almakta olan bir hasta gebe kalmak istediğinde nasıl davranılacağı konusunda hiçbir bilgi ve tavsiye yoktur.
 - Lamivudin tedavisi alırken gebe kalan ve tedaviye devam eden hastalarda fetus ve gebede komplikasyon görülmemiştir (**115**). Lamivudin kullanmayan kronik B hepatitli gebelerden oluşan historik kontrol grubunda daha fazla komplikasyon görülmüştür (%16.67 (abortus), %43.02 (prematür doğum), %15.62 (neonatal asfiksi), and %4.49 (fetal ölüm), %10.0 (konjenital anomali)).
 - Tedavi almakta iken remisyonda olan hasta gebe kalmak istiyorsa tedaviyi kesmenin getireceği riskler anlatılmalıdır. (Lamivudin tedavisi kesildikten sonra hastaların %60'ında ALT alevlenmesi görülebilir, ancak ağır histoloji olmayan hastalarda dekompanseasyon görülmez). Lamivudinin özellikle hayvan deneylerinde gebelikteki riskleri için hastalar uyarılmalıdır. Lamivudine devam veya kesilme kararı beraberce alınmalıdır.
 - Lamivudini kesme kararı alınırsa hasta ayda bir ALT alevlenmesi yönünden izlenmelidir. ALT alevlenmesi görülürse protrombin zamanı uzaması görüldüğünde tekrar lamivudin tedavisi başlanmalıdır.
 - Lamivudin direnci gelişip adefovir başlanmış hastalarda gebelik istendiğinde tüm tedavinin kesilmesi daha uygun bir yaklaşımdır.
 - Entecavir de gebelikte C kategorisindedir. Deneyim olmadığı için gebe kalmak isteyenlerde kesilmesi uygundur.
- HBV ile enfekte annelerin bebeklerine aşı ve HBIG yapıldığı takdirde enzimmelerine engel yoktur. Ancak meme bakımına, kuru kalmasına, meme başında yara olmamasına dikkat etmeleri gerekir.

22. KRONİK B HEPATİTİNDE DİYET, ALKOL VE EGZERSİZ

- Kronik B hepatitinde herhangi bir beslenme rejiminin hastalığın prognozunu etkilediğine dair bilgi yoktur.
- Kronik C hepatitli hastalardan yapılan çıkarsama sonucunda diyabet, obesite ve karaciğer yağlanması hastalığın prognozunu olumsuz etkileyeceği ve HSK riskini artıracığı öngörülebilir. Bu nedenle hastaların olabilecek ideal kilolarına yakın olmalarının sağlanması tavsiye edilmelidir (**116**).
- Beta karoten, selenyum, çinko eksikliklerinin HSK ile ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen bunları diyet veya ilaç olarak almanın yararı gösterilmemiştir.
- Kahve içilmesi ile HSK gelişmesi arasında negatif bir korelasyon vardır. Buna rağmen B hepatitli hastaların kahve içmelerinin önerilmesi söz konusu değildir (**117**).
- Sigara tüketimi ile HSK arasında ilişki vardır. Sigara içmenin diğer zararlı etkileri de göz önünde bulundurulduğunda sigara tüketiminin engellenmesi uygundur.
- Alkol kullanımı ile fibrozis ve HSK gelişimi arasında doza bağımlı bir ilişki vardır. Ne kadar az alkol kullanılırsa o kadar iyidir. Belli bir eşik değer söz konusu olmadığı için hastalar alkol

kullanmamaya özendirilmelidir. Bazı yayınlar haftada 35-40 birim alkol kullanımından sonra HSK riskinin arttığını iddia ederek, bir miktar alkol kullanılmasının zararlı olmayabileceğini belirtmektedirler (118, 119).

- Bütün bunlara rağmen hastaların yarısından çok fazlasının kendisini çevreden duydukları bazı beslenme şekillerine zorladıkları görülmektedir. Ya da özellikle bazı gıdaların tüketilmesine yönelmektedirler. Bunlar içinde bilimsel olarak yararlı olduğu gösterilen yoktur.
- Orta düzeyde egzersiz karaciğer kan akımını artırır ve karaciğer fonksiyonlarını düzeltir (120). Kronik hepatitliler tarafından orta derecedeki egzersiz iyi tolere edilir (121). Egzersiz yapan ve yapmayan akut B hepatitlilerin iyileşmeleri arasında fark bulunmamış ve egzersiz yapanların hiçbiri kronikleşmemiştir.
- Kronik B hepatitli hastalara yatak istirahati verilmez. Orta derecede egzersiz yapmaları teşvik edilir.

23. SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE HBV İNFEKSİYONU

Sağlık çalışanları meslekleri gereği HBV bulaşma riskine sahiptir. Tersine HBV ile infekte sağlık çalışanlarının hastalara hastalığı bulaştırma riski vardır.

- Hastadan bulaşı önlemek için sağlık çalışanlarının aşılanması gereklidir.

Aşılı da olsalar sağlık çalışanları diğer hepatitlerin ve HIV bulaşının önlenmesi için evrensel tedbirlere uymaları gerekir. Evrensel tedbirlerin mutlaka uygulanması gereken materyaller şunlardır: Kan, serum, plazma, kanla bulaşan herhangi vücut sıvısı, semen, vaginal sekresyonlar, beyin-omurilik sıvısı, plevral, peritoneal, perikardiyal, sinovial sıvılar, amniyon sıvısı. Kanla bulaşmadıkça feçes, tükürük, burun sekresyonları, balgam, ter, göz yaşı, idrar ve kusmuk ile bulaşma çok çok nadir veya yoktur.

- Parenteral bulaşmayı önlemek için sağlık çalışanlarının uyması gereken evrensel kurallar şunlardır:
 - Evrensel tedbirlerin uygulanması gereken materyallerle bulaşma olasılığı olan durumlarda mutlaka eldiven, maske, kep veya önlükle örtünülmelidir.
 - Her farklı hastayla temas edildiğinde eldiven değiştirilmelidir. Eldivenden çıkarıldıktan sonra eller yıkanmalıdır.
 - Kazara cilt söz konusu materyalle kirlendiğinde bol sabunlu suyla yıkanmalıdır.
 - Hastada kullanılan iğneler tekrar kapatılmamalı, iğneler bükülmemeli, çıkarılmamalıdır. İğnesiyle beraber injektörler delinemeyen özel çöp kutularına atılmalıdır.
 - Disposable materyaller kesinlikle tekrar kullanılmamalıdır.
 - Tekrar kullanılabilen materyaller eğer deri veya mukoza bütünlüğünü bozarak kullanılıyorsa mutlaka sterilize edilmelidir. Mukoza bütünlüğünü bozmayan, ama mukozalara temas eden cihazlar en sıkı şekilde dezenfekte edilmelidir. Deri yüzeyinde kullanılan fakat deriden girmeyen cihazların deterjan ile yıkanması yeterli olur.
- Aktif virus replikasyonu olan sağlık çalışanları maruziyet eğilimi olan işlemleri yapmamalıdır. Sağlık çalışanının eliyle kesici-delici tıbbi aletin bir arada manipülasyon yaptığı durumlar, kesici-delici hasta materyaliyle (kemik, diş) temas edildiği durumlar, güçlükle görüntülenen doku veya bölgelerde yapılan manipülasyonlar (ağız içi, intraabdominal cerrahi girişimler gibi) maruziyet eğilimi olan girişimler olarak nitelendirilirler.
- Maruziyet eğilimi olmayan girişimler: vaginal, rektal muayeneler, kan alma, injeksiyonlar, iğne biyopsileri veya aspirasyonları, lomber ponksiyon, anjiyografik girişimler, deri lezyonlarının eksizyonu, yüzeysel deri kesilerinin dikilmesi, endoskopi, intravenöz kateter konması, nazogastrik, rektal tüp konması, idrar sondası konması, akupunktur.
- İnaktif HBV infeksiyonuna sahip sağlık çalışanları maruziyet eğilimi olan işlemleri evrensel sağlık kurallarına uymak şartıyla yapabilirler.

- Replikatif HBV infeksiyonuna sahip ve kronik hepatiti olan (HBeAg pozitif veya negatif, HBV DNA >10.000 kopya/ml) sağlık mensupları tedavi edilmelidir. Yüksek HBV DNA (>100.000 kopya/ml) ile birlikte immun tolerans döneminde olanlar veya hafif karaciğer hastalığı (<F2) olanlarda antiviral ilaçlarla viral baskılanma mesleklerini icra etme imkanı sağlar. Direnç riski en az olan antiviral seçilmelidir.

24. SOSYAL SORUNLAR

- HBV ile infekte kişilerin cinsel partnerlerini bilgilendirmeleri, eğer eşleri bağışık değilse mutlaka aşılmasının sağlanması gerekir. Uzun süreli olmayan ilişkilerde mutlaka kondom kullanılmalıdır. Bu durumda bile partnerin bilgilendirilmesi gerekir.
- HBV ile infekte kişilerin okul, yurt gibi yerlere alınmalarında, yüzme havuzlarına girmelerinde sakınca yoktur. Okul ve yurtlarda bu kişilerin diş fırçası, traş bıçağı ve tırnak makaslarını başkalarıyla paylaşmaması gerekir.
- HBV ile infekte kişiler gıda sektöründe çalışabilirler.
- HBV ile infekte kişiler işyerlerindeki çalışma arkadaşlarına hastalıklarını söylemek zorunda değildir. Üniversite, yurt, fabrika gibi yerlerde genel sağlık düzenlemesinden sorumlu yöneticilerin durum hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Bu kişiler hastanın mahremiyetini gözetmek zorundadır.
- HBV ile infekte kişinin müracaat ettiği diş hekimi veya cerrahı hastalığı hakkında bilgilendirmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Ozdemir D, Kurt H. Hepatit B virus infeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 2007*, Ed Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını*, Ankara, 2007, 108-117
2. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
3. Cakaloglu Y, Kaymakoglu S, Okten A, Besisik F, Badur S, Yalcin S. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1992;15:265-6.
4. Değertekin H, Tuzcu A, Yalcın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;114:411-412.
5. Ozsoylu S. Horizontal transmission of HBsAg in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:346-347.
6. Değertekin H. Türkiye’de HBV epidemiyolojisi ve bulaşma yolları. *Hepatit B ulusal uzlaşı kitabı*. 2003.s.99-110
7. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J gastroenterol* 2005;11: 1976-80
8. Yalcin K, Degertekin H, Bahcecioglu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, Horasanli S, Ciftci S, Badur S. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004;32:24-29.
9. Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Idilman R, Karatayli E, Rota S, Yurdaydin C, Bozdayi AM. Complete genome sequence and phylogenetic analysis hepatitis B virus isolated from turkishpatients with chrornic HBV infection. *J Med Virol* 2005; 76:476-481.
10. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1-33.
11. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection. www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm 2004;
12. Alter MJ, Evatt BL, Margolis HS, Biswas R, Epstein JS, Feinstone SM, Finlayson JS, Tankersley D, Alter HJ, Hoofnagle JH. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep* 1991;40 (RR-4):1-17.
13. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
14. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997;3:143-54.
15. 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.
16. Huang MA, Lok ASF. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics Liver Dis* 2003; 7: 521-536.
17. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alphainterferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
18. Hsu Y, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.

-
19. De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
 20. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, Grottola A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy : morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.
 21. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
 22. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
 23. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803.
 24. Yuen MF, Tanaka Y, Shinkai N, Poon RT, But DY, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Mizokami M, Lai CL. Risk for hepatocellular carcinoma with respect to hepatitis B virus genotypes B/ C, specific mutations of enhancer II/ core promoter/ precore regions and HBV DNA levels. *Gut* 2007 May 4; (baskıda)
 25. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Orito E, Mizokami M, Yamashiro T, Maeshiro T, Kinjo F, Saito A, Miyagi Y. Preponderance of hepatitis B virus genotype B contributes to a better prognosis of chronic HBV infection in Okinawa, Japan. *J Med Virol* 2002;67:484-489.
 26. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 27. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
 28. Gish RG, Locarnini SA. Chronic hepatitis B: Current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:666-676.
 29. Gaia S, Marzano A, Olivero A, Abate M, Rizzetto M, Smedile A. Inactive hepatitis B virus carriers: a favourable clinical condition. *Eur J Gastroenterology&hepatology* 2005;17:1435-1436.
 30. Villeneuve J-P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virology* 2005;34:139-142.
 31. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med* 2006;119:977-985.
 32. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, Chen CJ: Nationwide Hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 126.
 33. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS; Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000;284:3040-3042.
 34. Poland GA, Jacobson RM: Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2832.
 35. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-125.

-
36. Kane M, Banatvala J, Da Villa G, Esteban R, Franco E, Goudeau A, Grob P, Jilg W, Rizzetto M, Van Damme P, Van Hattum J, West D, Zuckerman J. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-565.
 37. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, Inuma K, Mushahwar IK. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods* 2004;115:217-22.
 38. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol* 2006;44:S71-S76.
 39. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, Peddada L, Smith R, Schreiber GB, Epstein JS, Nemo GJ, Busch MP. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-798.
 40. Scheiblaue H, Soboll H, Nick S. Evaluation of 17 CE-marked HBsAg assays with respect to clinical sensitivity, analytical sensitivity, and hepatitis B virus mutant detection. *J Med Virol* 2006; 78:S66-S70.
 41. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia level determined by quantitative PCR assay in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2261-2267.
 42. Osioy C, Villeneuve JP, Heathcote EJ, Giles E, Borlang J. Detection of rtN236T and rtA181V/T mutations associated with resistance to adefovir dipivoxil in samples from patients with chronic hepatitis B virus infection by the INNO-LiPA HBV DR line probe assay (version 2). *J Clin Microbiol* 2006;44:1994-1997.
 43. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, Tanaka F, Kiyosawa K, Maki N: New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1901-6.
 44. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, Landais P, El Hasnaoui A, Slama A, Blin P, Thibault V, Parvaz P, Munteanu M, Trepo C. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970-1980.
 45. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:525-531.
 46. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244
 47. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, Calès P; Hepatitis Network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257-264.
 48. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1408-15.
 49. 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.
 50. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.
 51. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, Tankurt E, Sarioglu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tozun N, Degertekin H, Okten A. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001 May;46:1022-1028.
 52. Günşar F, Akyıldız M, Ersöz G, Karasu Z, Batur Y, İlter T, Akarca US. Hepatosellüler kanserli hastaların özellikleri. 5. Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı 2005.

-
53. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
 54. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133.
 55. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, Chen PJ, Hsiao TJ, Lee PH, Chen CJ. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-1164.
 56. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):1056-75.
 57. Fung AK, Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis: Who to treat, what to use, and for how long? *Gastroenterology* 2004; 2: 839-848.
 58. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.
 59. Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside treated hepatitis B patients. *Hepatology*. 2006;44(4 suppl 1):230A.
 60. Vardar R, Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Yazgan R, Özacar T, Erensoy S, İltter T, Batur Y, Akarca US. Kronik B hepatitinde lamivudin tedavisi sırasındaki HBV DNA değişiminin 24üncü aydaki HBV DNA durumunu öngörme değeri. *Hepatoloji 2007 Kongresi abstractı*.
 61. van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, Simon C, Akarca US, So TM, Flink HJ, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL; HBV 99-01 Study Group. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. *Liver Int* 2006;26:399-405.
 62. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA; Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
 63. Sasadeusz JJ, Locarnini SL, Macdonald G. Why do we not yet have combination chemotherapy for chronic hepatitis B? *Med J Aust* 2007;186:204-206.
 64. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Brunetto MR, Farci P, Popescu M, McCloud P; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
 65. Fung SK, Fontana RJ. Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2006;10:275-302.
 66. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004;9:1013-1026.
 67. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
 68. Chan HL, Wong VW, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Early virological suppression is associated with good maintained response to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:891-898.
 69. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol*. 2005;42(suppl 2):17

-
70. Hsieg TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 869-881
 71. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepatitis*. 2005; 12: 2-9.
 72. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, Serra G, Lai ME, Loy M, Caruso L, Desmet V, Purcell RH, Balestrieri A. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1749.
 73. Örmeci N. Short- and long- term effects of treatment of chronic hepatitis B and delta virus by IFN. *Fund Clinical Pharmacol* 2003;17: 651-658.
 74. Perumalswami PV, Bini EJ. Epidemiology, natural history, and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:145-155.
 75. Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13.
 76. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, Coulaud JP, Vilde JL, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-1822.
 77. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306.
 78. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, Cooper DA, Lewin S, Dore GJ, Thio CL. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006;20:863-870
 79. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999;180:607-613
 80. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, Lu B, Cheng AK; 903 Study Team; 907 Study Team. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-1192.
 81. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Calvez V, Marcelin AG, Fievet MH, Currie G, Chang CG, Biao L, Xiong S, Brosgart C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol* 2006;44:62-67.
 82. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, Camarena C, De La Vega A, Diaz C, De Moliner L, Noventa F. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-190.
 83. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S200-205.
 84. Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Prolonged interferon alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:77-80.
 85. Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yuce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-408.
 86. Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:52-56.
 87. Ozgenc F, Arikan C, Sertoz RY, Nart D, Aydogdu S, Yagci RV. Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children. *Antivir Ther* 2004;9:729-732.

-
88. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, Doganci T, Kansu A, Tosun S, Arslan N, Kasirga E, Bosnak M, Haspolat K, Buyukgebiz B, Aydogdu S, Girgin N, Yagci RV. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:127-133.
 89. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, Dikici B, Dalgic B, Selimoglu A, Kasirga E, Ozkan TB, Kuloglu Z, Aydogdu S, Bosnak M, Ertekin V, Tanir G, Haspolat K, Girgin N, Yagci RV. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006;11:255-261.
 90. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, Hussain M, Shakil AO, Han SH, Davern TJ, Lee WM, Lok AS; The US Acute Liver Failure Study Group. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat* 2005;12:192-198.
 91. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004;11:427-431.
 92. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, Safadi R, Lurie Y, Rosner G, Tur-Kaspa R, Reshef R. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 2004;24:547-551.
 93. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN, Wedemeyer H, Manns MP. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B. A multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263.
 94. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
 95. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-1022.
 96. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, Wong BC, Lai CL. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003;52:416-419.
 97. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639.
 98. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM, Gutfreund K, Shapiro JA, Fischer K, Tippl G, Lee H, Jewell LD, Tyrrell DL. Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1456-1462.
 99. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, Ishitani MB, Dickson ER. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:968-974.
 100. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, Peltekian K, Wong F, Margulies M, Heathcote EJ. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-210.
 101. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipovoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
 102. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, Goss JA, Schmidt P, Pakrasi A, Artinian L, Murray NG, Imagawa DK, Holt C, Goldstein LI, Stribling R, Busuttil RW. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-589.

-
103. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-1535.
 104. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, Gentilcore E, Piantino P, Barbui AM, David E, Negro F, Rizzetto M. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903-910.
 105. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, Eggen HJ, Steinbrecher UP. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 520-525.
 106. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, Demirbas T, Arikan C, Kobat A, Akarca U, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Kilic M, Tokat Y. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004;9:921-927.
 107. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-1252.
 108. Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003;35:814-819.
 109. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-26.
 110. Raimondo G, Tanzi E, Brancatelli S, Campo S, Sardo MA, Rodino G, Pernice M, Zanetti AR. Is the course of perinatal hepatitis B virus infection influenced by genetic heterogeneity of the virus? *J Med Virol* 1993;40:87-90.
 111. Xu Q, Xiao L, Lu XB, Zhang YX, Cai X. A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol* 2006;12:3434-3437.
 112. Yuan J Antepartum immunoprophylaxis of three doses of Hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study *J Viral hep* 2006, 13: 597-604 1A.
 113. Xiao XM, Li AZ, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:167-170.
 114. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
 115. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910-912.
 116. Gordon A, McLean CA, Pedersen JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol* 2005;43:38-44.
 117. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, Trevisi P, Martelli C, Nardi G, Donato F; Brescia HCC Study Group. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-534.
 118. Tozun N, Forbes A, Anderson MG, Murray-Lyon IM. Safety of alcohol after viral hepatitis. *Lancet* 1991;337:1079-1080.
 119. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, Casanovas T, Casanova A, Gallen M, Rodriguez C, Moreno V, Bosch FX. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006;119:687-694.

-
120. Ritland S, Petlund CF, Knudsen T, Skrede S. Improvement of physical capacity after long-term training in patients with chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;8:1083-1087.
 121. Takiguchi F. The effects of exercise on liver function in patients with chronic liver disease. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1989;56:132-143.