

HBsAg (+) HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Abdullah SONSUZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

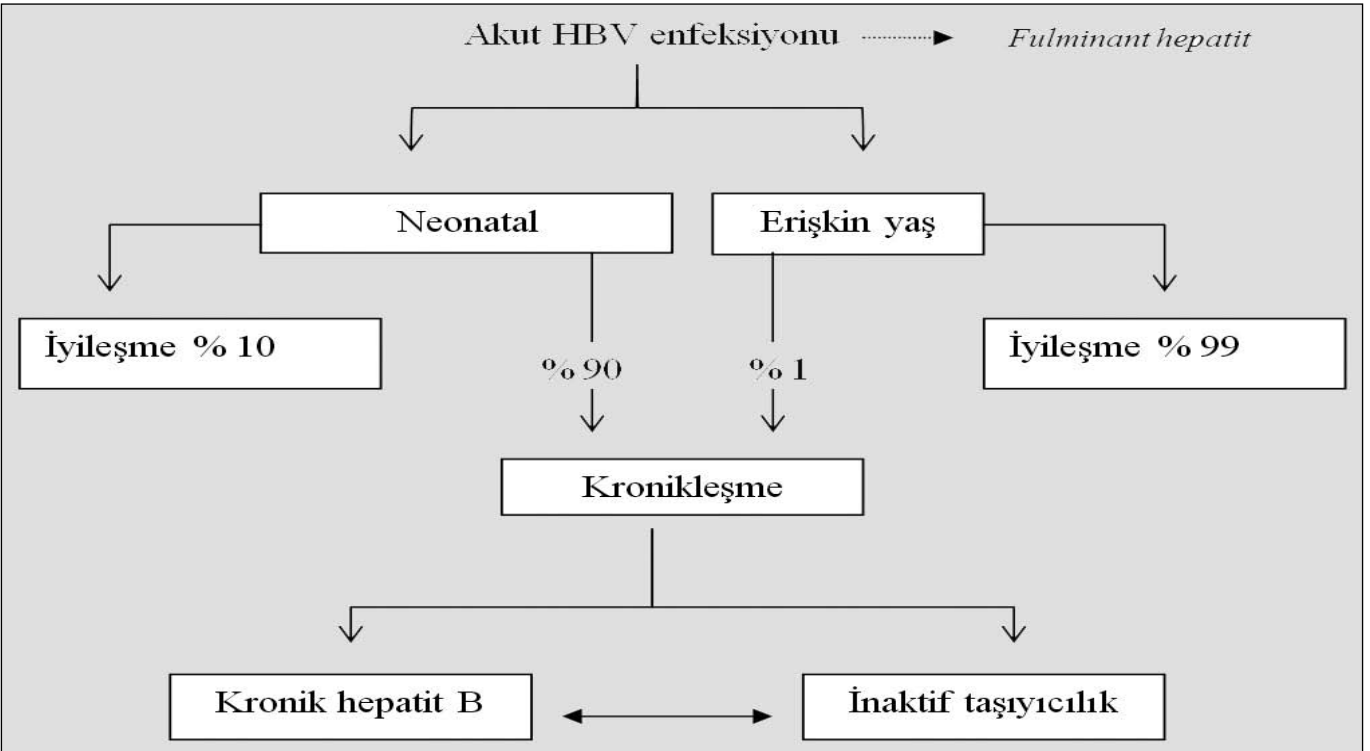
Hepatit B enfeksiyonu sebep olduğu klinik sorunlar bakımından karaciğer hastalıkları alanında çalışan doktorların ilgi alanına giren bir hastalık olsa dahi toplumdaki yaygınlığı nedeniyle tüm uzmanlık dallarının belirli bilgi düzeyine sahip olmasının zorunlu olduğu bir konudur. Bu yönüyle düşündüğümüzde karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerinden birisi olarak gastroenterologların ve / veya iç hastalıkları uzmanların temel çalışma sahalarından birisi olduğunu görebiliriz. Üzücü olan bu konunun giderek iç hastalıkları uzmanının ilgi ve çalışma sahası dışına itiliyor olmasıdır. Bu gelişmede bütçe uygulama talimatında getirilmiş olan bazı haksız kısıtlamalar belirleyici görünüyor olsa da en az bu ölçüde etkili olan diğer bir faktör iç hastalıkları uzmanlarının bu hasta grubu ile ilgilenmek hususunda gösterdiği isteksizlik olmuştur.

İç Hastalıkları Uzmanı olarak HBsAg (+) hastalar ile farklı nedenlerle karşılaşabilirsiniz. Bu karşılaşma: (1) karaciğer hastalığının klinik bulguları nedeniyle gelen hastada nedene yönelik yapılan incelemeler, (2) karaciğer hastalığını düşündüren laboratuvar bulguları nedeniyle yapacağınız incelemeler veya (3) HBsAg pozitifliği nedeni ile size gönderilmiş bir hasta olabilir. Bu üç olasılığın klinik yansıması ya bir akut hepatit olgusu, ya da inaktif taşıyıcılıktan, kronik B hepatiti, karaciğer sirozu v hepatoselüler karsinoma(HCC) kadar değişen spektrum içerisindeki bir kronik karaciğer hastalığı olacaktır.

AKUT HEPATİT BULGULARI İLE GELEN BİR HASTADA HBsAg POZİTİFLİĞİ

Akut hepatit B enfeksiyonu olgularının büyük kısmı asemptomatik olduğundan bu evrede tanınmaları zor ancak tesadüflerle mümkündür. Semptomlu olgular ise ikter ya da diğer bulgular ile hastaneye başvurmuş olabilir. Hepatit B akut hepatitle gelen her hastada ayırıcı tanı içerisinde öncelikli olarak düşünülmeli gereken hastalıkların başında gelir. Bir kural olmamakla birlikte akut hepatit çoğu defa normalin üst sınırını 10 kat veya daha fazla aşan transaminaz düzeyleri ile seyredir. Olguların bir kısmında ikter görülürken bazı olgularda ikter bulunmayabilir ve tüm klinik bulgular oldukça belirsiz bir düzeyde seyredebilir ve görülen semptomlar nonspesifik gastrointestinal belirtiler şeklinde olabilir.

Akut hepatit B (AHB), hepatit B virüsü(HBV) ile karşılaşılması takiben, genelde 6 hafta ile 6 ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminant hepatite kadar değişebilen bir klinik görünüm içerisinde seyretmektedir (Şekil-1). Akut B hepatitinde başlangıç semptomları iştahsızlık, bulantı ve kusma, halsizlik, karın ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler şeklindedir. Bu dönem 3-7 gün kadar sürer. Bu evrede bazı hastalarda serum hastalığına benzeyen ateş, artralji /artrit ve deri döküntüleri gelişebilir. Bu son belirtiler ikterin ortaya çıkması ile gerileyip kaybolurken halsizlik, iştahsızlık gibi yakınmalarda ağırlaşma gözlenir (1).



Şekil 1. HBV enfeksiyonun gelişimi ve doğal seyri

Hafif seyirli olgular hastaneye yatırılmaksızın izlenebilir, ciddi bulantı ve kusma gözleneler, protrombin zamanı uzayanlar, Bilirubin 15 mg olan hastalar ile mental durumda değişiklik gözleneler hastaneye yatırılarak izlenilmelidir. Yatırılan veya ayaktan izlenen hastalar testler tamamen normalleşene kadar takip edilmeli, HBsAg (-), Anti HBs (+) olunca takip sonlandırılmalıdır. Ağır seyirli ve fulminant hepatit riski taşıyan olgular gereğinde karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkezlerde veya bu merkezlerle gerekli iletişim ve işbirliğini sağlayabilecek ve yoğun bakım olanağına sahip sağlık kurumlarında izlenilmelidir.

Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Hastalığın akut evredeki klinik seyri ve kronikleşme olasılığı enfeksiyonun başladığı yaş ile yakın bir ilişki göstermektedir. Neonatal dönemde alınan bir enfeksiyonda kronikleşme oranı % 90 civarında iken bu oran çocuklukta % 10'a, erişkin hayatta ise % 1'e kadar düşmektedir(1,2). Bu ilişkinin dikkat çekici diğer bir yönü ise kronikleşen olguların çoğunun akut hepatit evresinin semptomsuz seyretmiş olmasıdır. Karılaştığımız kronik B hepatitli hastaların birçoğunun özgeçmişinde sarılık öyküsünün bulunmaması bu nedene bağlıdır.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

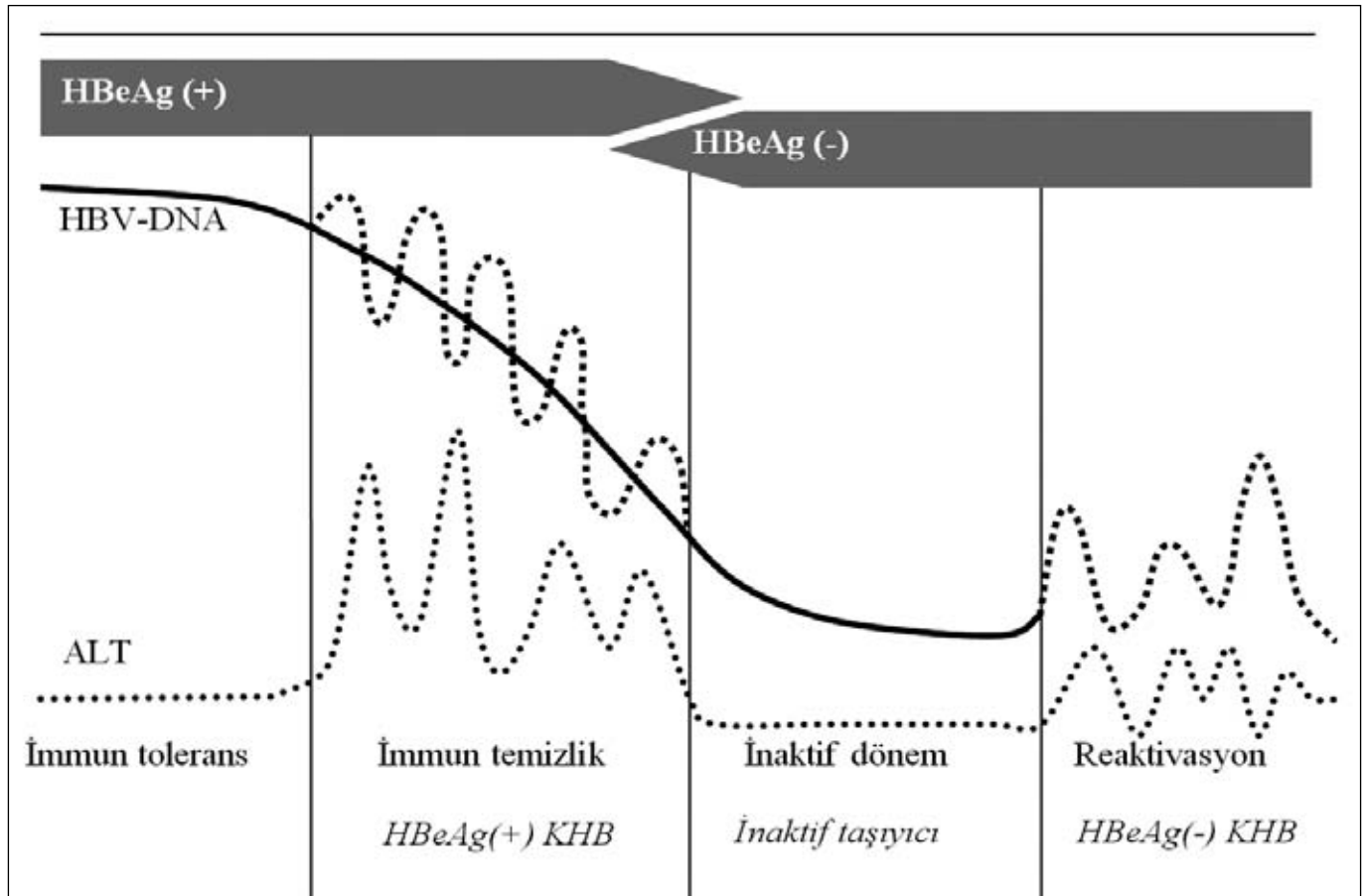
Altı aydan uzun süre devam eden HBsAg pozitifliği "kronik hepatit B enfeksiyonu" olarak tanımlanır. Kronik karaciğer hastalığı bulguları ile gelen bir hastada HBsAg pozitifliği sap-

tanmışsa kronik enfeksiyon tanımının kullanılması için 6 aylık sürenin beklenmesine gerek yoktur. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun inaktif HBsAg taşıyıcılığından kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma kadar değişen geniş bir klinik spektrum içerisinde karşımıza gelebilir. Karşılaşacağımız klinik sorunları daha iyi kavrayabilmek için ana hatları ile de olsa kronik Hepatit B Virüsü(HBV) enfeksiyonunun doğal seyrini bilmemiz gereklidir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen 4 dönem içerisinde gelişir (3,4). Hastaların hepsi bu fazları tamalamayabilir. Bu dönemler arasındaki geçiş çoğu zaman tedrici olup her bir dönemin şiddeti ve süresi hastadan hastaya büyük farklılıklar göstermektedir (Şekil-2).

İmmun tolerans dönemi: HBsAg, HBeAg ve HBV DNA (yüksek titrede) pozitifdir. Bu bulgular viral replikasyon hızının yüksekliğini yansıtır. Hasta virüse karşı immün tolerans gösterdiğinden hepatoselüler hasar yok veya çok hafif düzeydedir. Bunun neticesinde ALT düzeyleri normal sınırlarda bulunur. Eğer karaciğer biyopsisi yapılmış ise kronik hepatit bulguları görülmez ve karaciğer büyük ölçüde normal bulunur. Bu faz, özellikle yeni doğan veya erken çocukluk döneminde hepatit B virüsü ile karşılaşmış olanlarda belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Bu hastalardaki immün tolerans dönemi 10-30 yıl kadar sürebilir. Buna karşılık erişkin hayatta HBV ile enfekte olanlarda immün tolerans dönemi genelde çok daha kısa ve diğer dönemlerden ayırt edilemeyecek kadar belirsiz olabilir(5,6).



Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri



İmmün temizlik dönemi: Bu dönemin başlangıcında da HBsAg, HBeAg ve HBV DNA (+) bulunur, ancak HBV DNA titresi önceki döneme göre daha düşüktür. Buna karşılık virüse karşı gösterilen immün tolerans kaybolduğundan hepatosellüler hasar ortaya çıkmaya başlamıştır ve transaminaz düzeyleri normalden yüksek bulunur. Karaciğer biyopsilerinde belirgin inflamatuvar aktivite ve değişik derecelerde fibrozis görülür. Geç çocukluk, adolesan ve genç erişkin döneminde oluşan HBV enfeksiyonlarında immün tolerans dönemi görülmeksizin doğrudan immün temizlik fazının başlaması mümkündür. İmmün klirens döneminin klinik anlamı "HBeAg(+)" kronik B hepatiti'dir. Bu dönemin süresi ve şiddeti hastalığın nihai prognozu bakımından büyük önem taşımaktadır. Hastalığın doğal seyrinde görülen spontan HBeAg serokonversiyonu bu dönem içerisinde gelişir (yılıda % 8-12 arasında). İleri yaş, yüksek ALT, HBV genotipi (B > C) ve etnisite(Asya toplumlarında daha az) spontan HBeAg serokonversiyon oranı üzerinde etkili olan faktörlerdir. Spontan HBeAg serokonversiyonu gelişen hastaların 70-80'inde HBV DNA çok düşük düzeylere iner veya negatifleşir (5,6).

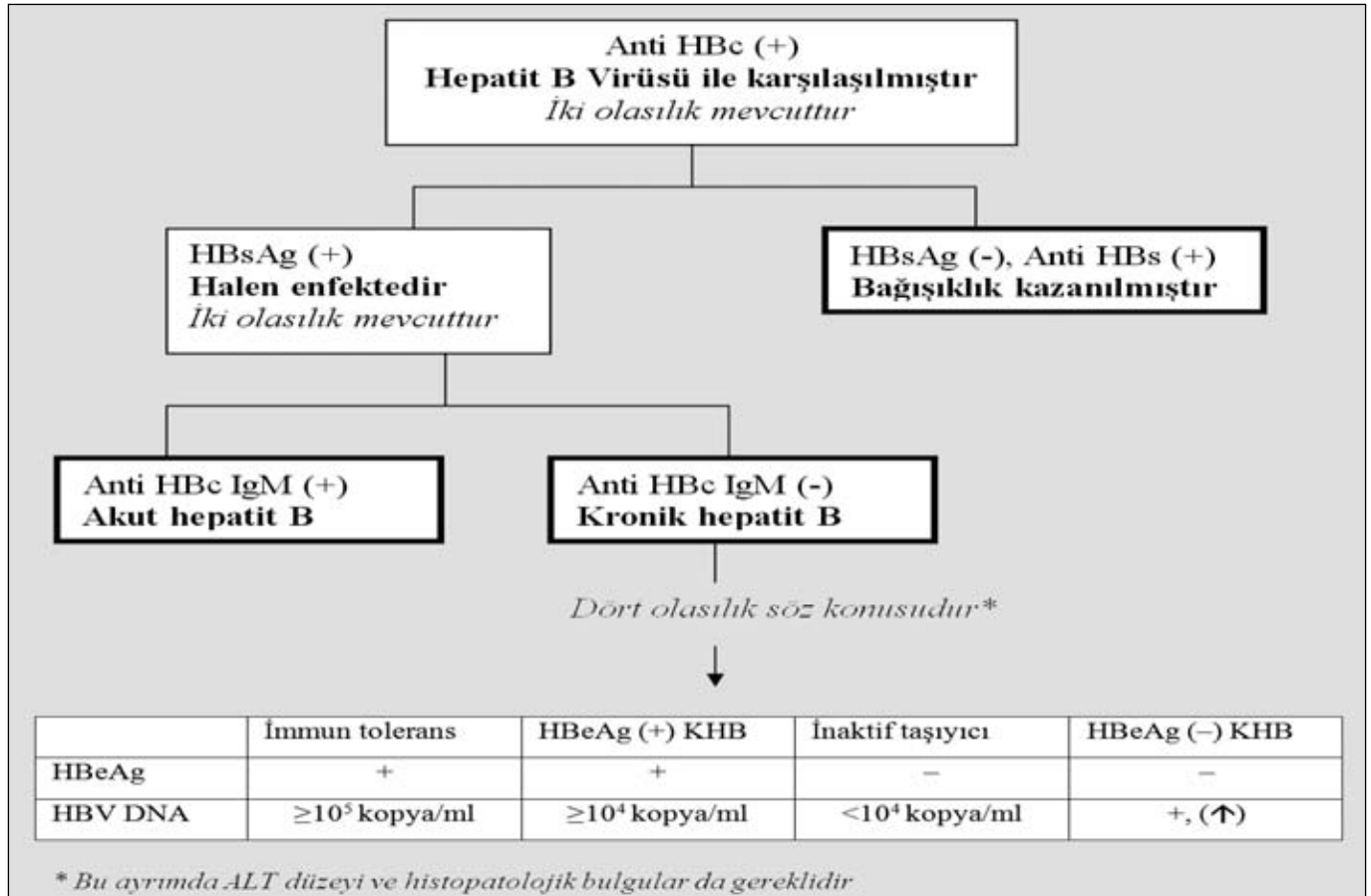
İnaktif dönem (immün kontrol dönemi): İmmün klirens döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV DNA (-) veya düşük düzeylerde ($\leq 10^4$ kopya/ml) pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formlarına dönülmez. Eğer immün klirens döneminde ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanması, histopatolojik düzelleme ve ALT seviyesinin normale dönmesi ile tipik bir "inaktif HBsAg

taşıyıcısı" örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve anti HBs pozitifliği gözlenebilir (5,6).

Reaktivasyonu dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların yaklaşık % 80'i ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken diğer hastalarda viral replikasyonun yeniden başlamasıyla "HBeAg negatif kronik B hepatiti" gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitten HBeAg(-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi de olasıdır. HBeAg (-) kronik B hepatiti gelişmesinde olgularının büyük çoğunluğundan viral genomun precore veya core promoter bölgesinde oluşan mutasyonlar sorumludur (5,7).

Hepatit B enfeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması ve tanı

Bu testleri kullanarak doğru tanıya varabilmek için yeterli deneyim kazanıncaya kadar belirli kuralların izlenmesinde yarar vardır ve aşağıdaki şema bu konuda yol gösterici olabilir (Şekil-3). Değerlendirmeye anti HBc ile başlanılmalı, sırasıyla diğer aşamalar izlenmelidir. Bu şekilde her hekim tipik serolojik bulgulara sahip olgularda bu testlerin doğru yorumunu yapabilmeye olur. Atipik serolojik bulguların değerlendirilmesi ise konu üzerinde daha fazla deneyimi olan kişilere bırakılmalıdır.



Şekil 3. Hepatit B de serolojik göstergelerin anlamı

HBsAg (+) HASTALARIN İZLENMESİNDE TEMEL KURALLAR

Yazının bu bölümünün hazırlanmasında AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease), Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatit Savaşım Derneği tarafından hazırlanmış olan rehberlerden yararlanılmıştır. Konu ile ilgili daha detaylı bilgiye bu kaynaklardan ulaşabilirsiniz. Hastaların izlenmesinde bu rehberlere uygun davranmak hem hastalarımıza çağdaş yaklaşımı sunmak, hem de ileride ortaya çıkabilecek hukuki sorunlardan kaçınmak bakımından önem taşımaktadır(8-10).

I. HBsAg (+) hastanın ilk değerlendirmesinde neler yapılmalıdır

- Anamnez ve fizik muayene, ailede karaciğer hastalığı HCC öyküsü
- Karaciğer hastalığına yönelik laboratuvar incelemeler (Tam kan sayımı, ALT, AST, Bilirubin, Alkali Fozfataz, Albumin, Globulin, Protrombin zamanı)
- HBV replikasyonunu gösteren testler (HBeAg, Anti HBe, HBV DNA)
- Diğer viral enfeksiyonlar bakımından araştırma(Anti HCV, Anti Delta)
- Alfa fetoprotein
- Riskli hastalarda ultrasonografi
- Kronik hepatit kriterlerini taşıyanlarda karaciğer biyopsisi
- Aile bireylerinin HBsAg pozitifliği yönünden araştırılması ve gerekenlerin aşılması

II. İnaktif HBsAg (+) taşıyıcısının tanımlanması ve izlenmesi

- Altı aydan daha uzun süre devam etmiş olan HBsAg pozitifliği
- HBeAg (-), Anti HBe (+) bulunması
- Sürekli olarak normal düzeylerde kalan ALT ve AST seviyesi
- Serum HBV DNA düzeyinin 10 000 kopya /ml den düşük bulunması
- Karaciğer biyopsisinin normal olması

Bu hasta grubunun değerlendirilmesinde pratikte bazı güçlükler yaşanabilir. Bunlardan birisi başka nedenlere(başta karaciğer yağlanması olmak üzere) bağlı olan transaminaz artışlarının yaratacağı karışıklıktır. Diğer sorun bu hastaların büyük çoğunluğuna karaciğer biyopsisinin gerekli olup olmadığıdır. Bu gün kabul edilen yaklaşım HBV DNA belirtilen limitin altında kaldıkça ve ALT seviyeleri normal sınırların dışına çıkmadıkça karaciğer biyopsisine gerek olmadığıdır.

- Transaminazlar ilk yıl 3 ay arayla takip edilmelidir
- ALT / AST normal sınırlar dışına çıkmamışsa sonraki dönemde 6-12 ay arayla izlenmeleri yeterlidir
- Transaminazlarda yükselme olursa HBV DNA kontrolü yapılmalıdır
- Diğer nedenler dışlanmak kaydıyla sürekli ALT yüksekliği gösterenlerde veya HBV DNA 100 000 kopya / ml'nin üzerine çıkanlarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
- Riskli hastalarda HCC için takip yapılmalıdır.

III. Kronik hepatitli hastanın tanımlanması ve izlenmesi

- Altı aydan daha uzun süre devam etmiş olan HBsAg pozitifliği
- Serum HBV DNA düzeyinin HBeAg (-) olgularda 10 000 kopya /ml'den HBeAg (+) olanlarda 100 000 kopya/ml'den daha yüksek olması

- Sürekli veya aralıklı olarak yüksek seyreden transaminaz düzeylerinin gözlenmesi
- Karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulgularının saptanması

IV. Sürekli normal ALT düzeyi gösteren HBeAg(+) hastaların izlenmesi

Bu hastalarda 3-6 ay arayla transaminaz kontrolü, 6-12 ay arayla HBeAg ve Anti HBe bakılması önerilmektedir. Hastalarda ALT seviyesi üst sınırını 1-2 kat aştığı takdirde veya hasta 40 yaşından büyükse biyopsi yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Biyopsi bulgularına göre orta / ağır inflamasyon ve belirgin fibrozis var ise tedavi düşünülmelidir.

V. HBeAg (+) kronik B Hepatitinde hangi hastalar tedavi edilmelidir*

ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBe Ag serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksek, HBV-DNA > 100 000 kopya/mL ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ise tedavi düşünülmelidir.

VI. HBeAg (-) kronik B Hepatitinde hangi hastalar tedavi edilmelidir*

- HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi > 100 000 kopya/ml, ALT normalin üst limitinden 2 kat yüksek olan hastalar.
- HBeAg negatif, HBV DNA seviyesi 10 000 - 100 000 kopya/ml arasında olup ALT normalin üst limitini 1-2 kat geçen hastalardan karaciğer biyopsisinde (HAI ≥ 4 ve/veya fibrozis ≥ 2) olan hastalar

* Tedavi kriterleri konusunda Sosyal Güvenlik Kurumunun kabul ettiği bütçe uygulama tebliğinin koşulları da dikkate alınmalıdır.

VII. HBsAg (+) karaciğer sirozunda hangi hastalar tedavi edilmelidir

Burada sirozlu hastanın tedavisinden kastedilen antiviral tedavi alma koşullarının belirlenmesidir.

Kompanse sirozlarda:

- HBV DNA >10 000 kopya/ml ise ALT seviyesine bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilmelidir.
- HBV DNA 10 000 kopya/ml den az ancak saptanabilir düzeylerde olan hastalarda ALT seviyesi normalden yüksek olanlara antiviral tedavi verilmelidir

Dekompanse sirozlarda: Karaciğer transplantasyon merkezi ile işbirliği içerisinde izlenilmeli ve bu merkezin önerileri doğrultusunda antiviral tedavi başlanmalıdır.

VIII. HCC takibi nasıl ve hangi hastalarda yapılmalıdır

HBsAg pozitif hastalar HCC için risk taşımaktadır. Bu risk aşağıdaki hasta gruplarında daha önemlidir.

- 40 yaşından büyük erkekler, 50 yaşından büyük kadınlar
- Sirozu olan hastalar
- Ailesinde HCC öyküsü bulunanlar
- 40 yaşın üzerinde olup HBV DNA 10 000 kopya/ml üzerinde bulunan ve/veya ALT yüksekliği gösterenler

Bu hastalarda 6-12 aya arayla ultrasonografik inceleme yapılması önerilmektedir. US Alfa fetoproteinden daha duyarlı ve daha spesifik bir izleme yöntemidir, ancak incelemeyi yapanın deneyimi ile yakından ilişkilidir. Bu takipte her iki incelemenin birlikte yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır (11,12).



IX. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç alacak olan HBsAg (+) hastaların izlenmesi

Sitotoksik kemoterapi veya immunospressif tedavi alacak olan hastalar HBsAg pozitifliği bakımından araştırılmalıdır.

HBV DNA 10 000 kopya/ml olan hastalarda kemoterapi veya immunospressif ilaçlardan önce Lamivudine başlanılmalı, tedavinin bitiminden sonra 6 ay daha kullanılıp hastanın durumu değerlendirilerek kesilmelidir.

Başlangıçta HBV DNA 10 000 kopya /ml den yüksek olanlarda Lamivudine tedavisinin kronik hepatitli hastalarda olduğu şekilde sürekli kullanılması gereklidir(13,14).

X. Hepatit B tedavisinde yanıt nasıl belirlenmekte ve nasıl ifade edilmektedir

Hepatit B nedeniyle tedavi alan hastalarda yanıtın değerlendirilmesinde bazı kavram karışıklıkları yaşanmaktadır. Bundan kaçınmak için yanıt aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmalıdır.

- Biyokimyasal yanıt: ALT seviyesinin normale gelmesi
- Virolojik yanıt: HBV DNA'nın PCR yöntemi ile saptanmayacak düzeye inmesi ve HBeAg (+) hastalarda HBeAg (-) / Anti HBe (+) olması
- Primer yanıt: Tedavi başladıktan sonraki 24 hafta içerisinde HBV DNA da gözlenen düşüşün $2 \log_{10}$ dan az olması
- Virolojik relaps: Tedavi kesildikten sonra en az 4 hafta aralıla bakılan iki örnekte $1 \log_{10}$ HBV DNA artışı olması
- Histolojik yanıt: Histolojik aktivite indeksinde en az 2 puan azalma olması ve fibroziste kötüleşme olmaması
- Tam yanıt: Yukarıdaki biyokimyasal ve virolojik yanıt kriterlerinin görülmesi ve HBsAg' nin negatif olması
- Tedavi içi yanıt: Tedavi devam etmeye kadar gözlenen yanıt
- Tedavi sonu yanıt: Planlanan tedavi süresinin sonunda gözlenen yanıt
- Kalıcı yanıt: Tedavi kesildikten 6 veya 12 ay sonraki yanıt düzeyi

XI. Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri

İnterferonlar:

Tedavide kullanılan iki farklı interferon alfa tipi bulunmaktadır. Günümüzde standart interferonlar yerine haftada bir defa uygulamanın getirdiği kolaylık nedeni ile pegile interferonların kullanımı yaygınlaşmış durumdadır. Pegile interferon alfa 2a haftada 1 defa 180 µg dozunda, Pegile interferon alfa 2b 100 µg/kg dozuyla haftada bir defa uygulanır. İnterferon tedavisinin önemli avantajı tedavi süresinin belirli ve diğer alternatiflere göre daha kısa olmasıdır. Bununla birlikte ülkemizdeki HBV enfeksiyonlarının Genotip D virüsle oluşması nedeni ile interferon tedavisinde beklene yanıt oranı oldukça düşük olmaktadır(15,16). Diğer bir problem ciddi yan etkileri nedeniyle yüksek düzeyde bir hasta hekim uyumunu ve sürekli yakın izlemeyi gerektiriyor olmasıdır. İnterferon tedavisinin başlıca yan etkileri: Ateş, üşüme, titreme, kas ağrıları, eklem ağrıları, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk gibi grip benzeri rahatsızlıklar en sık karşılaşılan sorundur. Bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, dikkat ve konsantrasyon kapasitesinde azalma, saç dökülmesi, hafıza bozukluğu, uyku bozuklukları, bazen ağır olabilen psikolojik problemlerle de karşılaşılabilir. Enfeksiyon eğiliminin artması, kemik iliğinin baskılanmasına bağlı olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi problemler ve ürün bilgisinde yer alan daha nadir komplikasyonlar bakımından hastanın yakından izlenilmesi, gereğinde doz ayarlaması yapıl-

ması zorunludur. İnterferon tedavisin bu yeterli bilgi ve deneyimi olmayanlarca sürdürülmesi doğru değildir.

Antiviral ilaçlar:

Ülkemizde Hepatit B için ruhsatlandırılmış olan 4 ilaç bulunmaktadır(Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir). Bu gruptaki ilaçların özelliği genelde daha hafif ve nadir yan etkiler gösteriyor olmalarıdır. Buna karşılık en temel sorun tedavi sürelerinin uzun ve çoğu defa belirsiz olmasıdır. Bu gün için kabul edilen yaklaşım HBeAg (+) olgularda HBeAg (-) / Anti HBe (+) olduktan sonra bir yıl daha kullanılmaları, HBeAg (-) olgularda ise tedavinin HBsAg kaybolup, Anti HBs (+) oluncaya kadar devam ettirilmesi. Bu son koşula ulaşmak için gereken sürenin ne olduğu bilinmemektedir.

Uzun süreli kullanımın beraberinde getireceği iki önemli sorun bulunmaktadır. Bunlardan ilki tedavinin maliyeti, diğeri ise kullanılan ilaca karşı direnç gelişimidir. Bu ilaçlar için beklenen direnç oranları aşağıdaki tabloda (Tablo-1) görülmektedir.

Tablo 1. Antiviral ilaçlara direnç gelişimi

	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Tenofovir
1 yıl	% 20	0	2 yılda < %1	?
5 yıl	> % 50	% 29		

Kaynaklar

1. Acute hepatitis: Hepatology Principles and practice. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2nd edition;413-62, 2006
2. Villeneuve JP: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Clinical Virology 34 Suppl. 1 (2005): S139 S142
3. 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: S173-181
4. Thomas HC: Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: A summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). Journal of Hepatology 2007;47:588-597
5. Fattovich G: Natural history of hepatitis B. Journal of Hepatology. 2003; 39: 50-8
6. Hyung Joon Yim HJ, Lok AFS: Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. Hepatology 2006;43:173-181
7. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:4186-4190
8. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007
9. Kronik B Hepatiti: Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2007
10. Lok AFS, McMahon BJ: Chronic Hepatitis B (AASLD practice guidelines). Hepatology 2007, 45: 507-39
11. Bruix1 J, Sherman M: Management of Hepatocellular Carcinoma (AASLD practice guidelines). Hepatology 2005;42(5):1208-36
12. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994;19:61-66
13. Cil T, Altintas A, Pasa S, Bayan K, Ozekinci T, Isikdogan A: Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen (HBsAg) seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2008 ;49(5):939-47
14. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G: Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med. 2008;148(7):519-28
15. Sunbul M, Leblebicioglu H: Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol. 2005;11(13):1976-80
16. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al: Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut 2005;54:1009-1013.