

Tedaviye Yanıtlı Kronik HBV Enfeksiyonunda Alevlenme Hepatiti Gelişimini Belirleyen Değişkenler

The Variables Identified in the Development of Exacerbation Hepatitis in Chronic HBV Infection Responding to Treatment

Fahri AKGÜL,¹ Cüneyt MÜDERRİSOĞLU,¹ Bahadır CEYLAN,²
Muzaffer FİNCANCI,² Gülhan EREN,² Ferda SOYSAL,² Hayri POLAT¹

ÖZET

Amaç: Pegileinterferon veya nükleozid analoglarıyla virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen olgularda alevlenme hepatiti gelişimini belirleyen değişkenleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu olguların verilerini değerlendiren geriye dönük keşitsel bir çalışmadır. Hasta dosyalarından olguların boy, kilo, cinsiyet, yaş, alkol kullanım durumu, tedavi öncesi HBV DNA ve ALT düzeyi, Knodell skorlama sistemine göre ölçülen histopatolojik aktivite indeksi ve fibroz skoru, tedavi süresi, tedaviye biyokimyasal ve virolojik yanıt süresi, HBeAg durumu, kullanılan tedavi türü ve alevlenme hepatiti gelişip gelişmediği öğrenildi. Hastalar alevlenme hepatiti olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup değerlendirilme alınarak değişkenler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 18 (%30) kadın, 42 (%70) erkek olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Altmış hastanın 25'inde (%41) tedavi sonrası alevlenme hepatiti geliştiği görüldü. Alevlenme hepatiti gelişen hastaların tedavi sürelerinin alevlenme hepatiti gelişmeyen hastaların tedavi sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu (sırasıyla ortalama 22 ay ve 18 ay, $p=0,029$) görüldü. Lamivudin kullanan 42 hastanın 18'inde (%42) ve adefovir tedavisi alan 7 hastanın tümünde (%100) alevlenme hepatiti gelişirken interferon kullanan 11 hastanın hiçbirinde (%0) alevlenme hepatiti görülmedi. Alevlenme hepatiti adefovir alan olgularda, lamivudin ve interferon alan olgulara göre daha sıklıkla ($p=0,010$). Alevlenme hepatiti lamivudin alan olgularda interferon alan olgulara göre daha fazlaydı ($p=0,010$).

Sonuç: Alevlenme hepatiti uzun tedavi süresi olanlarda daha sık görülür. Adefovir kullananlarda lamivudin ve interferon kullananlara göre alevlenme hepatiti daha sıklıkla. Lamivudin kullananlarda alevlenme hepatiti interferon kullananlara göre daha sıklıkla.

Anahtar sözcükler: Alevlenme hepatiti; hepatit B virüsü.

SUMMARY

Objectives: We aimed to determine independent variables predictive of flare hepatitis in chronic hepatitis B-infected patients in whom virologic and biochemical response was obtained with nucleoside analogue or pegylated interferon therapy.

Methods: This study was planned as a cross-sectional retrospective evaluation of data pertaining to chronic hepatitis B virus (HBV) cases. Patients' body weight, height, gender, age, alcohol consumption, pretreatment serum HBV DNA and alanine aminotransferase levels, histopathologic activity index according to the Knodell scoring system, fibrosis score, treatment duration, biochemical and virologic response time to treatment, HBeAg status, presence of flare hepatitis, and drugs used in the HBV treatment were obtained from case files. Patients were divided into two groups as with and without flare hepatitis. These groups were compared in terms of the variables being assessed.

Results: Sixty patients (18 female, 42 male) were included in this study. Flare hepatitis developed in 25 (41%) patients. The treatment durations of patients with flare hepatitis were longer than of the patients without flare hepatitis (22 months and 18 months, respectively, $p=0,029$). Eighteen of 42 patients treated with lamivudine, all patients treated with adefovir and none of 11 patients treated with interferon had flare hepatitis. Flare hepatitis was more common in the patients treated with adefovir than with lamivudine and interferon ($p=0,01$), and was more common in the patients treated with lamivudine than with interferon ($p=0,01$).

Conclusion: We conclude that: 1-Prolonged duration of treatment increases the flare hepatitis rate, and 2-Flare hepatitis was more common in the patients treated with adefovir than with lamivudine and interferon. Furthermore, flare hepatitis was more common in the patients treated with lamivudine than with interferon.

Key words: Flare hepatitis; hepatitis B virus.

Geliş tarihi (Submitted): 21.12.2010 Kabul tarihi (Accepted): 06.03.2011

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Bahadır Ceylan. e-posta (e-mail): bceylan2004@yahoo.com

GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan sağlık sorunlarından biridir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ölümcül olan ciddi komplikasyonlar karaciğer sirozu ve komplikasyonları, hepatik dekompanstasyon ve hepatosellüler kanserdir. Yılda 1 milyon kişi HBV enfeksiyonu nedeniyle ölmektedir.^[1]

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ana hedef uzun dönemde HBsAg serokonversiyonudur. HBsAg serokonversiyonu sonrasında karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser (HCC) insidansı düşerken bunlara bağlı olarak hayatta kalma süresinde artış gözlemlenir. Günümüzde interferon ve nükleoz(t)id analogları bu enfeksiyonda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Nükleoz(t)id analogları ile tedavide tedavi süresi ile ilgili olarak tam yerleşmiş bir bilgi olmamakla beraber günümüzde HBeAg pozitif olan olgularda HBeAg serokonversiyonu sonrası 1 yıl ve HBeAg negatif olan olgularda ise HBsAg serokonversiyonu oluncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. HBV enfeksiyonu tedavisindeki en önemli sorun hastalığın virolojik ve biyokimyasal nüksü olup bu olay bazen kendini serum ALT düzeyinin normalin üst sınırının en az 5 katı artmasıyla gösteren alevlenme hepatiti şeklinde gösterebilmektedir.^[2] Alevlenme hepatiti, karaciğer enflamasyon ve fibroz skoru yüksek derecede olan hastalarda hepatik dekompanstasyona yol açması açısından önemli bir tablodur. Literatür bilgileri incelendiğinde kronik HBV enfeksiyonu tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks gelişimiyle ilgili çok sayıda yayın olmakla birlikte alevlenme hepatiti ile ilgili az sayıda bilgi bulunmuştur.

Bu çalışmada amacımız nükleoz(t)id analogları veya pegile interferon monoterapisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi sonrası alevlenme hepatiti gelişimini belirleyen değişkenlerin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde Ocak 2001-Temmuz 2009 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen kronik HBV

enfeksiyonlu olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Kronik HBV enfeksiyonu en az 6 ay süreyle serum HBsAg pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlandı. Bu olgulardan serum HBV-DNA düzeyi polimeraz zincir yöntemiyle 10.000 kopyanın üzerinde olanlar seçildi. Bu olgulardan da ilk tedavi olarak nükleozit (lamivudin, adefovir) analogu veya pegile interferon monoterapisi tedavisi alan ve tedavi sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt elde edilmiş olgular değerlendirmeye alındı. Bu olgulardan tedavi sonrası en az 1 yıl süreyle 3 ayda bir serum ALT ve HBV-DNA düzeyleri ölçülmüş olan olgular seçildi. Olgular, tedavi sonrası 1 yıl içinde alevlenme hepatiti olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Alevlenme hepatiti tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıtı olgularda HBV DNA pozitifleşmesi ile birlikte serum ALT düzeyinin normal üst sınırın en az 5 katı kadar artması olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Kronik HBV enfeksiyonlu olup ilk tedavi olarak aldıkları nükleoz(t)id analogu veya pegile interferon monoterapisine yanıtı hastalar.
- Kronik hepatit poliklinimizde takipli olup tedavi sonrası en az 1 yıl süre ile takip edilmiş ve en az 3 ayda bir HBV DNA ve ALT düzeyi ölçülmüş olan olgular.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- HIV, HDV, HCV koenfeksiyonu,
- Otoimmün karaciğer hastalığı,
- Metabolik karaciğer hastalığı,
- Malignite,
- İmmünsüpresif ilaç kullanımı,
- Nükleozid analogu veya pegile interferon monoterapisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilemeyen olgular,
- Nükleozid analogu veya pegile interferon monoterapisi sonrası en az 1 yıl takip edilmemiş ve tedavi sonrası takiplerinden az 3 ayda bir serum ALT ve HBV DNA takibi yapılmamış olan olgular.

Değerlendirmeye alınan parametreler:

- Yaş,
- Cinsiyet,

- Boy,
- Vücut ağırlığı,
- HBeAg durumu,
- Tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru,
- Tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyi,
- Tedavi öncesi serum ALT düzeyi,
- Alkol kullanımı olup olmaması,
- Nükleoz(t)id analogu veya pegile interferon monoterapisi ile tedavi süresi ve tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt ayı,
- Nükleoz(t)id analogu veya pegile interferon monoterapisi ile tedavi sonrası alevlenme hepatiti gelişme süresi ve bu sıradaki ALT ve HBV DNA düzeyi,
- Tedavide kullanılan ilaç,
- Aktivasyon hepatiti olmayan olgularda biyokimyasal ve virolojik nüks gelişip gelişmemesi.

HBV DNA ölçümünde kullanılan yöntemler:

Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene Corp., USA, saptama aralığı 142.000-1.700.000.000 kopya/ml) ve bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2.000-100.000.000 kopya/ml) ve RT-PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-110.000.000 İÜ/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, Quiagen DNA izolasyon kiti, Almanya, saptama sınırı 20 İÜ/ml) yöntemleriyle ölçülmüştü. Hibridizasyon yöntemi olguların bir kısmında ve sadece tedavi öncesi HBV-DNA titresini ölçmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki takiplerde ise tüm olgularda PCR yöntemi kullanılmıştı.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi:

Karaciğer biyopsi örnekleri Modifiye Knodell Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi. Olgular evre 0, 1 ve 2 fibrozu olan olgular ve evre 3 ve 4 fibrozu olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Olgularda karaciğer yağlanması histolojik olarak değerlendirildi.

Olguların tedavi öncesi HBeAg durumları pozitif veya negatif olarak tanımlandı.

Tedaviye yanıtın tanımlanması:

Olgularda nükleozid analogu veya pegile interferon tedavisine virolojik yanıt polimeraz zincir yöntemiyle (PCR) ölçülen serum HBV-DNA'nın negatifleşmesi, biyokimyasal yanıt serum ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesi olarak kabul edildi. Virolojik nüks serum HBV-DNA düzeylerinin negatif iken pozitifleşmesi ve biyokimyasal nüks serum ALT düzeylerinin normal düzeyin üst sınırını geçmesi olarak kabul edildi.

Biyokimyasal değerlendirme:

Serum ALT düzeyleri, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Olympus A2700 cihazında enzimatik kinetik yöntemle ölçüldü.

Olgular nükleoz(t)id analogu veya pegile interferon monoterapi tedavisi sonrası alevlenme hepatiti gelişen ve gelişmeyen olgular olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup hasta yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol kullanım durumu, HBeAg durumu, kullanılan tedavi tipi, tedavi öncesi HBV-DNA ve serum ALT düzeyi, nükleoz(t)id analogu veya pegileinterferon tedavi süresi, tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt süresi ve tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt alındıktan sonra geçen tedavi süresi açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Cinsiyet, HBeAg durumu, fibroz skoru, alkol kullanım durumu ve tedavide kullanılan ilaç tipi olgu sayıları ve yüzde olarak; yaş, VKİ, Knodell skoru, tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi, tedavi süresi, virolojik yanıt süresi, biyokimyasal yanıt süresi, virolojik yanıt sonrası tedavi süresi ve biyokimyasal yanıt sonrası tedavi süresi ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Aktivasyon hepatiti gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılmasında kategorik değişkenlerde ki-kare testi ve normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olarak uygulandı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 18 (%30) kadın, 42 (%70) erkek olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Altmış hastanın 25'inde (%41) tedavi sonrası alevlenme hepatiti geliştiği ve 35'inde ise alevlenme hepatiti gelişmediği görüldü. Olguların 48'i (%80) HBeAg negatif ve 12'si (%20) HBeAg pozitif. Olguların 51'i (%85) alkol kullanmıyordu ve 9'u (%15) alkol kullanıyordu. Olguların 6'sında (%12,5) fibroz skoru sıfır, 18'inde (%37,5) fibroz skoru 1, 5'inde (%10,4) fibroz skoru 2 ve 19'unda (%39,5) fibroz skoru 3 idi. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri ile ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Alevlenme hepatiti gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, alkol kullanımı, tedavi öncesi HBeAg durumu, tedavi öncesi histolojik aktivite indeksi ve fibroz skoru, tedavi öncesi se-

rum HBV-DNA ve ALT düzeyleri, tedaviye virolojik ve biyokimyasal yanıt süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Alevlenme hepatiti gelişen hastaların tedavi sürelerinin, alevlenme hepatiti gelişmeyen hastaların tedavi sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu (sırasıyla ortalama 22 ay ve 18 ay) görüldü ($p=0,029$). Alevlenme hepatiti gelişen hastalarda virolojik yanıt sağlandıktan sonra tedaviye devam süresi, alevlenme hepatiti gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede uzun (sırasıyla ortalama 12 ay ve 8 ay) bulundu ($p=0,014$). Alevlenme hepatiti gelişen hastalarda biyokimyasal yanıt sağlandıktan sonra tedaviye devam süresi, alevlenme hepatiti gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede uzun (sırasıyla 16 ay ve 12 ay) bulundu ($p=0,035$). Bu bulgular Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

	Hasta Sayısı	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	60	19	74	46	13.5
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (İÜ/ml)	51	265	84×10^8	46×10^7	124×10^6
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (Ü/ml)	57	18	427	130	80,7
Tedavi süresi (ay)	60	12	38	19	7,2
Tedavi sonrası alevlenme hepatiti gelişim ayı	25	2	18	5	3,9
Alevlenme hepatiti devam süresi (ay)	24	1	7	2.4	1,7
Alevlenme hepatiti anında serum HBV DNA düzeyi (iu/ml)	23	1520	16×10^9	13×10^8	356×10^6

Tablo 2. Alevlenme hepatiti olan ve olmayan hasta gruplarının tedavi öncesi bazı parametreler açısından karşılaştırılması ile ilgili veriler

Alevlenme hepatiti	Yok		Var		Ki-kare	p
	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi		
Cinsiyet						
Kadın	10	28,6	8	32,0	0,08	0,78
Erkek	25	71,4	17	68,0		
HBe Ag						
Negatif	29	82,9	19	76,0	0,42	0,513
Pozitif	6	17,1	6	24,0		
Fibroz skoru						
,00	4	13,8	2	10,5	0,33	0,953
1,00	10	34,5	8	42,1		
2,00	3	10,3	2	10,5		
3,00	12	41,4	7	36,8		
Alkol kullanımı						
Yok	29	82,9	22	88,0	0,722	
Var	6	17,1	3	12,0		

Tablo 3. Alevlenme hepatiti olan ve olmayan hasta gruplarının tedavi öncesi bazı parametreler açısından karşılaştırılması

Alevlenme hepatiti	Yok		Var		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Yaş (yıl)	47,83	13,73	44,36	13,18	,331
Knodell skoru	8,55	3,17	7,28	3,12	,227
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (IU/ml)	31.407.102	62.468.135	62.897.783	172.682.236	,349
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (IU/ml)	123,24	75,07	141,50	86,99	,462
Tedavi süresi (ay)	18,20	8,02	22,00	5,48	,029*
Virolojik yanıt süresi (ay)	9,46	7,48	9,17	5,76	,822
Biyokimyasal yanıt süresi (ay)	5,09	4,10	5,09	4,14	,866
Virolojik yanıt sonrası tedavi süresi (ay)	8,74	4,80	12,75	6,24	,014*
Biyokimyasal yanıt sonrası tedavi süresi (ay)	12,22	7,06	16,64	6,16	,035*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26,16	3,45	27,01	4,01	,427

Lamivudin kullanan 42 hastanın 18'inde (%42) ve adefovir tedavisi alan 7 hastanın tümünde (%100) alevlenme hepatiti gelişirken interferon kullanan 11 hastanın hiçbirinde (%0) alevlenme hepatiti görülmedi. Adefovir alan olgularda, lamivudin alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla alevlenme hepatiti geliştiği görüldü ($p=0,010$). Lamivudin alan olgularda, pegile interferon alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla alevlenme hepatiti geliştiği görüldü ($p=0,010$). Adefovir alan olgularda pegile interferon alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla alevlenme hepatiti geliştiği görüldü ($p=0,010$). Bu veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Literatürde kronik HBV enfeksiyonunda tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks gelişimi ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen alevlenme hepatiti ile ilgili değişkenleri doğrudan incele-

yen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda özellikle alevlenme hepatiti gelişimi gibi ilginç ve daha önce üzerinde pek çalışma yapılmamış bir konu değerlendirilmiştir.

Honkoop ve ark.'nın yaptığı ve alevlenme hepatitinin serum ALT düzeyinin normalin üst sınırının 3 ile 10 katı aralığında kabul edildiği ve en az 3 ay lamivudin tedavisi alıp tedaviden sonra en az 6 ay takip edilmiş olan kronik HBV enfeksiyonlu hastaların incelendiği bir çalışmada 41 hastanın 7'sinde (%17) alevlenme hepatiti görülmüştür.^[3] Bu çalışmaya alınan hastaların 9'unda başlangıçta karaciğer sirozu mevcut olup bu hastaların 1'inde tedavi kesildikten sonra alevlenme hepatiti görülmüştür. Alevlenme hepatiti gelişen hastalardan 2 tanesinde karaciğer yetmezliği geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada alevlenme hepatiti gelişen tüm hastalarda serum HBV DNA düzeyi pozitifleşmesi ve ALT yükselmesi aynı dönemde olup ortalama alevlenme ayı 4. ay olmuştur. ^[3] Bizim çalışmamızda ise başlangıçta hiçbir hasta-

Tablo 4. Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan ilaç ile alevlenme hepatiti gelişimi arasındaki ilişki (ilaçlar ikili gruplar halinde karşılaştırılmıştır)

İlaç	Toplam hasta sayısı	Alevlenme hepatiti gelişen hastalar	Alevlenme hepatiti gelişmeyen hastalar	p
Lamivudin	42	18 (%42)	24 (%58)	0,010
Adefovir	7	7 (%100)	0 (%0)	
Pegile interferon	11	0 (%0)	11 (%100)	0,010
Lamivudin	42	18 (%42)	24 (%58)	
Pegile interferon	11	0 (%0)	11 (%100)	0,010
Adefovir	7	7 (%100)	0 (%0)	

da karaciğer sirozu bulunmamakta olup tedavi kesildikten sonra hiçbirinde karaciğer yetmezliği görülmemiştir. Çalışmamızda serum HBV DNA düzeyleri yine bu çalışmaya benzer şekilde ALT yükselmesi ile eş zamanlı görülmüştür. Çalışmamızda ortalama alevlenme hepatiti gelişim ayı 5. ay olarak görülmüştür. Çalışmamızda lamivudin monoterapisi alan hastalarda tedavi sonrası bu çalışmada ve literatürde bildirilenden daha yüksek oranda (%42) alevlenme hepatiti görülmüştür. Bunun sebebi çalışmamızda tedavi sonrası hastaların bu çalışmadakinden daha uzun olmak üzere en az 1 yıl takip edilmesi olabilir düşüncesindeyiz.

Kumar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tedavi almayan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu hastalar en az 1 yıl süre ile takip edilmiş olup takip esnasında spontan serum ALT artışı incelenmiştir. Bu çalışmada 217 hasta ortalama 69 ay takip edilmiş olup 43'ünde serum ALT düzeyinde spontan artış görülmüştür. Yıllık bazda spontan ALT artışı %4.3 oranında görülmüştür. Bu çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, prekor mutant varlığı, yüksek serum ALT düzeyi, yüksek serum HBV DNA düzeyi ve yüksek fibrozis skoru bulunmuştur.^[4] Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası hastalar değerlendirilmiş olup spontan serum ALT artışı değil hepatit alevlenmesi üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda hepatit alevlenmesinde yaş, serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi ve cinsiyet alevlenme hepatiti gelişimi için risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Literatürde alevlenme hepatitini belirleyen değişkenlerin incelendiği çalışma olmamakla birlikte hepatit nüksünü değerlendiren çalışmalar vardır. Kiyoaki ve ark.'nın yaptığı ve kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda lamivudin monoterapisi sonrası nüks (Bu çalışmada nüks olarak serum HBV DNA düzeyinin tekrar 3,7 LGE/ml seviyesini aşmasına ek olarak serum ALT düzeyinin 80 IU/ml düzeyini aşması olarak tanımlanmıştır) gelişimini etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmada 33 hasta, tedavi kesildikten sonra takip edilmiş ve 11'inde (%33) nüks geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada hastalar tedavi esnasında serum HBV DNA düzeyleri alt aydan uzun süre ve altı aydan kısa süre 0,7 log IU/ml'den düşük düzeyde seyreden olgular olarak iki gruba ayrılmış ve ilk

gruptaki hastalarda nüksün anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.^[5] Çalışmada tedavi süresi, yaş, cinsiyet, HBeAg durumu, tedavi öncesi serum ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyinin nüksü etkilemediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu parametrelerden sadece tedavi süresi alevlenme olan grupta anlamlı derecede daha uzun görülmüştür. Literatüre baktığımızda tedavi süresi uzadıkça hepatit alevlenmesi ile virolojik ve biyokimyasal nüksün azaldığı öne sürülmekle birlikte bizim çalışmamızda tedavi süresi uzadıkça alevlenme hepatiti görülme oranının artması açıklaması güç bir bulgudur. Bu bulgunun çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Byun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HBeAg pozitif olup lamivudin monoterapisi verilen, tedavi neticesinde HBeAg serokonversiyonu olan 132 hastada tedavi sonrası nüks (Bu çalışmada nüks serum HBV DNA'nın pozitifleşmesi, serum ALT düzeyinin tekrar artması ve HBeAg'nin pozitifleşmesi olarak tanımlanmıştır.) gelişmesini etkileyen değişkenler incelenmiştir. Bu hastalardan 75'inde (%56) tedavi sonrası 6 ay içinde nüks gelişmiş olup nüksü etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak ileri yaş, total bilirubin düzeyinin yüksek olması ve lamivudin tedavi süresinin kısa olması olarak saptanmıştır.^[6] Bizim çalışmamızda yaş faktörü hepatit alevlenmesi gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır. Tedavi süresinin uzunluğu alevlenme hepatiti açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Yoon ve ark.'nın yaptığı ve HBeAg pozitif Kore'li hastalarda tedaviye yanıtın ve nüks oranının değerlendirildiği bir başka çalışmada 461 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar en az 12 ay lamivudin tedavisi almış olup 114'ünde HBeAg serokonversiyonu oluşmuştur. Bu çalışmada HBeAg serokonversiyonu oluşan hastaların %52'sinde tedavi sonrası nüks gelişmiştir. Nüks gelişimi ileri yaş ile artış göstermekte ancak tedavi süresinin arttırılması ile azalma göstermektedir.^[7] Bizim çalışmamızda ise alevlenme hepatiti incelenmiş olup tedavi süresinin uzun olmasının alevlenme hepatiti gelişme riskini arttırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda pegile interferon ile tedavi edilen hastalarda tedavi sonrası alevlenme hepatitinin görülmemiş olması dikkat çekici bir noktadır ve bu du-

rum pegileinterferon ile tedavinin nükleozid analogları ile tedaviye üstün bir yönü olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca adefovir monoterapisi ile tedavi edilen olgulardaki alevlenme hepatiti gelişim oranı lamivudinin monoterapisi ile tedavi edilen olgulardakinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları bize; 1- Nükleozid analogları ile tedavi sonrası alevlenme hepatiti oluşma ihtimalinin literatürde bildirilenlerden daha yüksek olduğunu, 2- Tedavi sonrası alevlenme hepatiti gelişim oranının pegile interferon tedavisinde lamivudin ve adefovir tedavisine göre, lamivudin tedavisinde ise adefovir tedavisine göre daha düşük olduğunu ve 3- Toplam tedavi süresi ve virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edildikten sonraki tedavi süreleri uzadıkça tedavi sonrası alevlenme hepatiti gelişim ihtimalinin arttığını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kantarçeken B. Kronik hepatit B-doğal seyir. In: Tabak F, Balık İ, editor. Viral hepatit. 2009. s. 3-22.
2. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:246-52.
3. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
4. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, et al. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology* 2009;136:1272-80.
5. Ito K, Tanaka Y, Orito E, et al. Predicting relapse after cessation of Lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:490-5.
6. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1838-42.
7. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-9.