

Naif kronik hepatit B hastalarında lamivudin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

The evaluation of lamivudine treatment results in naive chronic hepatitis B patients

Galip Muzaffer ÖZDEMİR¹, Yasir Furkan ÇAĞIN², Yüksel SEÇKİN², Oğuzhan YILDIRIM², Yılmaz BİLGİÇ², Mehmet Ali ERDOĞAN², Yahya ATAYAN²

Besni Devlet Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, Adıyaman İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda lamivudin kullanan naif kronik hepatit B'li hastalarda viral supresyon oranlarını retrospektif olarak belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza lamivudin kullanan 40 naif kronik hepatit B hastası dahil ettik. Hastalarda alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, ve hepatit B DNA düzeyini araştırdık. Başlangıç, 3. ve 6. aydaki hepatit B DNA, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerini karşılaştırdık. **Bulgular:** Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayındaki hepatit B DNA düzeyleri ve alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz ortalamaları karşılaştırıldı. Özellikle tedavi öncesi ile tedavinin 6. ay düzeyleri karşılaştırıldığında, düşüş hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde $1 \log_{10}$ 'dan daha fazla düşüş mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 3. ayında 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HbsAg ve Anti-HBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında Anti-HBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada Anti-HBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi. Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi 4 hastada HBeAg pozitif olan hastaların 6. aydaki takiplerinde 2 hastada Anti-HBeAg serokonversiyonu saptandı. **Sonuç:** Çalışmamızda tedavi sonunda, sonuçları değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmında istenilen düzeyde cevap elde edilemedi. Bu durum, lamivudin kullanımında direncin önemli ve ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, lamivudin, HBV DNA

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonları bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (1,2). Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile anti-viral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur.

Background and Aims: We aimed to study, viral suppression rates in patients with in naive chronic hepatitis B infection retrospectively.

Materials and Methods: We reviewed 40 naive chronic hepatitis B patients and compared hepatitis B virus DNA, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels at 3 and 6 months after the start of lamivudin treatment. **Results:** We compared pretreatment, third and sixth month levels of hepatitis B virus DNA and transaminases. Hepatitis B virus DNA and transaminases levels of patients at sixth month were significantly lower than pretreatment levels ($p < 0,05$). At third month, hepatitis B virus DNA level dropped more than $1 \log_{10}$. There were non unrespondes patient at third month. At sixth month 28 patients insufficient response. HBsAg and Anti-HBsAg status of study patinets was also compared. All of the patients were negative for Anti-HBsAg at the beginning. At sixth mounth 1 patient became Anti-HBsAg positive serologically. HBsAg status of study patients at the beginning and sixth mounths were compared two out of 4 HBeAg positive patinets became serologically Anti-HBeAg positive at sixth month of treatment. **Conclusion:** In our study, when the results were evaluated end of the study, in some of the patients included in the study, was not obtained the desired level of response. This condition showed to us that lamivudine resistance a significant and serious problem.

Key words: Chronic hepatitis b, lamivudine, hepatitis B virus DNA

Kronik hepatit B tedavisine karar vermede en önemli parametreler serum HBV DNA konsantrasyonu, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve histolojik derece ve evredir. Günümüzde kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon ile bağışıklık sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır (3). Tedavide hedeflenen amaçlar, HBV DNA supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelme, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi ve sonuçta yaşam süresinin uzamasıdır (3,4).

İletişim: Yüksel SEÇKİN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 44280, Malatya
Tel: +90 422 341 0660-4112 • Faks: +90 422 341 0036
E-mail: yuksel.seckin@inonu.edu.tr

Geliş Tarihi: 18.01.2016 • **Kabul Tarihi:** 08.03.2016

Nükleozid analogları, sellüler DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, yeni yapılmakta olan DNA'ya bağlandıklarında ise DNA zincir sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir (DNA polimeraz inhibitörleri). Her bir nükleozid analogu kendine özgü metabolik ve farmakolojik özellikleri ile etki, etkinlik ve toksisite açısından farklılık gösterir (5).

Lamivudin temelde ters transkriptaz aktivitesi inhibitörüdür. Ters transkriptaz enzimi tamamlayıcı DNA sentezi yaparken aslına uygunluk göstermeyebilir. Böylece yüksek oranda hatalı diziler ve cccDNA'lar sentezlenebilir. Bunlar arasından antiviral ilaçlara direnç gelişimini sağlayacak mutasyonları taşıyan varyantlar ortaya çıkar. Viral direnç antiviral ajanlara karşı primer veya sekonder direnç şeklinde ortaya çıkabilir (6). Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log₁₀ azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç varlığını gösterir. Sürekli ilaç alımı esnasında en düşük HBV DNA düzeyinden en az 1 log₁₀ artış olması sekonder direnç veya virolojik kırılma olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonlarını ve ilaç direncinin önlenmesi için antivirallere karşı direnç ve tedavi başarısızlığının erken tanınması önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda virolojik cevabın ayrıntılı takibi gerekmektedir. Primer tedavi başarısızlığını dışlamak için 12 hafta sonra ve viral replikasyonun yeterli baskılandığını saptamak için 24. haftada HBV DNA düzeyi saptanmalıdır. 24. haftada tedavi yanıtı tam, parsiyel veya yetersiz virolojik cevap olarak sınıflandırılabilir. Tam virolojik cevap revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile HBV DNA saptanamaması durumudur. Parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olmasıdır. Yetersiz virolojik cevap ise; 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır (7).

Biz de bu kriterleri göz önüne alarak çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi almamış 40 kronik hepatit B hastasında lamivudin tedavisinin 3. ve 6. ayında HBV DNA düzeylerini retrospektif inceleyerek primer cevapsızlık ve 24 haftalık tedavi sonrası virolojik cevap oranlarının saptanmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği tarafından 2007 ile 2011 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 40 kronik hepatit B enfeksiyonu olan hasta alındı. Daha önce tedavi almamış olan bu hastalarda lamivudin tedavisinin 3. ve 6. ayında HBV DNA sonuçlarının ve primer cevapsızlık ile tedavi sonu cevaplarının retrospektif olarak de-

ğerlendirilmesi amaçlandı. HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAg, HBV DNA, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, abdominal ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan 25 (65%) erkek, 15 (35%) kadın olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik aktivite indeksleri ve fibrozis skorları kaydedildi. Daha önce herhangi bir nükleozit veya nükleotit analogu kullanmamış, lamivudin kullanan hastalarda 6. ayda HBeAg pozitifliği, Anti-HBeAg pozitifliği, HBsAg pozitifliği, Anti-HBs pozitifliği değerlendirildi. Başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki AST, ALT, HBV DNA değerleri kontrol edildi.

Tüm hastalar naif kronik hepatit B tanısı almış hastalardan seçildi. Özellikle akut hepatit B hastalar çalışma dışında bırakıldı. Serum HBV DNA konsantrasyonu tedavinin 3. ayından sonra en az 1 log₁₀ azalma olmaması antiviral ilaçlara karşı primer direnç olarak kabul edildi. Tam virolojik cevap RT-PCR ile HBV DNA saptanamaması, parsiyel cevap 24 haftalık tedavi sonunda RT-PCR ile HBV DNA'nın 2000 IU/mL'nin altına düşmesi ancak saptanabilir düzeyde olması olarak kabul edildi. Yetersiz virolojik cevap ise 24 haftalık tedaviden sonra HBV DNA'nın 2000 IU/mL'den fazla olmasıdır.

Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden HBV DNA, Rotor-Gene 6000 Real-Time PCR cihazı ve Artus HBVRG-DNA kiti ile çalışılmıştı.

İstatistiksel Analiz

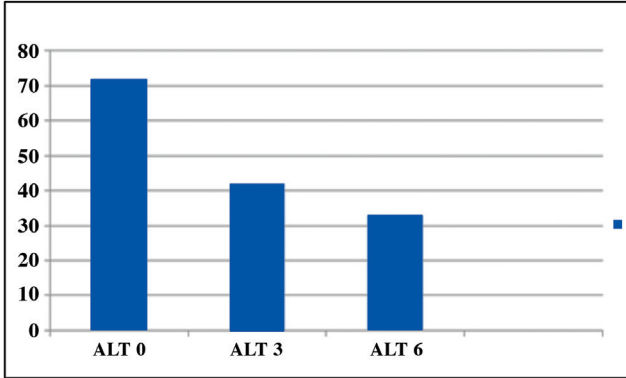
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama ± standart sapma ile sunuldu. Ölçülebilir değişkenlere ait veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Bazı değişkenlerin normal dağılım gösterdiği ($p>0.05$), bazı değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ($p<0.05$). Bu nedenle istatistiksel değerlendirmede parametrik testlerde paired t testi ve parametrik olmayan testlerden wilcoxon testi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

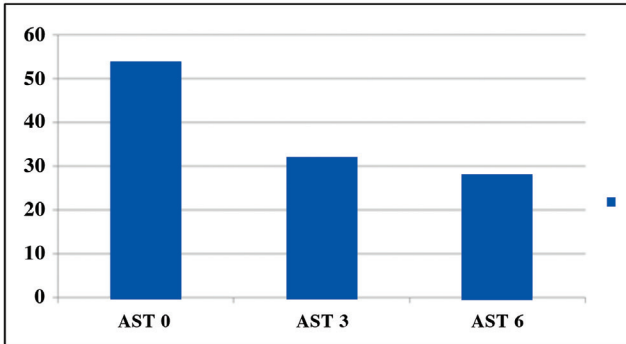
Çalışmaya lamivudin tedavisi alan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i (65%) erkek, 15'i (35%) kadındı.

Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ALT ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi ALT değerleri ortalaması 72.5±70.56 IU/ml (7-327), 3. ay 42±49.60 IU/ml (11-76), 6. ay 33.5±24.9 IU/ml (12-148) olarak belirlendi. Başlangıç ve 6. ay ALT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$)

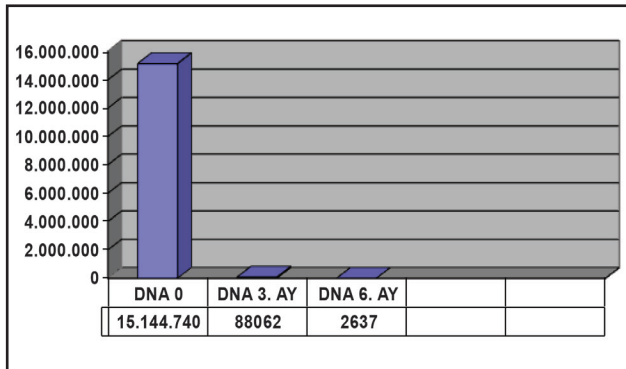
(Şekil 1). Lamivudin alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay AST ortalamaları karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi AST değerleri ortalaması 54.1750 ± 54.22 IU/ml (16-281), 3. ay 32.2 ± 29.5 IU/ml (9-171), 6. ay 28.28 ± 21.416 IU/ml (12-141) olarak belirlendi. Başlangıç ve 6. ay AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 1. Başlangıç, 3. ve 6. aylarda ortalama ALT düzeyleri. 3. ve 6. ay ALT ortalamaları tedavi öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür. (ALT: Alanin aminotrasferaz)



Şekil 2. Başlangıç, 3. ve 6. aylarda ortalama AST düzeyleri. 3. ve 6. ay AST ortalamaları tedavi öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür. (AST: Aspartat aminotrasferaz)



Şekil 3. Başlangıç, 3. ay ve 6. ay HBV DNA ortalamalarının grafiksel görünümü

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HbsAg ve Anti-HBsAg durumları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastaların tamamında Anti-HBs negatifti. Hastaların 6. ay takiplerinde 1 hastada Anti-HBs serokonversiyonu geliştiği gözlemlendi. Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumları karşılaştırıldı. Hastaların 36'sının (90%) HBeAg'si negatif, 4'ünün HBeAg'si (10%) pozitifdi. HBeAg pozitif hastaların 6. ay takiplerinde 2 (5%) hastada Anti-HBeAg serokonversiyonu izlendi.

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın HBV DNA ortalamaları tedavi öncesi $15.144.740 \pm 58.206.083$ kopya/ml (12.000-3.620.000), tedavinin 3. ayında 88.062 ± 372.074 kopya/ml (0-20.000.470), tedavinin 6. ayında $26.375.437 \pm 117.181.696$ kopya/ml (0-586.000.000) olarak belirlendi. Tedavi öncesi çalışmaya dahil edilen 40 hastanın hepsinde HBV DNA pozitif idi. Tedavinin 3. ayında hastaların hepsinde $1 \log_{10}$ 'dan daha fazla HBV DNA düşüşü mevcuttu. Primer cevapsız hasta saptanmadı. Tedavinin 6. ayında 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı.

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ile 3. ay, tedavi öncesi ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay HBV DNA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 3, Tablo 1).

Lamivudin tedavisi alan hastaların tedavinin 3. ayı ve 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri incelendi. Tedaviye dahil edilen 40 hastanın hepsinde tedavi öncesi DNA değerleri pozitifken tedavinin 3. ayında primer cevapsız hasta saptanmadı. Hepsinde $1 \log_{10}$ 'dan daha fazla düşüş mevcuttu. 24. haftada 28 hastada (%70) tam cevap saptandı. 10 hastada (%25) parsiyel cevap, 2 hastada (%5) yetersiz cevap olduğu saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmada lamivudin monoterapisinin 12. haftasında hastaların tümünde HBV DNA düzeyinde $1 \log_{10}$ 'dan fazla düşme saptandı ve primer dirençli hasta yoktu. 24. haftada saptanan serum HBV DNA düzeylerine göre ise hastaların %70'inde tam cevap, %25'inde parsiyel cevap, %5'inde ise yetersiz cevap gözlemlendi. Bu oranlar literatür incelenerek Türkiye ve dünyada yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldı.

Bahadır Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBeAg-negatif 39 hastada virolojik nüks kümülatif olasılıkları

Tablo 1. Tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay AST, ALT ve DNA ortalamaları

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay
AST (IU/ml)	54.1±54.22	32.2±29.5	28.2±21.4
ALT (IU/ml)	72.5±70.56(7-327)	42±49.60 (11-276)	33.5±24.9 (12-148)
HBV-DNA(kopya/ml)	15.144.740±58.206.083	880.62±372.074	26.375.437±117.181.696

Tablo 2. Lamivudin tedavisi alan hastaların 3. ve 6. ay tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

HBV-DNA (Kopya/ml)	HBeAg-Negatif Olgular (n=36)		HBeAg-Pozitif Olgular (n=4)		Toplam (n=40)	
	3. ay	6. ay	3. ay	6. ay	3. ay	6. ay
0-300	24 (%60)	25 (%62.5)	2 (5%)	3 (%7.5)	26 (%65)	28 (%70)
300-10.000	8 (%20)	9 (%22.5)	1 (2.5%)	1 (%2.5)	9 (%22.5)	10 (%25)
10.000'in üzerinde	4 (%10)	2 (%5)	1 (2.5%)	-	5 (%12.5)	2 (%5)

6. ayda %75.6, 12. ayda %79.1 ve 36. ayda %89.6 bulunmuş olup literatürdeki benzer çalışmalardan yüksektir. Bu çalışmada HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin tedavisi sonrası uzun süreli remisyon oranının az olduğu ve önceden lamivudin kullanımı varlığının virolojik nüks oranlarını artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu yüksek nüks oranlarının önceden lamivudin ve interferon kombinasyon tedavisi alan olgularında çalışmaya alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (8). Literatürde bu bulguyla uyumlu olarak HBeAg negatif 139 olgudan 1/3'üne plasebo ve 2/3'üne lamivudin verilen bir çalışmada tedavi sonu 6. ayda lamivudin grubunun %10'unda ve plasebo grubunun %2'sinde HBV DNA negatifliği olduğu ve iki grubun bu açıdan istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür (9). Başka bir çalışmada ise lamivudin tedavisine yanıtı 37 olgu değerlendirilmiş ve bunlarda 6. ay, 12. ay ve 18. ayda virolojik relaps kümülatif olasılıkları sırasıyla %30, %50 ve %50; klinik relaps (virolojik ve biyokimyasal relaps) kümülatif olasılıkları ise %12, %18 ve %30 bulunmuştur (10).

Muharrem Doğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ilk defa lamivudin kullanan kronik hepatit B'li hastalarda direnci saptarken; hastaların tedavilerinin 3., 6., 9., 12., 15., 18., 24., 30., 36., 42. ve 48. aylarındaki tedavi yanıtları ile YMDD (Y: tirozin, M: metiyonin, D: aspartik asit, D: aspartik asit) mutasyon analizleri incelenmiştir. Çalışma sonunda lamivudin tedavisi aralıksız olarak devam eden toplam 200 hastaya ulaşılmış ve verileri analiz edilmiştir. Bu 200 hastanın verileri incelendiğinde toplam 20 (%10) hastada direnç geliştiği görülmüştür. Hastaların 49'u HBeAg pozitif, 151'i ise HBeAg negatifti. HBeAg

negatif hastalarda tedavinin 3. ayında %0 olan direnç oranı, tedavi süresi arttıkça artarak, tedavinin 12. ayında %2,6, 24. ayında %3,5 ve 36. ayında %33,3 olarak saptanmıştır. Buna karşılık HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 12. ayında direnç oranı %6,2, 24. ayında %28,5 ve 36. ayında %50 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada direnç gelişmesi ile hastaların yaşı, tedavi öncesi beden kitle indeksi, tedavi öncesi serum ALT düzeyleri, tedavi öncesi histolojik aktivite indeksleri ve tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık oluşturmuş bir ilişki saptanmamıştır. Fakat tedavi süresi ile direnç gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (11).

Hadziyannis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada lamivudin monoterapisi ile HBeAg negatif hastalarda 6. ve 12. ayda PCR yöntemi ile değerlendirilen HBV DNA yanıtı %68 saptanmış 18. ayda %52'ye düşmüştür. 6. ayda biyokimyasal yanıt %88 saptanmıştır, 12. ayda %96 olan biyokimyasal yanıt 18. ayda %68 tespit edilmiştir. HBV DNA yanıtı kaybolan bütün hastalarda YMDD mutasyonu tespit edilmiştir (12). Masayuki Murata ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, uzun dönemde lamivudin alan hastalarda yeni ortaya çıkan YMDD mutasyonları ile karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 1 yılda 61 hastanın analizinde %57.4'de YMDD, YVDD (Y: tirozin, V: valin, D: aspartik asit, D: aspartik asit) ve YIDD (Y: tirozin, I: izo-lösin, D: aspartik asit, D: aspartik asit) mutasyonlarından biri görülmüştür. 2. yılda %78.7, 3. yılda %79.6 oranında tespit edilmiştir. %8 hastada hiçbir zaman mutasyon görülmemiştir. YMDD mutasyonlarının %46.4'ünde virolojik breakthrough gelişmiş ve bu 26 hastanın 20'sinde hepa-

tit alevlenmesi gelişmiştir. Geriye kalan 30 hastada virolojik breakthrough veya hepatit alevlenmesi gelişmemiştir (13). Bizim çalışmamızda tedavinin 3. ayında primer direnç saptanmamış ve 6. ayında ise HBV DNA konsantrasyonları incelendiğinde benzer şekilde 12 (%30) hastanın DNA'sının negatifleşmediği tespit edilmiştir.

Man Fung Yuen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, lamivudin tedavisinin 4. haftasındaki HBV DNA düzeyinin, 5 yıllık değerlendirmede cevap oranını tahmin etmede yararlı bir parametre olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada HBV DNA düzeyi 4. ve 16. haftada sırasıyla 2.000 ve 800 IU/ml (4-3.6 log kopya/ml) düzeyinden yüksek olan hastaların ideal cevaba ulaşma ihtimali %83.8 ve %8.7 bulunmuştur. İdeal cevap HBV DNA < 2.000 kopya/ml (400 IU/ml), HbeAg serokonversiyonu, normal ALT

seviyesi ve YMDD mutasyonunun olmaması olarak tanımlanmıştır (14). Bu çalışmada HBV DNA düzeyinin tedavi sonuçlarını ve direnci saptama yanında uzun süreli cevabı değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi sonunda, sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmında istenilen düzeyde cevap elde edilemedi. Bu durum, lamivudin kullanımında direncin önemli ve ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir.

Lamivudin direnci gelişmesinden sonra meydana gelen kimyasal ve viral kırılma, tedavi sırasında istenmeyen olaylara yol açmakta, hastaların kötüleşmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişiminin erken saptanması ve gereken değişimlerin yapılabilmesi için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection, N Engl J Med 1997;337:1733-45.
2. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005; 34(Suppl 1):S125-9.
3. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3-25.
4. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, (Ed.). Viral Hepatit 94. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 91-101.
5. Beşişik F. Kronik B hepatit tedavisinde nükleozid analogları. Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği.2007:196.
6. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 2007;46:254-65.
7. Keeffe EB, Dieteric DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1315-41.
8. Bahadır Ceylan ve ark. (2007). Kronik hepatit B'de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
9. Chan HL, Wang H, Niu J, et al. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. Antivir Ther 2007;12:345-53.
10. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2004;11:432-8.
11. Doğan M. (2007). Kronik hepatit B'de lamivudin direnci ve lamivudin direnci gelişimi üzerine etkili faktörler. Uzmanlık Tezi. S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
12. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2000;32:847-51.
13. Murata M, Furusyo N, Unno M, et al. Long-term effects of lamivudine treatment in Japanese chronic hepatitis B patients. World Gastroenterol 2011;17:2945-52.
14. Yuen MF1, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. Hepatology 2007;46:1695-703.