

Adefovir ve Tenofovir Kullanan Kronik Hepatit B'li Olgularda Tedaviye Yanıtı Belirleyen Değişkenlerin İncelenmesi

Examination of the Variables that Determine Treatment Response in Chronic Hepatitis B Patients Using Adefovir or Tenofovir

Fatih KUZU,¹ Cüneyt MÜDERRİSOĞLU,¹ Bahadır CEYLAN,²
Muzaffer FİNCANCI,² Gülhan EREN,² Ferda SOYSAL,² Hayri POLAT¹

ÖZET

Amaç: Tenofovir veya adefovirle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında virolojik yanıtı belirleyen bağımsız değişkenler incelendi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, kronik hepatit B nedeniyle tek başına adefovir veya tenofovir alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmamıza en az 3 ay tedavi alan hastalar dahil edildi. HBV DNA'nın negatif ölçülmesi virolojik yanıt olarak kabul edildi. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda HBeAg durumu, beden-kitle indeksi, yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, Knodell ve fibroz skoru, tedavi öncesi lamivudin direnci, adefovir veya tenofovir kullanımı, tedavi öncesi HBV DNA ve serum alanin aminotransferas (ALT) düzeyi gibi değişkenlerin tedaviye yanıt üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Çok yönlü analizde kronik hepatit B için kullanılan ilaç ve HBeAg durumunun tedaviye yanıtı belirleyen bağımsız değişkenler olduğu görüldü. Tenofovirle tedavi edilen hastalarda adefovirle tedavi edilenlere göre virolojik yanıt oranları daha yüksekti ($p=0,006$). HBeAg negatif hastalarda tedaviye virolojik yanıt oranları HBeAg pozitif olgulardan daha yüksekti ($p=0,039$). İncelenen diğer değişkenler tedaviye yanıtta önemli değildi.

Sonuç: Bu bulgular bizi şu sonuçlara götürdü: 1- Tenofovirle tedavi edilen hastalar adefovirle tedavi edilenlere göre daha yüksek virolojik yanıt oranlarına sahipti, 2- HBeAg negatif hastalar pozitif olanlara göre adefovir veya tenofovirle daha iyi yanıt veriyorlardı.

Anahtar sözcükler: Adefovir; hepatit B virüsü; tenofovir; virolojik cevap.

SUMMARY

Objectives: We aimed to investigate the independent variables that determine virologic response in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir or adefovir.

Methods: In this study, patients who received adefovir or tenofovir treatment alone due to chronic hepatitis B were reviewed retrospectively. Our study included patients who received treatment for a period of at least 3 months. Determination of negative serum HBV DNA was considered as virological response. In patients with chronic hepatitis B, the effects of variables like HBeAg status, age, body mass index, gender, alcohol use, Knodell and fibrosis score in liver biopsy, lamivudine resistance before treatment, the use of adefovir or tenofovir, serum HBV DNA levels before treatment, and serum alanine aminotransferase (ALT) levels before treatment were examined regarding the response to treatment.

Results: In multivariate analysis, the drug used for chronic HBV infection and HBeAg status were identified as the independent variables that determined virologic response to treatment. The patients treated with tenofovir had higher virologic response rate than those treated with adefovir ($p=0.006$). HBeAg-negative patients had higher virologic response rate than HBeAg-positive patients ($p=0.039$). The other variables were not significant in terms of response to treatment.

Conclusion: These findings led us to believe that 1- Patients treated with tenofovir had higher virologic response rate than with adefovir, and 2- HBeAg-negative patients had better virologic response to adefovir or tenofovir than HBeAg-positive patients.

Key words: Adefovir; hepatitis B virus; tenofovir; virologic response.

Geliş tarihi (Submitted): 16.01.2011 Kabul tarihi (Accepted): 08.02.2011

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

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

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak üçte biri serolojik olarak eski veya yeni enfeksiyon delillerine sahiptir.^[1] Kronik hepatit B hastalarının yaklaşık %15-40'ının, karaciğer yetmezliği, siroz ve özellikle hepatosellüler karsinom (HCC) gibi ilerleyici karaciğer hastalıklarından yaşamlarını kaybettiği düşünülmektedir.^[2] Bu nedenlerle kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi çok önemlidir. Kronik hepatit B virus enfeksiyonu tedavisinde interferon veya nükleoz(t)id analogları kullanılır.^[3] Adefovir dipivoksil 2002 yılında FDA onayı almış ve lamivudin'e dirençli HBV enfeksiyonları da dahil olmak üzere aktif kronik HBV tedavisinde kullanılan bir adenin dinükleotid analogudur. Tenofovir adefovire yapı olarak benzeyen ancak antiviral etkisinin adefovirden üstün olduğu öne sürülen bir ilaçtır. Tenofovir, lamivudine dirençli ve adefovire yanıt yetersizliği olanlarda kurtarıcı olabilir.^[4]

Bu çalışmada, adefovir veya tenofovir kullanan kronik hepatit B virüs enfeksiyonlu olgularda tedaviye yanıtı belirleyen değişkenler incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2003 ile Eylül 2009 tarihleri arasında S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle adefovir veya tenofovir tedavisi alan olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Tenofovir tedavisi öncesi adefovir veya adefovir tedavisi öncesi tenofovir alan olgular çalışmaya alınmadı. Kronik HBV enfeksiyonu en az 6 ay süreyle HBsAg pozitifliği olarak tanımlandı. Bu olgulardan serum HBV DNA pozitifliği olanlar kronik HBV enfeksiyonu olarak kabul edildi. Kronik HBV enfeksiyonlu olgulardan adefovir veya tenofovir tedavisi başlanan, tedavi süresince 3 ayda bir HBV DNA ve serum alanin aminotransferas (ALT) düzeyleri ölçülen olgular seçilerek değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. HCV, HDV ve HAV koenfeksiyonu,
2. HIV enfeksiyonu,

3. İntravenöz uyuşturucu kullanımı,
4. Malignite,
5. Gebelik, karaciğer transplantasyonu,
6. Otoimmün hepatit,
7. Hemokromatozis,
8. HBsAg pozitifliği 6 aydan fazla devam etmeyen olgular,
9. HBV DNA negatif olan olgular,
10. Tedavi süresince en az 3 ayda bir HBV DNA ve serum ALT düzeyi ölçülmeyen olgular,
11. Adefovir veya tenofovir kullanmamış olgular
12. Tenofovir öncesi adefovir veya adefovir öncesi tenofovir kullanımı varlığı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için tenofovir veya adefovir alınmış olması,
2. Tenofovir veya adefovir tedavisini en az 3 ay boyunca almış ve 3. ay sonunda HBV DNA ve ALT değerlendirmesi yapılmış olması,
3. Tedavi süresince 3 ayda bir serum ALT ve HBV DNA değerlendirmesi yapılmış olması.

Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- HBeAg durumu
- Tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru
- Serum ALT düzeyi
- Tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum HBV DNA düzeyleri
- Alkol kullanımı
- Tedavide kullanılan ilaç
- Tedavi öncesi lamivudin direnci varlığı
- Tedavi yanıtı

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular çalışmada değerlendirmeye alınan değişkenler açısından karşılaştırıldı ve tedaviye yanıtı etkileyen bağımsız değişkenler araştırıldı.

Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildiği görüldü. Bu skora sistemine periportal nekroz ve köprüleşme nekrozu, intralobüller dejenerasyon ve fokal hepatoselüler nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis 4 ayrı parametre olarak değerlendiriliyordu. Bu parametrelerle histopatolojik aktivite indeksi (HAİ) 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Fibrozis skoru 0 ile 4 arasında derecelendirildi. Olgular fibrozis skoru 0-2 ve 3-4 olan olgular olarak ikiye ayrıldı.

Tedaviye Virolojik Yanıtın Tanımlanması

Olgularda nükleozid tedavisine virolojik yanıt adefovir veya tenofovir tedavisi sırasında polimeraz zincir yöntemiyle (PZR) HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi.

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 nükleozit analogu kullanımı öncesi HBV-DNA titresini ölçmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki takiplerde ise tüm olgularda PCR yöntemi kullanılmıştı.

Serum ALT Düzeyi Ölçüm Yöntemi

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

Lamivudin Direnci Ölçüm Yöntemi

Lamivudine genotipik direnci ölçmek için Inno-

Lipa HBV DR revers hibridizasyon II v 2 (Bayer diagnostics, USA) yöntemi kullanıldı.

Çalışmamız İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS 13 for Windows" (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye yanıtı etkileyen değişkenlerin incelenmesinde sürvi analizi yapıldı. Çalışmamızın sonlanma noktaları olarak adefovir ve tenofovir tedavileri sonrası HBV DNA negatifleşmesi alındı. Sürvi analizinde tek yönlü ve çok yönlü analiz yöntemi olarak Cox regresyon analizi kullanıldı. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda HBeAg durumu, ilaç tipi, alkol kullanımı, cinsiyet ve lamivudin direnci varlığının tedaviye yanıt üzerine etkisine ilişkin kümülatif insidens (birikimli olasılık) eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda log rank testi) kullanıldı. Vücut kitle indeksi ortalama standart sapma olarak; yaş, serum ALT düzeyi, tedavi öncesi HBV DNA düzeyi, Knodell skoru, fibrozis skoru, cevap süresi değişkenleri ortanca (alt sınır-üst sınır) olarak ifade edildi. Lamivudin direnci varlığı, erkek cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, tedaviye yanıt durumu, HBeAg durumu, tenofovir kullanımı varlığı, Knodell skoru ve fibröz skoru değişkenleri olgu sayısı ve yüzde değer olarak ifade edildi. Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 105'i (%66,9) erkek, 52'si (%31,1) kadın ve ortanca yaşı 44 (dağılım, 17-68) olmak üzere toplam 157 hasta alındı. Hastalara ilişkin genel özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yüz elli yedi olgunun 94'ü (%59,9) tedaviye yanıtı ve 63'ü (%40,1) tedaviye yanıtızsıdı. Tedaviye yanıtı ve yanıtızsız olgu grupları ile ilgili genel veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda tek yönlü analizde, yaş arttıkça tedaviye cevabın arttığı görülmüştür ($p < 0,005$). Tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği görülmüş-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Yaş (yıl)*	44 (17-68)
Serum ALT düzeyi (IU/ml)*	86 (12-1330)
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)*	6174 (0-786000)
Vücut kitle indeksi**	26,29 $\pm$ 4,38
Knodell skoru*	9 (2-17)
Fibröz skoru*	1 (0-4)
Lamivudin direnci bakılan olgular (n, %)	105 (%66,9)
Lamivudin direnci olan olgular (n, %)	42 (%40)
Erkek cinsiyet (n, %)	105 (%66,9)
Alkol kullanımı varlığı (n, %)	25 (%15,9)
Adefovir veya tenofovir tedavisine yanıt veren olgular (n, %)	94 (%59,9)
HBeAg pozitif olgular (n, %)	45 (%28,7)
Tenofovir kullanan olgular (n, %)	88 (%56,1)
Knodell skoru (n, %)	
0-3	13 (%8,7)
4-8	46 (%30,9)
9-12	76 (%51)
13-18	14 (%9,4)
Fibröz skoru (n, %)	
0, 1, 2	99 (%66)
3, 4	51 (%34)

*Ortanca (alt sınır-üst sınır); ** Ortalama $\pm$ standart sapma.

tür ($p<0,005$). HBeAg pozitifliğinin negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür ($p<0,005$). Tek yönlü analiz ile ilgili veriler Tablo 3’de özetlendi.

Veriler çok yönlü analizde incelendiğinde, yaş faktörünün tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybettiği görülmüştür. Tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı olumlu yönde etki-

Tablo 2. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarına ait veriler

	Adefovir veya tenofovir tedavisine yanıtlı (n=94, %59,9)	Adefovir veya tenofovir tedavisine yanıtız (n=63, %40,1)
Yaş (yıl)*	47 (20-68)	40 (17-65)
Tedaviye yanıt süresi (ay)*	6 (3-33)	12 (3-32)
Tedavi süresi*	15 (3-38)	12 (3-32)
Serum ALT düzeyi (IU/ml)*	79,5 (12-813)	92 (16-1330)
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)*	1008 (0-507000)	16500 (1,90-786000)
Vücut kitle indeksi**	26,39 $\pm$ 4,25	25,96 $\pm$ 4,64
Knodell skoru*	9 (3-17)	9 (2-14)
Fibröz skoru*	1 (0-4)	1 (0-4)
Lamivudin direnci olan olgular (n, %)	18 (34,6)	24 (45,3)
Erkek cinsiyet (n, %)	64 (68,1)	41 (65,1)
Alkol kullanımı varlığı (n, %)	19 (20,2)	6 (9,5)
HBeAg pozitif olgular (n, %)	17 (18,1)	28 (44,4)
Tenofovir kullanan olgular (n, %)	59 (62,8)	29 (46)

*Ortanca(alt sınır-üst sınır); ** Ortalama $\pm$ standart sapma.

Tablo 3. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek yönlü analiz ile ilgili veriler

	Odds ratio	p
Yaş (yıl)	1,026	0,005*
HBeAg pozitifliği	0,416	0,005*
Tenofovir kullanımı / Adefovir kullanımı	1,995	0,005*
Serum HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)	1,000	0,099
Vücut kitle indeksi	1,010	0,690
Lamivudin direnci varlığı	0,774	0,382
Tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz düzeyi	0,999	0,331
Knodell skoru	1,063	0,080
Tedavi süresi	1,000	0,977
Erkek cinsiyet	1,058	0,799
Alkol kullanımı	1,364	0,228
Fibröz skoru	1,192	0,069

* p<0,05.

Tablo 4. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen çok yönlü analizle ilgili veriler

	Odds oranı	p
Tenofovir / Adefovir kullanımı	1,858	0,006*
Yaş (yıl)	1,015	0,298
HBeAg durumu	0,537	0,039*

lediği görülmüştür (p=0,006), HBeAg pozitifliğinin negatif olanlara göre tedaviye yanıtı daha kötü yön-
de etkilediği görülmüştür (p=0,039). Çok yönlü ana-
liz ile ilgili veriler Tablo 4'de özetlendi.

Kaplan-Meier analizinde tenofovir kullananlar adefovir kullananlara göre tedaviye daha çabuk yanıt veriyordu (sırasıyla ortalama 6 ay ve 24 ay; p<0,005). HBeAg negatif olanlar pozitif olanlara göre tedaviye daha çabuk yanıt veriyordu (sırasıyla ortalama 6 ay ve 33 ay; p<0,005). Kaplan-Meier analizi sonuçları Tablo 5'de özetlendi.

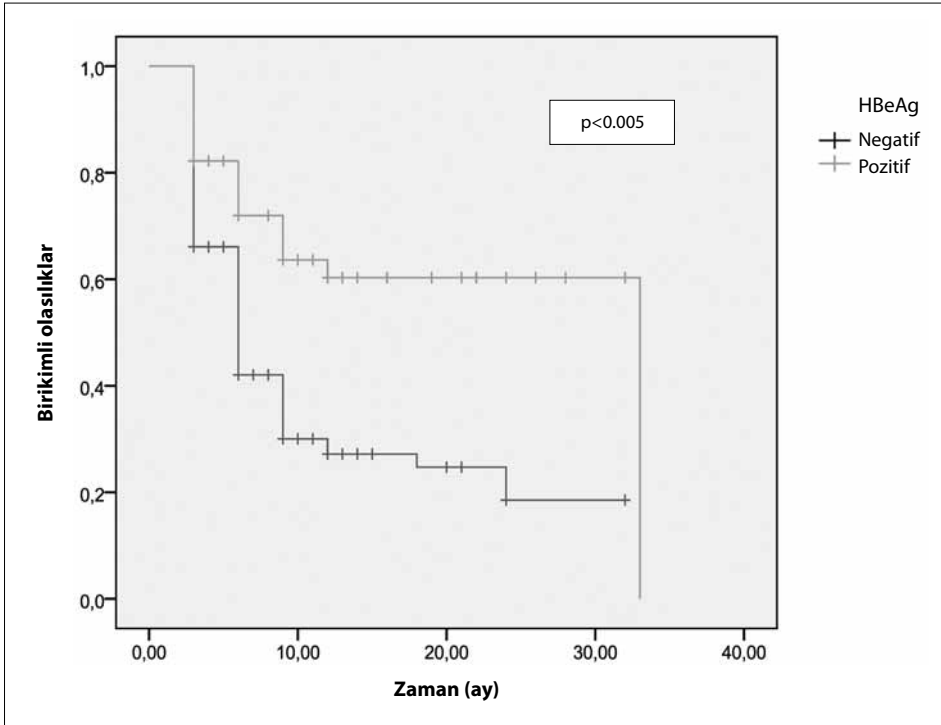
HBeAg durumu ve kullanılan ilaç tipinin tedaviye yanıt üzerine etkisini gösteren Kaplan-Meier sonuçları Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir

TARTIŞMA

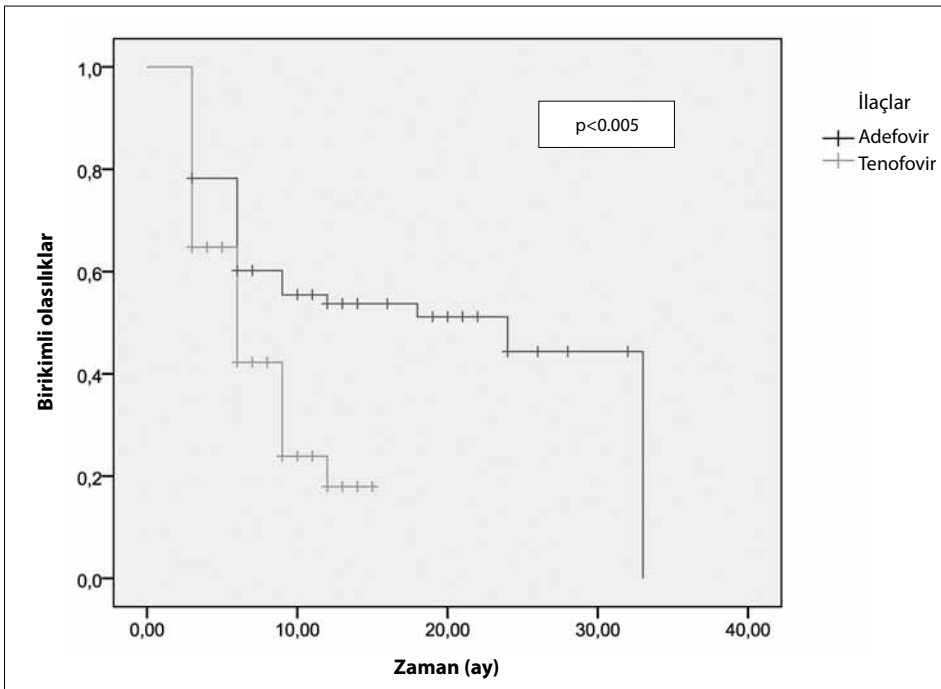
Dünyada karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri kronik HBV enfeksiyonudur. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde si-

Tablo 5. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir tedavilerine yanıtı belirleyen değişkenleri inceleyen tek yönlü analiz bulguları (Kaplan-Meier yöntemi)

	Median (ay)	Ki-kare	p
İlaç			
Adefovir	24	13,277	0,005*
Tenofovir	6		
HBeAg			
Yok (0)	6	14,316	0,005*
Var (1)	33		
Alkol			
Yok (0)	9	1,976	0,160
Var (1)	6		
Cinsiyet			
Kadın	9	0,087	0,767
Erkek	9		
Lamivudin direnci			
Yok (0)	9	0,930	0,335
Var (1)	18		



Şekil 1. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda HBeAg durumunun tedaviye yanıt üzerindeki etkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği.



Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir veya tenofovir kullanımının tedaviye yanıt üzerindeki etkisini gösteren Kaplan-Meier grafiği.

roz, dekompanse ve hepatosellüler kanser gelişme riskine sahiptir. Günümüzde kronik hepatit B'de tedavinin hedefi bu komplikasyonları önlemektir.

Nükleotid analoglarından olan adefovir ve tenofovir günümüzde kronik hepatit B tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapısal olarak birbirine benzeyen her iki ilaç düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antival etkinliği ile monoterapi ve kombine tedavilerde tercih edilmektedir. Her iki antiviral ajan ile daha öncesinde HIV/HBV koenfekte hastalarda ve lamivudine dirençli olgularda tedaviye yanıt ve viral supresyon açısından karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Monoinfekte kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda ise adefovir ve tenofovirin tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldığı gözlem çalışmaları ise sınırlı sayıdadır. Biz bu çalışmamızda, adefovir ve tenofovir kullanan kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedaviye yanıtı etkileyen değişkenleri geriye dönük olarak inceledik.

Çalışmamızda veriler tek yönlü ve çok yönlü analizlerle incelendiğinde, tenofovir kullanımının adefovir kullanımına göre tedaviye yanıtı daha iyi yönde etkilediği görülmüştür. Ancak, çalışmamızda tenofovir ve adefovire virolojik yanıt oranları daha önceki çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bulgularımız önceki çalışmalarla uyumlu olarak kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda primer sonlanma noktası bakımından tenofovirin antiviral etkinliğinin adefovirden daha üstün olduğunu göstermiştir.^[5-8] Çalışmamızda tenofovir kullananlarda virolojik yanıt oranlarının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni, çalışmamızda tedavi sürelerinin bu çalışmalara göre daha düşük olması olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda tedavi süresi yanıtla grupta ortalama 15 (dağılım, 3-38) ay iken yanıtsız grupta ise 12 (dağılım, 3-32) aydı. Tedaviye yanıt ise adefovir grubunda ortalama 24. ayda gerçekleşirken tenofovir grubunda ortalama 6. ayda gerçekleşmiştir.

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ve her iki ilaç da çoğunlukla lamivudine dirençli HBV suşlarında benzer şekilde etki gösterirler. Tenofovir daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg/gün kullanılabilirken adefovir 10 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın farklı etkilerinin hastalara verilen farklı dozlardan

kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada HBV ile enfekte hastalarda 10 mg adefovir yerine doz yükseltilerek 30 mg/gün dozunda kullanılmış ve viral yükteki azalma 300 mg/gün dozunda tenofovir ile tedavi edilen hastaların sonuçlarına benzer bulunmuştur.^[9]

Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi HBV DNA düzeyi yüksek olan olgularda antiviral tedaviye yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin adefovir ve tenofovirle yapılan tedaviyi etkilememesi sonucu muhtemelen hastaların HBV DNA düzeylerinin flüktüasyon göstermesi ve bu nedenle tek ölçüm değerinin hastaların gerçek HBV DNA düzeyini yansıtmamasından kaynaklanıyor olabilir. Eğer en az üç HBV DNA düzeyinin ortalaması alınsaydı bu takdirde daha mantıklı bir sonuç elde edilebilirdi.

Çalışmamızda veriler çok yönlü analizde incelendiğinde HBeAg pozitifliğinin tedaviye yanıtı daha kötü yönde etkilediği görülmüştür. Bunun sebebi HBeAg pozitif olan olgularda HBV DNA düzeyinin HBeAg negatif olanlardan fazla olması olabilir.

Çalışmamızda veriler tek yönlü analizle incelendiğinde yaş arttıkça tedaviye cevabın arttığı görülürken veriler çok yönlü analizle incelendiğinde yaş faktörünün tedaviye yanıt üzerindeki etkisini kaybettiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça kronik HBV enfeksiyonunun süresi uzadığından hepatosellüler kanser ve siroz olasılığının artmasına rağmen yaşın nükleozid tedavisine yanıtı etkileyen bir değişken olmadığı görülmüştür.^[5,10,11]

Çalışmamızda alkol kullanımının tedaviye yanıtı etkilemediği görülmüştür. Alkol kullanımında kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda siroz ve HCC açısından kötü prognoz kriteri olduğu ancak antiviral tedaviye yanıtı etkilemediği bilinmektedir. Özellikle HBV ile enfekte ve düzenli alkol kullanımı olan kişilerde siroz ve HCC riski alkol kullanmayanlara göre daha yüksek orandadır. Yapılan çalışmalarda alkol kullanım süre ve miktarı arttıkça riskin daha da arttığı bildirilmiştir.^[12]

Bu çalışmanın sonuçları bize kronik HBV enfeksiyonlu olgularda tenofovir ile adefovire göre daha iyi virolojik yanıt alındığını ve HBeAg pozitif olgu-

ların negatif olanlara göre tedaviye daha kötü yanıt verdiklerini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement. J Hepatol 2003;39:3-25.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.
3. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:167-77.
4. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006;44:318-25.
5. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-55.
6. van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology 2004;40:1421-5.
7. Lacombe K, Gozlan J, Boyd A, et al. Comparison of the antiviral activity of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfected patients. Antivir Ther 2008;13:705-13.
8. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006;44:318-25.
9. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808-16.
10. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32:294-8.
11. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35-50.
12. Thomas H, Lemon S, Zuckerman A. Viral hepatitis. 2005. p. 187-8.