

Adefovir Tedavisi ile Virolojik ve Biyokimyasal Yanıt Alınan Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Olgularda Virolojik ve Biyokimyasal Nüks Gelişimine Etki Eden Faktörler

Variables Associated with Relapse in Cases with Chronic HBV Infection who had Virological and Biochemical Response to Adefovir Treatment

Nurettin TUNÇ,¹ Cüneyt MÜDERRİSOĞLU,¹ Bahadır CEYLAN,²
Muzaffer FİNCANCI,² Gülhan EREN,² Ferda SOYSAL,² Hayri POLAT¹

ÖZET

Amaç: Adefovir tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks oranlarını araştırmak ve nüksle ilişkili değişkenleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük çalışmada değişik sürelerle adefovir kullanan kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu olgular değerlendirildi. Bazal parametreler, alkol kullanımı, HBeAg durumu, karaciğer biyopsi bulguları, önceki tedavi bilgileri, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında serum HBV DNA ve alanin aminotransferaz düzeyleri ve adefovir tedavi süresi bilgileri hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları virolojik ve biyokimyasal nüks gelişmesiydi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 29 kronik HBV enfeksiyonlu olgu (11 kadın, 18 erkek; ortalama yaşı 48,31) alındı. Olguların 3., 6., 12. ve 18. aylardaki virolojik nüks birikimli olasılıkları sırasıyla %42, %71, %75 ve %88; biyokimyasal nüks birikimli olasılıkları sırasıyla %38, %46, %55 ve %88 idi. Erkeklerde ortalama biyokimyasal nüks süresi kadınlardan daha kısaydı (sırasıyla 8,04 ve 15,58, p=0,04). Alkol alanlarda ortalama biyokimyasal nüks süresi almayanlardan daha kısaydı (sırasıyla 4,92 ve 12,45 ay, p=0,0163). Adefovir kullanım süresi >23 ay olanlarda ≤23 ay olanlara göre biyokimyasal nüks süresi daha kısaydı (sırasıyla 7,69 ve 16,6 ay, p=0,022). Biyokimyasal ve virolojik nüks etki eden bağımsız değişken bulunamadı.

Sonuç: Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda adefovir tedavisi sonrası uzun süreli remisyon az görülür ve nüksü belirleyen bağımsız değişken yoktur.

Anahtar sözcükler: Adefovir; biyokimyasal nüks; virolojik nüks.

SUMMARY

Objectives: We aimed to investigate the virological and biochemical relapse rates of chronic hepatitis B patients after adefovir therapy, and to evaluate variables associated with relapse.

Methods: In this retrospective study, chronic hepatitis B patients who responded virologically and biochemically to adefovir therapy of varying durations were evaluated. Information regarding baseline demographics, alcohol usage, HBeAg status, liver biopsy findings, history of prior treatment, serum hepatitis B virus (HBV) DNA and alanine aminotransferase levels before, during and after therapy, and duration of adefovir treatment were collected from the patient records. The primary end points of the study were virological and biochemical relapses.

Results: Twenty-nine patients were included (18 male, 11 female, mean age: 48.31). At the 3rd, 6th, 12th, and 18th months post-treatment, the cumulative probabilities for virological relapse were 42%, 71%, 75%, and 88%, and for biochemical relapse were 38%, 46%, 55%, and 88%. Male patients experienced shorter periods of biochemical relapse than female patients (8.04 and 15.58 months, respectively, p=0.04). Patients who had adefovir therapy for more than 23 months experienced shorter periods of biochemical relapse than patients who had adefovir therapy for less than 23 months (7.69 and 16.6, respectively, p=0.022). Patients with alcohol use experienced shorter periods of biochemical relapse than patients without alcohol use (4.92 and 12.45 months, p=0.016). No independent variables could be determined to influence biochemical or virological relapse.

Conclusion: In chronic HBV infection, long-lasting remission after treatment with adefovir is low, and no independent variables that influence relapse could be determined.

Key words: Adefovir; biochemical relapse; virological relapse.

Geliş tarihi (Submitted): 29.01.2011 Kabul tarihi (Accepted): 04.03.2011

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

Hepatit B virüsü (HBV) dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olup hepatik dekompanasyon, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yolaçan bir hastalıktır.^[1,2] Tüm dünyada bireylerin %5'inin HBV ile enfekte olduğu ve bu virüsle ilişkili yıllık mortalitenin 1,2 milyon civarında olduğu bilinmektedir.^[3] Bu hastalığın tedavisindeki hedef siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini engellemektir. Bunun da en iyi bilinen yolu HBV DNA düzeyini azaltmaktır. Adefovir bu amaçla kullanılan bir nükleotid analogudur. Günümüzde adefovirin etkinliği, güvenliği ve tedaviye yanıtla ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Literatürde HBeAg durumu, serum HBV DNA düzeyi, serum alanin aminotransferaz düzeyi ve cinsiyetin adefovire yanıtı, lamivudin direnci durumu, yaş, HBV genotipi ve siroz varlığının adefovire direnç gelişimini etkilediği öne sürülmüştür. Adefovir kullanımı konusundaki çözümlenmemiş en önemli sorun ise bu ilaçla kronik HBV enfeksiyonlu olgularda tedavi süresinin ne kadar olacağıdır.

Adefovir tedavisinin kesilmesinden sonra relaps gelişimini etkileyen faktörler konusunda literatürde fazla bilgi yoktur.

Bu çalışmanın amacı, adefovire yanıt alındıktan sonra tedavisi kesilen olgularda virolojik ve biyokimyasal nüks gelişimini etkileyen değişkenleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2004 ile Eylül 2008 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tek başına adefovir tedavisi almış ve tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiş 29 olgunun dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- HBsAg pozitifliği olması.
- Adefovir tedavisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen olgular.
- Adefovir tedavisi sonrası ilk 6 ay üç ayda bir ve

sonrasında 6 ayda bir serum HBV DNA düzeyi ölçülmeyen olgular.

– Adefovir tedavisi sonrası 3 ayda bir serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ölçülen olgular.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Aktif hepatit C virüs enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu veya hepatit D virüs enfeksiyonu olanlar.
- İntravenöz uyuşturucu kullanımı,
- Malignite,
- Gebelik,
- Karaciğer transplantasyonu,
- Otoimmün hepatit.
- Hemakromatoz.
- Adefovir tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmemiş olgular.
- Serum HBV DNA düzeyi adefovir tedavisi sonrasında ilk 6 ay boyunca 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir ölçülmeyen olgular.
- ALT düzeyi adefovir tedavisi sonrası 3 ayda bir ölçülmeyen olgular.

Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Dosya bilgileri incelenerek olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı olup olmaması, HBeAg durumu, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, serum HBV DNA ve serum ALT düzeyleri, adefovir kullanım süresi ve adefovir tedavisi başladıktan sonra serum HBV DNA'nın negatifleşme süresi bilgileri kaydedildi. Adefovir tedavisi sonrası serum HBV DNA düzeyinin pozitifleştiği ve serum ALT düzeyinin normalin üst sınırını geçtiği süreler kaydedildi.

Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksinin modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildiği görüldü. Çalışmaya alınan olgular fibroz skoru 0-1-2 olan ve 3-4 olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Olgular ayrıca Knodell skoru >8 ve ≤8 olan olgular olarak iki gruba daha ayrıldı.

HBV DNA ve Adefovir Genotipik Direnç Ölçümü

Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 15 olguda hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene

Tablo 1. Olgulara ait genel özellikler

	Ortalama ± Standart sapma	Alt sınır-üst sınır
Yaş (yıl)	48,31±10,78	28-65
Serum ALT düzeyi (Ü/L)	216,79±165,20	24-626
Serum DNA düzeyi (x 10 ³ İÜ/ml)	39.500,46±6.0679,60	0,85-206,829,00
Adefovir kullanım süresi (ay)	21,91±6,49	3,50-38,00
Virolojik yanıt sonrası adefovir kullanım süresi (ay)	14,51±7,43	0,00-35,00
Adefovire virolojik yanıt süresi (ay)	7,39±5,61	3,00-24,50
Takip süresi (ay)	28,37±8,89	3,50-42
Vücut-kitle indeksi	26,14±4,09	19,82 -36,57
Knodell skoru	9,00	1,00-14,00
Fibroz skoru	1,00	0,00-4,00

Corp., USA, saptama aralığı 142,000-1,700,000,000 kopya/ml) ve 14 olguda bDNA (branched DNA) sinyali 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 ölçüldü. Hibridizasyon yöntemi 15 olguda ve sadece adefovir tedavisi öncesi kullanılmış olup olguların tedavi sırasındaki ve tedavi sonu takiplerindeki HBV DNA düzeyleri bDNA sinyali güçlendirme ve RT-PCR (real time

polymerase chain reaction) yöntemleriyle ölçülmüştü. Lamivudine genotipik direnci ölçmek için Inno-Lipa HBV DR revers hibridizasyon II v 2 (Bayer diagnostics, USA) yöntemi kullanıldı.

Adefovir Virolojik ve Biyokimyasal Yanıtın Tanımlanması

Olgularda adefovir tedavisine virolojik yanıt tedavisi sırasında HBV DNA negatifleşmesi ve biyokimyasal yanıt serum ALT düzeylerinin normal sınırlara dönmesi olarak kabul edildi.

Adefovir Tedavisi Sonrası Virolojik ve Biyokimyasal Nüksün Tanımlanması

Adefovir tedavisi sonrası virolojik nüks HBV DNA'nın tekrar pozitifleşmesi ve biyokimyasal nüks ise serum ALT düzeylerinin normalin üst sınırını geçmesi olarak tanımlandı.

Vücut-kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması

Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları metre cinsinden boylarının karesine bölünerek vücut kitle indeksleri (VKİ) bulundu.

Olguların Çeşitli Değişkenler Açısından Gruplandırılması

Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyine göre:

≥200.000 iü/ml

<200.000 iü/ml

Tedavi öncesi serum ALT düzeylerine göre:

≥149 iü/l

<149 iü/l

Lamivudin direncine göre:

Var

Tablo 2. Olgulara ait genel özellikler

	Sayı (n)	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	11	37,9
Erkek	18	62,1
Alkol kullanımı		
Yok	23	79,3
Var	6	20,7
Hbeag durumu		
Yok	27	93,1
Var	2	6,9
Lamivudin direnci		
Yok	23	79,3
Var	6	20,7
Karaciğer fibroz skoru		
0, 1, 2	22	75,9
3, 4	7	24,1
Knodell skoru		
≤8	10	34,5
>8	19	65,5

Tablo 3. Değişkenlerin çeşitli durumlarının biyokimyasal nüks etkilerini inceleyen Kaplan Meier analizi sonuçları

	Biyokimyasal nüks gelişme ortalama süresi (ay)	Standart hata	Ortanca	p
Yaş (yıl)				
≤49	11,17	1,95	13,00	0,4526
>49	9,01	2,30	3,00	
Cinsiyet				
Kadın	15,58	3,35	17,00	0,0482*
Erkek	8,04	1,60	3,00	
Alkol kullanımı				
Yok	12,45	2,03	17,00	0,0163*
Var	4,92	1,72	3,00	
Alt düzeyi				
>149	9,36	2,00	6,00	0,5108
≤149	11,77	2,65	9,00	
VKİ (kg/m ²)				
<25	11,98	2,89	9,00	0,9653
>25	10,08	1,89	8,50	
Karaciğer fibrozu skoru				
0, 1, 2	11,21	2,10	9,00	0,7844
3, 4	9,43	3,14	3,00	
Knodell skoru				
≤8	11,68	3,35	8,50	0,9399
>8	10,00	1,70	9,00	
DNA düzeyi (x 10 ³ iÜ/ml)				
≤200	8,35	3,30	6,00	0,6369
>200	10,66	1,65	13,00	
HBeAg durumu				
Yok (-)	10,39	1,77	8,50	0,6026
Var (+)	12,50	2,47	9,00	
Lamivudin direnci				
Var	3,75	0,37	3,00	0,2974
Yok	11,48	1,89	13,00	
Adefovir ile tedavi süresi (ay)				
≤23	16,61	3,58	17,00	0,0227*
>23	7,69	1,49	3,50	
Adefovire yanıt süresi (ay)				
≤6	9,43	1,92	6,00	0,6216
>6	11,18	2,57	8,50	

Yok

Adefovir virolojik cevap ayına göre:

>6 ay

≤6 ay

Virolojik cevap sonrası adefovir kullanma süresine göre:

>23 ay

≤23 ay

Yaşa göre:

>49 yaş / ≤49 yaş

VKİ'ye göre:

≥25 / <25

Karaciğer biyopsisinde fibroz skoruna göre:

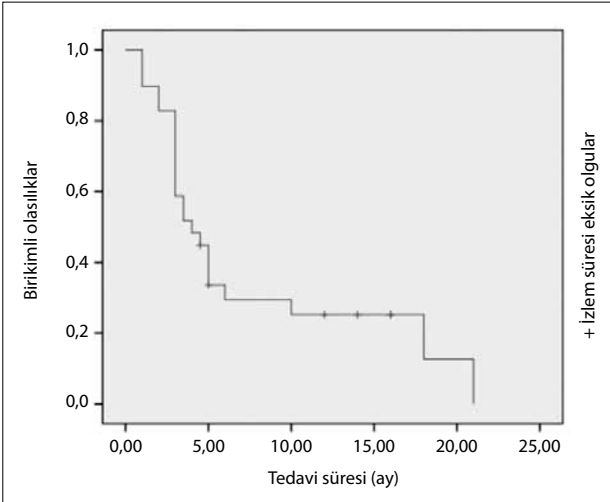
Fibroz skoru=0,1,2

Fibroz skoru=3.4

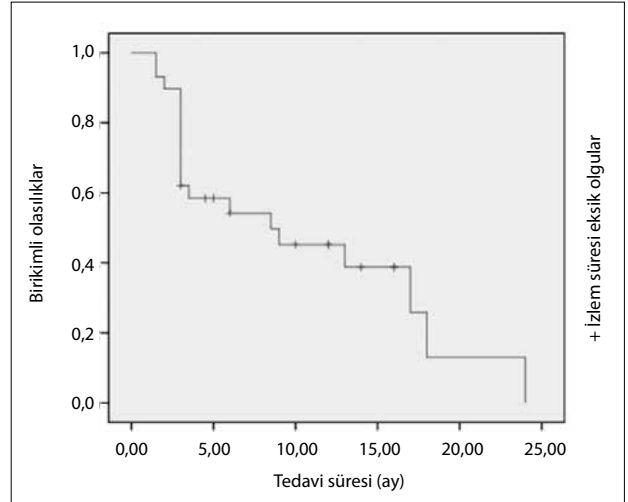
Karaciğer biyopsisinde Knodell skoruna göre:

>8

≤8



Şekil 1. Adefovir tedavisi sonrası virolojik nüks birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 2. Adefovir tedavisi sonrası biyokimyasal nüks birikimli olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

Adefovirle tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen ve tedavisi kesilen olguların tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıt kalma birikimli olasılıkları hesaplandı ve virolojik ve biyokimyasal nükse etki eden değişkenler incelendi.

İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait yaş, serum ALT düzeyi, serum DNA düzeyi, adefovir kullanım süresi, virolojik yanıt sonrası adefovir kullanım süresi, adefovire virolojik ve biyokimyasal yanıt süreleri ve VKİ değerleri ortalama $\pm$ standart sapma ve alt ve üst sınırlar verilerek ifade edildi. Knodell ve fibroz skoru ortanca ve alt ve üst sınır olarak ifade edildi. Cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, HBeAg durumu, lamuvidin direnci olup olmaması, karaciğer fibroz skorunun 0, 1, 2 veya 3, 4 olması ve Knodell skorunun >8 veya ≤ 8 olması, HBV DNA düzeylerinin $\leq 200,000$ IU veya $>200,000$ IU olması, adefovir kullanım süresinin >23 ay veya ≤ 23 ay olması, adefovire yanıt süresinin ≤ 6 ay veya >6 ay olması durumu, serum ALT düzeyinin >149 Ü/l veya ≤ 149 Ü/l olması durumu ve VKİ'nin <25 veya ≥ 25 olması durumları ise olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi.

Çalışmamızın sonlanma noktaları olarak adefovir tedavisi sonrası virolojik nüks ve biyokimyasal nüks oluşması alındı. Takip süresi olarak adefovir tedavi-

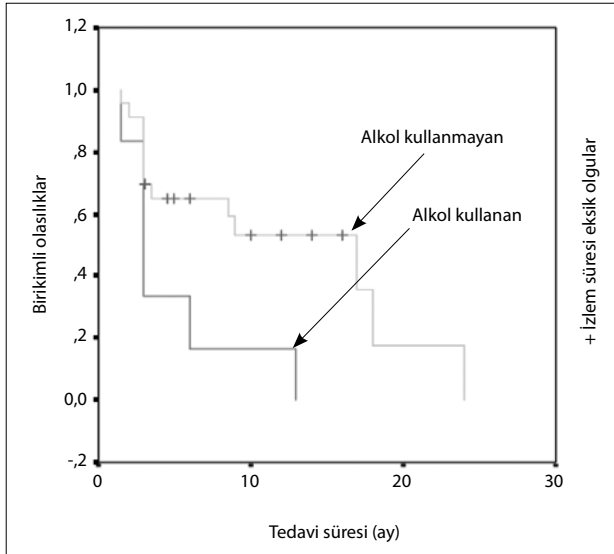
nin bittiği andan itibaren virolojik ve biyokimyasal nüks gelişen süre ve hastanın herhangi bir sebeple takip dışı kaldığı süreler alındı. Çalışmaya alınan olgularda takip süresi olgudan olguya çok değişken olduğu için HBV enfeksiyonu virolojik ve biyokimyasal nüksüne ilişkin kümülatif insidens (birikimli olasılık) eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda log rank testi) kullanıldı. Virolojik ve biyokimyasal nükse etki eden değişkenlerin incelenmesinde Cox regresyon analizi yöntemi kullanıldı. Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

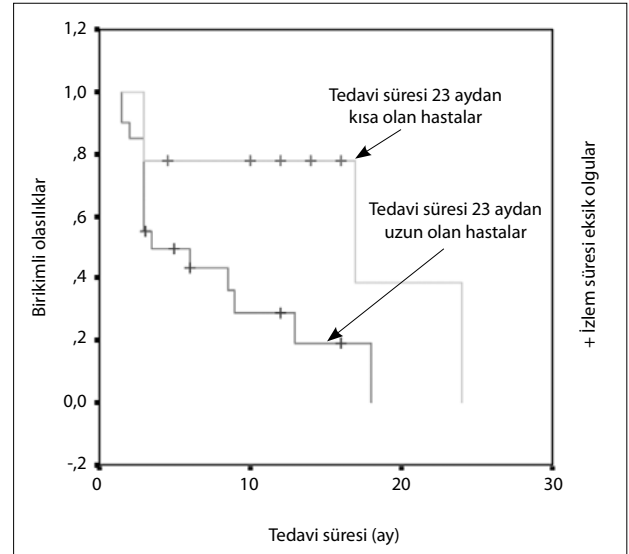
Çalışmaya 11'i kadın 18'i erkek ve ortalama yaşı 48,31 olan toplam 29 kronik HBV enfeksiyonlu olgu alındı. Olguların genel özelliklerine ilişkin veriler Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Kadın cinsiyette ortalama biyokimyasal nüks süresi erkeklerden daha uzundu (sırasıyla 15,58 ve 8,04 ay, $p=0,04$). Alkol almayanlarda ortalama nüks süresi alanlardan daha yüksekti (sırasıyla 12,45 ay ve 4,92 ay, $p=0,0163$). Adefovir kullanım süresi ≤ 23 ay olanlarda >23 ay olanlara göre nüks süresi daha uzundu (sırasıyla 16,6 ay ve 7,69 ay, $p=0,022$). Bu bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Olguların 3., 6., 12. ve 18. aylardaki virolojik nüks birikimli olasılıkları sırasıyla %42, %71, %75



Şekil 3. Alkol kullanımı durumunun biyokimyasal nükse etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 4. Adefovir kullanım süresinin biyokimyasal nükse etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

ve %88; biyokimyasal nüks birikimli olasılıkları sırasıyla %38, %46, %55 ve %88 idi (Şekil 1 ve Şekil 2).

Cinsiyet, alkol kullanım durumu ve adefovir tedavi süresinin biyokimyasal nükse etkisine ilişkin Kaplan Meier eğrileri Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

Değerlendirmeye alınan değişkenlerden hiçbirinin biyokimyasal nükse etki eden bağımsız değişken olmadığı görüldü (Tablo 4).

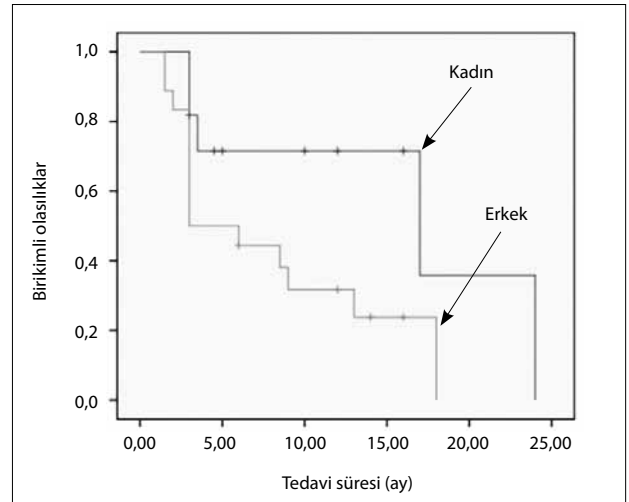
Çalışmamızda ele aldığımız değişkenlerden hiçbirinin virolojik nükse etki etmediği görüldü (Tablo 5).

TARTIŞMA

Adefovir lamuvidine dirençli HBV enfeksiyonlarında kullanılmak üzere geliştirilmiş bir adenin dinükleotid analogudur.^[4-6] Literatürde adefovir tedavisine yanıtı belirleyen değişkenler çok iyi incelenmiş

Tablo 4. Biyokimyasal nükse etki eden değişkenleri inceleyen Cox regresyon analizi sonuçları

	Odds oranı	Beta	p
Alkol	2,296	0,831	0,115
Tedavi süresi	2,528	0,928	0,230
Cinsiyet	1,383	0,324	0,639



Şekil 5. Cinsiyetin biyokimyasal nükse etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

olmakla birlikte adefovir tedavisi kesildikten sonra nüksü inceleyen az sayıda çalışma vardır. Ortalama 40 hafta adefovir alan lamivudine dirençli genotip C kronik HBV enfeksiyonlu 35 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tedaviye yanıtı 9 olgunun takibine tedavi kesildikten sonra devam edilmişti.^[7] Bu 9 hastanın 8'inde (%90) 12 hafta içinde virolojik ve biyokimyasal nüks gelişmiştir. Bizim çalışmamızda ise 3. aydaki virolojik nüks oranı %42 biyokimyasal nüks oranı %38 iken 24 ayın sonunda vakaların tümünde (%100) nüks gelişmişti. Olgularımızda nüks gelişti-

Tablo 5. Değişkenlerin çeşitli durumlarının ortalama virolojik nüks sürelerine göre karşılaştırılması

	Virolojik nüks gelişme ortalama süresi (ay)	Standart hata	Ortanca	p
Yaş (yıl)				
≤49	7,59	1,46	5,00	0,3399
>49	6,89	2,06	3,00	
Cinsiyet				
Kadın	9,10	2,84	5,00	0,4994
Erkek	6,89	1,52	3,00	
Alkol kullanımı				
Yok	8,72	1,73	4,50	0,1555
Var	4,25	1,34	3,00	
Serum ALT düzeyi				
>149	8,43	1,91	3,5	0,6315
≤149	6,53	1,98	4,00	
VKİ (kg/m ²)				
<25	9,34	2,48	3,00	0,5899
>25	6,13	1,48	4,50	
Karaciğer fibrozu skoru				
0, 1, 2	7,40	1,60	4,00	0,8979
3, 4	8,93	3,34	3,50	
Knodell skoru				
≤8	7,30	2,41	3,5	0,7617
>8	7,54	1,66	5,00	
DNA düzeyi (x10 ³ İÜ/ml)				
≤200	7,60	3,04	5,00	0,5416
>200	7,10	1,52	3,50	
HBeAg durumu				
Yok (-)	7,42	1,42	4,00	0,7402
Var (+)	8,5	5,30	1,00	
Lamivudin direnci				
Var	3,75	0,69	3,50	0,9254
Yok	7,78	1,56	4,00	
Adefovir ile tedavi süresi (ay)				
≤23	10,83	3,30	5,00	0,1274
>23	5,97	1,35	3,00	
Adefovire yanıt ayı (ay)				
≤6	7,11	1,53	4,00	0,7711
>6	7,50	1,99	3,5	

minin bu çalışmaya göre daha geç oluşması genotipik farklılıktan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda HBV genotipi tesbit edilmemişti ve genotip C HBV ile enfeksiyonun diğer genotiplere göre daha agresif gidişli olduğu bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu 185 olguya 48 hafta süreyle adefovir tedavisi verilmiş ve bu olgulardan 40'unda tedavi kesilerek 48 hafta daha takip edilmişlerdir. Bu olgularda tedavinin 48. haftasında %51 virolojik ya-

nıt ve %72 biyokimyasal yanıt varken tedavi sonrası 48. haftada olguların %92'sinde virolojik nüks ve %68'inde de biyokimyasal nüks gelişmişti.^[8] Bizim çalışmamızda bu çalışmadaki değerlere yakın olarak 12. aydaki birikimli virolojik ve biyokimyasal nüks olasılıkları sırasıyla %75 ve %55 bulundu.

HBeAg pozitif 30 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da 16 hastaya adefovir ve emtricitabin kombinasyon tedavisi ve 14 hastaya adefovir tedavisi 96 hafta verilmiş ve bu hastalardan 10'unda HBe-

Ag serokonversiyonu ile virolojik ve biyokimyasal yanıt gelişmiştir. Bu 10 hasta tedavi sonu uzun süreli takip edilmiş ve ortalama 10,6 aylık takip sonucunda 10 hastanın beşinde (%50'sinde) biyokimyasal ve virolojik nüks geliştiği görülmüştür.^[9] Bizim çalışmamızda HBeAg pozitif olan sadece iki olgu vardı ve bu olgulardan birinde birinci ayda virolojik nüks ve 9. ayda biyokimyasal nüks gelişti. Diğer olgu ise takibinin 16. ayında olup virolojik ve biyokimyasal nüksü henüz yoktu.

“Kronik hepatit B’de Nukleos(t)ide analog temelli tedaviyi kesmek olası mı?” adlı bir makalede HBeAg pozitif hastalarda nukleos(t)ide analogları tedavisiyle HBeAg serokonversiyonu elde edildikten sonra tedavinin kesilmesinden sonra olguların %44-80’inde virolojik relaps ve %30-70’inde biyokimyasal relaps geliştiği rapor edilmiştir.^[10] Bizim çalışmamızda HBe Ag pozitif hasta sayısı sadece iki idi (%6,9). Bunlardan sadece birinde birinci ayda nüks gelişti. HBeAg negatif hastalarımızdaki birikimli viral nüks olasılıkları 3. ayda: %42, 6. ayda: %71, 12. ayda: %75 iken 24. ayda: %100’dü. Biyokimyasal nüks birikimli olasılıklarımız ise 3. ayda: %38, 6. ayda: %46, 12. ayda: %55 iken 24. ayda: %100’dü.

Çalışmamızda incelemeye aldığımız hiçbir değişkenin virolojik nüks gelişimi üzerine etki etmediği ve erkek cinsiyet, alkol kullanımı varlığı ve adefovirle tedavi süresinin >23 ay olması durumlarında biyokimyasal nüksün daha çabuk geliştiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Literatürde adefovir tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks gelişimine etki eden değişkenleri inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmanın bulguları adefovir tedavisi sonrası

biyokimyasal ve virolojik nüks gelişme olasılığının çok yüksek olduğunu ve nüks gelişebilecek olguları tahmin etmemize yardımcı olabilecek bir değişkenin olmadığını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
2. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993;262:369-70.
3. World health organization. Hepatitis B. Fact sheet WHO/204, revised October. Geneva: WHO; 2000.
4. 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.
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
6. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
7. Kim do Y, Kim HJ, Lee CK, et al. Efficacy of adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C infection. *Liver Int* 2007;27:47-53.
8. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-81.
9. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:714-20.
10. Bronowicki JP, Nani A, Barraud H, et al. Is it possible to stop nucleos(t)ide analogue based therapy in chronic hepatitis B?. [Article in French] *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:50-5. [Abstract]