

# KRONİK HEPATİT B'DE LAMİVUDİN DİRENCİ VE LAMİVUDİN DİRENCİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Muharrem Doğan<sup>1</sup>, Dr. Cüneyt Müderrisoğlu<sup>2</sup>, Dr. Muzaffer Fincancı<sup>3</sup>, Dr. Bahadır Ceylan<sup>4</sup>, Dr. Gülhan Eren Özdemir<sup>4</sup>, Dr. Hayri Polat<sup>5</sup>

<sup>1</sup> S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

<sup>2</sup> S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

<sup>3</sup> S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji

<sup>4</sup> S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji

<sup>5</sup> S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

## ÖZET

• **Amaç:** Lamivudin, yaklaşık 10 yıldır kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir nükleozid analogudur. Ancak ilaca karşı direnç gelişimi ve tedavi kesildikten sonra kısa süre içerisinde hastalığın relaps göstermesi, ilacın kullanımında kısıtlamalara yol açmaktadır. Bu çalışmada, Ocak 2003- Aralık 2007 tarihleri arasında Polikliniğimizde takip edilen kronik hepatit B hastalarının dosyaları incelenerek, lamivudin direnç oranı ve direnç gelişimine etkili olabilecek faktörler araştırıldı.

• **Materyal ve Metod:** Çalışmaya, ilk defa lamivudin tedavisi alacak olan bütün kronik hepatit B hastaları dahil edildi. Direnci saptarken; hastaların tedavilerinin 3., 6., 9., 12., 15., 18., 24., 30., 36., 42. ve 48. aylarındaki tedavi yanıtları ile YMDD mutasyon analizleri incelendi.

• **Bulgular:** Genotipik direnç gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Daha önceden bu konuda yapılmış olan çalışmalardan yola çıkılarak, cinsiyet, beden-kitle indeksi, tedavi öncesi serum ALT ve HBV-DNA düzeyleri, tedavi öncesi HBeAg antijen pozitifliği, tedavinin yapıldığı yaş, lamivudinin tek başına kullanımı, lamivudine ile tedavi süresinin uzunluğu, lamivudin ile kombine edilen ilaç, tedavi süresince hastanın alkol ve sigara kullanımı ile ilaca karşı direnç gelişimi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

• **Sonuç:** Çalışmanın sonucunda; lamivudine direnç gelişimi ile tedavi süresi (p: 0,04) ve tedavi öncesi serum HBeAg pozitifliğinin (p: 0,0001) ilişkili olduğu görüldü.

• **Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, lamivudin direnci. Nobel Med 2010; 6(1): 56-60

## LAMIVUDINE RESISTANCE AND THE FACTORS AFFECTING IT IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

### ABSTRACT

• **Objective:** Lamivudine is a nucleoside analogue that has been used approximately for ten years in treatment for chronic hepatitis B. Drug resistance and relapses are the main disadvantages limiting the use of this anti-viral agent.

Aim of this study, to investigate lamivudine resistance ratio and the factors affecting in the resistance in chronic hepatitis B patients treated in our clinic between January 2003 and December 2007.

• **Material and Method:** All the chronic hepatitis B patients who used lamivudine for the first time were included in this study. The treatment responses and YMDD mutation

analysis were studied in the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 36<sup>th</sup>, 42<sup>nd</sup> and 48<sup>th</sup> months of the treatment. Baseline parameters of patients who developed lamivudine resistance were compared with those who did not develop resistance.

• **Results:** We tried to find out whether there was a correlation between; gender, body mass index, ALT and HBV-DNA levels and also HBeAg seropositivity before treatment, age of the patient, combination and monotherapy, duration of the treatment, alcohol abuse and smoking during the treatment and lamivudine resistance.

• **Conclusion:** Our results indicated correlation between lamivudine resistance and duration of the treatment (p=0,04), and also HBeAg seropositivity (p=0,0001).

• **Key Words:** Chronic hepatitis B, lamivudine resistance. Nobel Med 2010; 6(1): 56-60

## GİRİŞ

Kronik hepatit B, bu gün dünyada 400 milyon kişiyi ilgilendiren önemli bir sağlık problemi ve en yaygın enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun üçte biri hepatit B virusu ile karşılaşmıştır ve bunların %5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların yaklaşık dörtte biri, ölümcül karaciğer hastalıkları olan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine ilerlemektedir. Nihayetinde yılda 1 milyon kişi hepatit B virüsü nedeniyle ölmektedir.<sup>1,2</sup>

Lamivudin (beta- L- 2',3'-dideoksy thiacytidine), 1998 yılında kronik hepatit B tedavisinde FDA onayı almış, bugün dünyanın bir çok yerinde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir antiviral nükleozid analogudur. Daha yüksek dozlarda olmak üzere HIV tedavisinde de kullanılmaktadır. İlacın tedavide kullanımını sınırlandıran en önemli olumsuz özelliği, tedavi sırasında tedavi süresi ile doğru orantılı olarak artan ilaç direnci ve tedavi kesildikten sonra 3-6 ay gibi kısa bir süre sonra ortaya çıkan hastalık relapsıdır. Bu yüzden lamivudin ile tedavinin ne kadar sürdürüleceği konusunda fikir birliğine varılamamaktadır.<sup>1,2</sup>

Bundan önce yapılan çeşitli çalışmalarda, lamivudine direnç gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörler arasında hasta yaşı, cinsiyeti, kilosu, tedavi öncesi karaciğerinin histolojisi, serum HBV-DNA, ALT ve kolin esteraz düzeyleri, enfekte eden virusun prekor mutant olup olmayışı ve genotipi, lamivudine eklenen kombinasyon tedavisi olup olmaması ve tipi sayılmış, ancak hepsinin birden etkili olduğunu gösteren veriler bulunamamıştır.

Bu çalışmada, S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'nde takip edilen hastalar alınarak Türkiye'de lamivudin direnci ve direnç gelişimine etki eden faktörler hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmış, ilacın daha başarılı kullanımı için neler yapılabileceği tartışılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ocak 2001- Haziran 2007 tarihleri arasında Kronik Hepatit Polikliniği'nde izlenen kronik hepatit B hastaları üzerinde yapıldı. İlk defa lamivudin tedavisi alan bütün hastalar çalışmaya alındı ve aralıksız olarak lamivudin tedavisi aldıkları süre boyunca çalışma protokolü kapsamında takip edildi. Hastalar hepatit tedavi klavuzlarının önerdiği protokole göre tedavi edildi.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin tedavi başında; yaşı, cinsiyeti, serum ALT ve HBV-DNA düzeyleri, alkol ve sigara alışkanlıkları, Beden Kitle İndeksleri (BKİ), karaciğer biopsisindeki Knodell skoru, HBeAg durumu ve planlanan tedavileri kayıt edildi. Tedavi süreleri boyunca 3., 6., 9.,

12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 36., 42. ve 48. aylardaki serum ALT ve HBV-DNA düzeyleri ile YMDD motif mutasyonları araştırıldı ve dosyalarına kayıt edildi. Tedavi süresi içerisinde serum ALT ve HBV-DNA düzeyi yükselen ve YMDD motif mutasyonu pozitif tespit edilen hastalar lamivudine dirençli olarak kabul edildi.

Serum ALT düzeyleri S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Olympus AU2700 cihazında enzimatik kinetik yöntemle, HBeAg ve anti-HBe düzeyleri S. B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ELISA Laboratuvarı'nda Triturus Mikroeliza cihazında Radim HBeAg ELISA Test System (Radim, Pomezia, Italy) ile analiz edildi. Serum HBV-DNA düzeyleri ve YMDD motif mutasyonları ise İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda analiz edildi.

Kantitatif serum HBV-DNA düzeyleri Cobas Taq Man HBV Test ile, YMDD mutasyonu DNA sekans analizi ile değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanıldı. Mutasyon varlığını etkileyen faktörleri belirlemede logistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada Kronik Hepatit Polikliniği'nde takip edilen ve ilk defa lamivudin tedavisi önerilen hastalar yer aldı. Çalışma sonunda lamivudin tedavisi aralıksız olarak devam eden toplam 200 hastaya ulaşıldı ve verileri analiz edildi. Bu 200 hastanın verileri incelendiğinde toplam 20 hastada direnç geliştiği görüldü.

Bizim çalışmaya başlarken düşündüğümüz direnç gelişimi ile ilgili olabilecek faktörlere göre sınıflandırıldığında, direnç gelişen hastaların ortalama yaşları  $38,55 \pm 13,92$  yıl, ortalama beden-kitle indeksleri  $25 \pm 2,83$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama tedavi öncesi serum ALT düzeyleri  $104,5 \pm 45,51$  IU/mL, ortalama tedavi öncesi histolojik aktivite indeksleri  $7,25 \pm 3,42$  Knodell skoru, ortalama tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyleri  $5117842000 \pm 57296,3$  kopya/mL, ortalama tedavi süreleri  $18,15 \pm 8,29$  ay olarak hesaplandı. Cinsiyetleri; 9 (%45) kadın, 11 (%55) erkek, alkol alışkanlığı 3 (%15) hastada pozitif, 17 (%85) hastada negatif, sigara alışkanlığı 7 (%35) hastada pozitif, 13 (%65) hastada negatif, HBeAg 12 (%60) hastada pozitif, →

**KRONİK HEPATİT B'DE  
LAMİVUDİN DİRENCİ VE  
LAMİVUDİN DİRENCİ  
GELİŞİMİ ÜZERİNE  
ETKİLİ FAKTÖRLER**

Tablo 1: Tedavi süresine göre direnç gelişme sıklığının dağılımı			
Tedavi süresi (ay)	Toplam hasta sayısı	Direnç gelişen hasta sayısı	Direnç gelişen hasta yüzdesi
6	200	1	0,5
9	199	1	0,51
12	198	7	3,5
18	71	4	5,6
24	42	5	12
36	5	2	40

Tablo 2: Direnç gelişmeyen ve gelişen hastaların karşılaştırılması				
Tedavi süresi (ay)	Mutasyon (-)	Mutasyon (+)	t	p
Yaş	42,83±13,06	38,55±13,92	1,38	0,17
Tedavi öncesi BKİ	26,51±4,36	25±2,83	1,51	0,13
Tedavi öncesi serum ALT	126,35±91,43	104,05±45,51	1,07	0,28
Tedavi öncesi HAI	7,93±2,98	7,25±3,42	0,95	0,34
Tedavi öncesi DNA/10000 (kopya/mL)	27606,66±54019,24	51178,42±57296,3	-1,84	0,07
Tedavi süresi (ay)	15,3±5,35	18,15±8,29	-2,12	<b>0,04</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, BKİ: Beden-kitle indeksi, HAI: Histolojik aktivite indeksi

8 (%40) hastada negatif ve kombinasyon tedavisi; 5 (%25) hastada kullanılmamış, 15 (%75) hastada kullanılmış idi. Direnç gelişen hastalar bu özelliklere göre tüm hasta grubuna oranlandı ve istatistik olarak değerlendirildi.

Tedavi süresi arttıkça direnç gelişme sıklığının arttığı görüldü. Diğer faktörlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde 6. ayda %0,5 olarak hesaplanan mutasyon oranı, zamanla artarak 36. ayda %40'a ulaşmıştı (Tablo 1).

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 oluşturan bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Tedavi süresi ile direnç gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı görülen bir ilişki tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 2). Çalışmamızda toplam 139 erkek, 61 kadın hasta yer almıştır. Cinsiyete göre direnç gelişme sıklığı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların 151 tanesi HBeAg negatif, 49 tanesi HBeAg pozitif. Çalışma sonunda tedavi süresinden bağımsız olarak olarak HBeAg pozitif olan hastalardaki direnç gelişimi oranı %24,4 olarak görüldü (Tablo 4). Çalışmamızdaki hastaların %76'sı kombinasyon tedavisi almış, bunların da tedavi süresinden bağımsız olarak %9,8'inde mutasyon saptanmıştır. Kombinasyon alıp almama ve kombinasyon tipine göre direnç gelişiminin dağılımı Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Direnç gelişmesi ile hastaların cinsiyeti, alkol alışkanlığı, sigara alışkanlığı ve tedavi tipi arasında istatistiksel anlamlı sayılabilecek bir ilişki tespit edilememiştir. HBeAg pozitifliği ile direnç gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 7).

Veriler lojistik regresyon yöntemi ile analiz edildiğinde, direnç gelişimi ile ilişkisi olabilecek faktörlerin bir arada bulunması halinde direnç gelişimi ile en kuvvetli ilişkisi olan faktörün HBeAg pozitifliği olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi başlangıcında toplam 49 hasta HBeAg pozitif, 151 hasta HBeAg negatif. 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 görüldü. Buna karşılık HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 12. ayında direnç oranı %6,2, 24. ayında %28,5 ve 36. ayında %50 olarak hesaplandı. Şekil 1'de tedavi süresine göre HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda direnç gelişiminin dağılım grafiği gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Lamivudin, kronik hepatit B tedavisinde 1998 yılında FDA onayı almış olan bir nükleozid analogudur. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan diğer antiviral ajanlara göre tek dezavantajı, lamivudin tedavisi sırasında daha çok görülen ilaç direncidir. Lamivudin tedavisine olumlu yanıt oranı HBeAg pozitif ve negatif hastalarda birbirine benzerdir. Ancak, tedavi kesildikten sonra hastalığın relaps oranı HBeAg negatif bireylerde daha fazladır. Lamivudin tedavisine cevabın nasıl olacağını en önemli ön belirleyicisinin, tedavi öncesi serum ALT düzeyi olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Tedavi sırasında direnç gelişimine neden olan en önemli olay, HBV polimerazının primer katalitik bölgesi olan revers transkriptazın C domaininin 204. kodonunda bulunan metionin aminoasitinin yerine, bir mutasyon sonucu başka bir aminoasit geçmesinden dolayı, enzimin lamivudini DNA yapısına karıştıramaz hale gelmesidir.<sup>4-6</sup>

Lamivudin direnci gelişmesinden sonra meydana gelen "viral, kimyasal ve histolojik breakthrough" tedavi sırasında istenmeyen olaylara yol açmakta, hastalığın kliniğinin tedavi öncesi döneme geri dönmesine hatta daha da kötüleşmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı direnç gelişiminin erken saptanması için hastalar tedavi altında iken yakından izlenmektedir.<sup>7-9</sup>

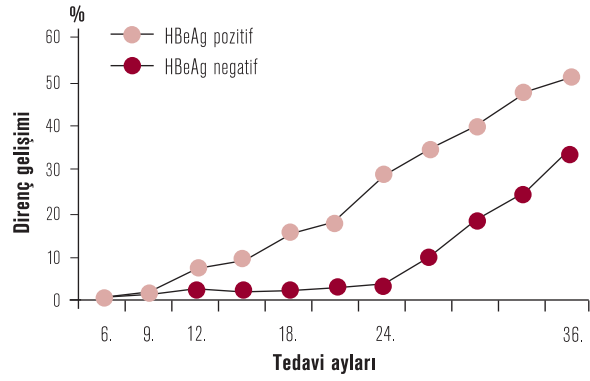
Literatürde lamivudin direnç gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörler HBV genotipi, HBeAg pozitifliği, tedavi öncesi serum ALT ve HBV-DNA düzeyi, tedavi öncesi karaciğerin patolojik durumu, tedavi olacak hastanın

yaşı, cinsiyeti ve beden-kitle indeksi olarak rapor edilmiştir.<sup>5, 10, 11</sup> Lamivudinin başka antiviral ilaçlar ile kombine edilerek verilmesi ile direnç gelişiminin azaldığı ilişkilendirilen çalışmalar da bildirilmiştir.<sup>12, 13</sup>

Y. H. Paik ve arkadaşları, lamivudin tedavisi alan hastalarda YIDD motifindeki mutasyonların, YVDD motifindeki mutasyonlardan daha erken geliştiğini göstermişlerdir.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da 6. ve 9. ayda meydana gelen mutasyonların YIDD motifine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, tespit ettiğimiz mutasyonların %50'si YVDD motifinde, %35'i YIDD motifinde, %15'i ise karışık şekillerde idi. Benzer şekilde Si Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, direnç gelişiminde daha fazla sıklıkta meydana gelen mutasyonun YVDD motifine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Fumitaka Suzuki ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada YMDD motif mutasyonu gelişimi ile tedavi süresinin direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre 1. yılın sonunda %12,5 olarak tespit edilen YMDD motif mutasyon sıklığı, 3. yılın sonunda %43, 5. yılın sonunda %63'e ulaşmıştır. HBeAg negatif hastalardaki direnç sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HBeAg negatif bireylerde mutasyon sıklığı daha az tespit edilmiş, 1. yıl sonunda %3,5 olarak hesaplanan genel popülasyon lamivudin direnci oranı 3. yıl sonunda %40'a ulaşmıştır. 3. yıl sonundaki direnç oranı HBeAg pozitif grupta %50, HBeAg negatif grupta %33,3 olarak bulunmuştur (Tablo 1 ve Şekil).

Mariko Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı lamivudin direnci ile ilişkili olabilecek faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada yaş, cinsiyet, HBV genotipi, HBeAg durumu, tedavi öncesi karaciğer histolojisi, serum kolinesteraz, ALT ve HBV-DNA düzeylerinin multivariyete analizinde yalnızca HBeAg pozitifliği ve HBV genotipinin mutasyon gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etken olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda da multivariyete lojistik regresyon analizinde HBeAg pozitifliğinin lamivudin direnci gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etkileyici faktör olduğu görülmüştür. Man-Fung Yuen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, YMDD motif mutasyon oluşumu ile tedavi öncesi serum ALT ve HBV-DNA düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tedavi öncesi serum HBV-DNA düzey yüksekliğinin direnç gelişim sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>11</sup> George V. Papatheodoridis ve arkadaşları HBeAg negatif hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeylerinin lamivudin direnci gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda mutasyon gelişen bireylerde tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyleri ortalamasının, mutasyon gelişmeyen bireylerin tedavi öncesi serum HBV-DNA düzeyleri ortalamasından daha



Şekil. Tedavi süresine göre HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalar arasında kümülatif direnç gelişme oranı grafiği

	Toplam hasta sayısı	Direnç gelişen hasta sayısı	Direnç gelişen hasta yüzdesi (%)
Erkek	139	11	7,9
Kadın	61	9	14,7
Toplam	200	20	10

	Toplam hasta sayısı	Direnç gelişen hasta sayısı	Direnç gelişen hasta yüzdesi (%)
HBeAg (+)	49	12	24,4
HBeAg (-)	151	8	5,2
Toplam	200	20	10

	Toplam hasta sayısı	Direnç gelişen hasta sayısı	Direnç gelişen hasta yüzdesi (%)
Kombinasyon tedavisi alan	152	15	9,8
Kombinasyon tedavisi almayan	48	5	10,4
Toplam	200	20	10

Kombinasyon tipi	Toplam hasta sayısı	Direnç gelişen hasta sayısı	Direnç gelişen hasta yüzdesi (%)
Pegile interferon	19	0	0
12 ay standart İFN	58	3	5,1
6 ay standart İFN	74	12	16,2

yüksek olduğu görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir. (p=0,07) (Tablo 2). Bunun sebebi, çalışma grubumuzdaki hastaların daha çok HBeAg negatif hastalardan oluşması ve HBeAg negatif hastalarda tedavi başı viral yükün az olması olabilir. HBeAg pozitif bireylerde tedavi başlangıcında serum HBV-DNA düzeyi daha yüksektir.<sup>18</sup> Bu yüksekliğin, HBeAg pozitif hastalarda direnç gelişme oranının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmesi mümkün →

**KRONİK HEPATİT B'DE  
LAMİVUDİN DİRENCİ VE  
LAMİVUDİN DİRENCİ  
GELİŞİMİ ÜZERİNE  
ETKİLİ FAKTÖRLER**

Tablo 7: Direnç gelişmeyen ve gelişen hastaların karşılaştırılması						
		Mutasyon (-)		Mutasyon (+)		
Cinsiyet	Kadın	60	%33,3	9	%45,0	$\chi^2$ : 1,08
	Erkek	120	%66,7	11	%55,0	$p=0,298$
Alkol alışkanlığı	Yok	170	%94,4	17	%85,0	$\chi^2$ : 2,64
	Var	10	%5,6	3	%15,0	$p=0,104$
Sigara alışkanlığı	Yok	116	%64,4	13	%65,0	$\chi^2$ : 0,002
	Var	64	%35,6	7	%35,0	$p=0,961$
HBeAg	Negatif	143	%79,4	8	%40,0	$\chi^2$ : 15,1
	Pozitif	37	%20,6	12	%60,0	$p=0,0001$
Kombinasyon tedavisi	Yok	44	%24,4	5	%25,0	$\chi^2$ : 0,003
	Var	136	%75,6	15	%75,0	$p=0,956$
Kombinasyonun tipi	6 ay standart İFN	62	%34,4	12	%60,0	
	12 ay standart İFN	55	%30,6	3	%15,0	$\chi^2$ : 6,79
	Pegile interferon	19	%10,6		%0,0	$p=0,079$

İFN: Interferon

görülmektedir. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastaların lamivudine tedavisine interferon eklendiği zaman direnç gelişme oranında azalma olduğu iki çalışmada gösterilmiştir.<sup>17, 18</sup> Bizim çalışmamızda lamivudine tedavisine interferon eklenmesinin, direnç gelişimini istatistiksel anlamlı olarak azalttığı görülmemiştir (Tablo 7).

tistiksel anlamlı olarak azalttığı görülmemiştir (Tablo 7).

Harry L. A. Janssen ve arkadaşları HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının lamivudine tedavisine pegile interferon alfa-2b eklenmesinin daha güçlü bir tedavi sağladığını<sup>19</sup>, Henry Lik-Yuen Chan ve arkadaşları da kronik hepatit B tedavisinde lamivudine tedavisine pegile interferon alfa-2b eklenmesinin mutasyon gelişimini azalttığını göstermişlerdir.<sup>20</sup> Pegile interferon ile tedavi edilen hastalarda viral replikasyonun azalması, bu sonucu doğurmaktadır. Bizim çalışmamızda lamivudine tedavisine pegile interferon eklenen hastalarda lamivudine direnci görülmemiş, ancak multivariyete analizde bunun direnç gelişimini azaltıcı bir faktör olduğu istatistiksel anlamlı bulunamamıştır. Daha fazla hasta içeren gruplarla çalışma yapılması, bu sonucu değiştirebilir.

## SONUÇ

Bu çalışmada lamivudine direncinin HbeAg pozitif hastalarda daha sık görüldüğü ve tedavi süresinin uzaması ile direnç gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir.

<b>i</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN: Dr. Muharrem Doğan</b> Midyat Devlet Hastanesi, Dahiliye Polikliniği, Mardin <b>drmdogan60@hotmail.com</b>
<b>✓</b>	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 22 / 03 / 2008 • KABUL TARİHİ: 05 / 04 / 2009</b>

## KAYNAKLAR

- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94
- Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and Characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Hepatology 1998; 27: 1670-1677.
- Min AD, Dienstag JL. Oral antivirals for chronic hepatitis B. Clin Liver Dis 2007; 11: 851-868.
- Sönmez E. Antiviral direnç monitorizasyonu ve klinik yararı. Klimik Dergisi 2001; 14: 66-70.
- Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. Clin Liver Dis 2007; 11: 869-892
- Jardi R, Buti M, Rodriguez-Frias F, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus polymerase gene variants. J Virol Methods 1999; 83: 181-187.
- Pallier C, Castéra L, Soulier A, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. J Virol 2006; 80: 643-653.
- Chang UI, Lee YC, Wie SH, et al. Evolution of viral load and changes of polymerase and precore/core promoter sequences in lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir therapy. J Med Virol 2007; 79: 902-910.
- Liu K, Hou W, Zumbika E, Ni Q. Clinical features of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation after lamivudine therapy. J Zhejiang Univ SCIENCE B 2005; 6: 1182-1187.
- Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. J Med Virol 2006; 78: 1276-1283.
- Yuen MF, Yuan HJ, Sablon E, et al. Long-term follow-up study of Chinese patients with YMDD mutations: significance of hepatitis B virus genotypes and characteristics of biochemical flares. J Clin Microbiol 2004; 42: 3932-3936.
- Yurdaydın C, Bozkaya H, Çetinkaya H, et al. Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment of HBeAg (-) chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2005; 12: 262-268.
- Niro GA, Santantonio T, Fontana R, et al. Re-treatment of patients with anti-HBe-positive chronic hepatitis B who relapsed after an initial course of lamivudine. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 933-940.
- Paik YH, Chung HY, Ryu WS, et al. Emergence of YMDD motif mutant of hepatitis B virus during short-term lamivudine therapy in South Korea. J Hepatol 2001; 35: 92-98
- Si Ahmed N, Tavan D, Pichoud C, Berby F et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 32: 1078-1088.
- Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N et al. Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. J Hepatol 2002; 37: 824-830.
- Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. Hepatology 2002; 36: 219-226.
- Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Infect Dis Clin N Am 2006; 20: 47-61.
- Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365: 123-129.
- Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS ve ark. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. Ann Intern Med 2005; 142: 240-250.