

LAMİVUDİNE CEVAPLI HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B HASTALARININ UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI

Dr. Bahadır Ceylan,¹ Dr. Muzaffer Fincancı,¹ Dr. Cüneyt Müderrisoğlu,² Dr. Ferda Soysal,¹ Dr. Gülhan Eren¹

¹ SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

² SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul

ÖZET

Amaç: HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarının lamivudin tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks oranlarını ve nükse etki eden değişkenleri incelemek.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışmada değişik sürelerle uygulanmış lamivudin tedavisine virolojik ve biyokimyasal yanıt alınmış HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları değerlendirildi. Olguların bazal demografik özellikleri, karaciğer biyopsi bulguları, önceki tedavi öyküleri, tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası serum HBV DNA ve alanin aminotransferaz seviyeleri ve lamivudin kullanım süreleri kaydedildi. Çalışmanın primer sonlanım noktaları virolojik veya biyokimyasal nüks gelişimiydi.

Bulgular: Çalışmaya 39 hasta alındı (23 erkek ve 16 kadın). Olgularda virolojik nüks kümülatif olasılıkları

3., 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla %61,6, %75,6, %79,1, %79,1 ve %89,6; biyokimyasal nüks kümülatif olasılıkları ise sırasıyla %43,6, %48, %59,5, %59,5 ve %75,7 idi.

Önceden lamivudin ve interferon kombine tedavisi kullanan olgular naiv olgulara göre daha kısa sürede virolojik nüks gösteriyorlardı (sırasıyla 6,67 ve 34,5 ay, $p = 0,017$). Biyokimyasal nüksü belirleyen bağımsız değişken yoktu.

Sonuçlar: HBeAg negatif kronik Hepatit B enfeksiyonunda lamivudin tedavisi sonrası uzun süreli remisyon oranı azdır ve önceden lamivudin kullanımı varlığı virolojik nüks oranlarını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Lamivudin, HBV, uzun süreli takip Nobel Med 2011; 7(3): 60-65

LONG-TERM OUTCOME OF LAMIVUDINE RESPONDER HBeAg NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

ABSTRACT

Objective: To investigate virological and biochemical relapse rates of HBeAg negative chronic hepatitis B patients after lamivudine therapy, and to evaluate variables associated with relapse.

Material and Method: In this retrospective study, HBeAg negative chronic hepatitis B patients who responded virologically and biochemically to lamivudine therapy lasting for different periods were evaluated. Information regarding baseline demographics, liver biopsy findings, history of prior treatments, serum HBV DNA and alanine aminotransferase levels before, during and after therapy, and duration of lamivudine treatment were collected from the patients records. The primary end points of the study

were virological or biochemical relapse rate.

Results: Thirtynine patients were included in the study (23 male and 16 female). Third, 6th, 12th, 24th and 36th months after treatment, the cumulative probabilities were 61.6%, 75.6%, 79.1%, 79.1% and 89.6% for virological relapse, and 43.6%, 48%, 59.5%, 59.5% and 75.7% for biochemical relapse. Patients who had previous lamivudine therapy experienced shorter periods of virological relapse than naive patients (6.67 and 16.34 months, respectively, $p = 0.04$). No independent variables could be determined to influence biochemical relapse.

Conclusions: In chronic HBeAg-negative HBV infection, long-lasting remission after treatment with lamivudine is low, and prior usage of lamivudine increases virological relapse rates.

Key Words: Lamivudine, HBV, long term outcome Nobel Med 2011; 7(3): 60-65

GİRİŞ

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu Asya ve Akdeniz'e komşu Avrupa ülkelerinde yaygın görülür ve interferon tedavisinin sonuçları yüksek relaps oranlarıyla umut kırıcıdır. Lamivudin HBV replikasyonunu inhibe eden ve oldukça az yan etkiye sahip olan bir nükleozid analogudur. Literatürde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle lamivudin kullanan olguların uzun dönem takip sonuçlarına ilişkin çalışmaların çoğunluğu HBeAg pozitif olgularda yapılmıştır.¹⁻⁷

HBeAg negatif olguların lamivudin tedavisi sonrası uzun süreli takibine ve nükse etki eden faktörlere ilişkin çalışmalar hem sayı olarak kısıtlı hem de az sayıda olguyu değerlendiren çalışmalardır.⁴⁻⁷

Bu çalışmanın amacı Türkiye'de lamivudin tedavisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen olgularımızın uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirmek ve virolojik ve biyokimyasal nükse etki eden değişkenleri incelemektir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya alınma kriterleri

Bu çalışmada Ocak 2001 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Kronik Hepatit Polikliniğinde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tek başına lamivudin tedavisi almış ve tedavi sonunda virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiş HBeAg negatif olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Daha önceden kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle herhangi bir tedavi almamış olgular ve tek başına veya lamivudinle kombine olarak interferon tedavisi alan olgular çalışmaya dahil edildi. En az altı aydır hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği olan olgular kronik HBV enfeksiyonu olarak kabul edildi. Bu olgulardan HBV DNA pozitifliği ile birlikte serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi son altı ayda normalin üst sınırı 1,5 kat veya daha fazla geçen olgulara 100 mg/gün dozunda lamivudin tedavisi verilmişti.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

-Aktif hepatit C virus enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, veya hepatit D virus enfeksiyonu
-İntravenöz uyuşturucu kullanımı
-Malignite
-Gebelik
-Karaciğer transplantasyonu
-Otoimmün hepatit
-Hemakromatoz
-Lamivudin tedavisi öncesi lamivudin, adefovir veya entekavir gibi antivirallerden birini tek başına kullanan olgular

Toplam olgu sayısı (n)		39
Cinsiyet	Erkek (n, %)	23 (59)
	Kadın (n, %)	16 (41)
Alkol kullanımı varlığı	Yok (n, %)	32 (82,1)
	Var (n, %)	7 (17,9)
Yaş (yıl)*		43 (25-66)
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (IU/L)*		97 (48-212)
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)*		555,5 (0,27-258573)
Histopatolojik aktivite indeksi*		10 (2-14)
Fibroz skoru*		1 (0-4)
Fibroz skoru	0, 1, 2 (n, %)	18 (66,7)
	3, 4 (n, %)	9 (33,3)
Önceki interferon tedavisi	Yok (n, %)	36 (92,3)
	Var (n, %)	3 (7,7)
Önceki interferon + lamivudin tedavisi	Yok (n, %)	21 (53,8)
	Var (n, %)	18 (46,2)
Vücut-kitle indeksi*		26,81 (19,4-36,6)

* Ortanca (alt ve üst sınır)

-HBV DNA düzeyi lamivudin tedavisi süresince en az üç ayda bir ve lamivudin tedavisi sonrası ilk altı ay boyunca üç ayda bir ve sonra altı ayda bir ölçülmeyen olgular

-Serum ALT düzeyi lamivudin tedavisi süresince ve tedavi sonrası üç ayda bir ölçülmeyen olgular

Değerlendirmeye alınan değişkenler

Dosya bilgileri incelenerek olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı, karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru, daha önceden interferon veya interferon lamivudin kombine tedavisi kullanıp kullanmadığı, lamivudin tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında serum HBV DNA ve ALT düzeyleri ve lamivudin kullanım süreleri kaydedildi. Bu bilgiler kullanılarak lamivudin tedavisi sırasında virolojik ve biyokimyasal yanıt oluşma süreleri ve lamivudin tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks gelişme süreleri bulundu.

Lamivudine virolojik ve biyokimyasal yanıtın tanımlanması

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

Lamivudin tedavisi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüksün tanımlanması

Lamivudin tedavisi sonrası virolojik nüks HBV DNA'nın tekrar pozitifleşmesi ve biyokimyasal nüks ise serum ALT düzeylerinin normal üst sınırın 1,5 katını geçmesi olarak tanımlandı.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi. Bu skorlama →

**LAMİVUDİNE CEVAPLI
HBeAg NEGATİF
KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ UZUN
SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI**

Tablo 2: Olguların lamivudin tedavisine ilişkin bazı verileri		
Lamivudin kullanım süresi (ay)	12 (6-24)	
Virolojik cevap sonrası lamivudin kullanım süresi (ay)	9 (3-21)	
Biyokimyasal yanıt süresi (ay)	3 (3-9)	
Virolojik yanıt süresi (ay)	3 (3-21)	
Biyokimyasal nüks süresi (ay)	3 (3-56)	
Virolojik nüks süresi (ay)	3 (3-50)	
Virolojik nüks	Yok (n, %)	8 (20,5)
	Var (n, %)	31 (79,5)
Biyokimyasal nüks	Yok (n, %)	17 (43,6)
	Var (n, %)	22 (56,4)

Tablo 3: Lamivudin tedavisi sonrası virolojik nüksü belirleyen değişkenlerin incelendiği tek yönlü analiz sonuçları				
	Tek yönlü Cox analizi			Log rang testi
	Odds	Güven aralığı	p	p
Yaş	1,021	0,990-1,054	0,185	-
Cinsiyet	1,148	0,549-2,4	0,714	0,593
Alkol kullanımı	0,736	0,256-2,115	0,569	0,397
Histopatolojik aktivite indeksi	1,021	0,916-1,139	0,709	-
Fibroz skoru	1,068	0,744-1,532	0,721	-
Evre 3, 4 fibroz varlığı	1,141	0,478-2,723	0,767	0,659
Tedavi öncesi serum ALT değeri	0,999	0,992-1,006	0,834	-
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi	1	1-1	0,911	-
Lamivudin kullanım süresi	0,933	0,842-1,034	0,189	-
Virolojik yanıt süresi	1,019	0,917-1,131	0,730	-
Virolojik cevap sonrası lamivudin kullanım süresi	0,909	0,817-1,011	0,08	-
Önceden interferon kullanımı varlığı	0,256	0,034-1,908	0,184	0,0613
Önceden interferon + lamivudin kullanımı varlığı	1,671	0,808-3,454	0,166	0,04
Vücut-kitle indeksi	1,068	0,979-1,165	0,137	-

sisteminde histolojik aktivite indeksi (HAI) sıfır ile 16 arasında ve fibroz evresi de sıfır ile 4 arasında derecelendirilmişti.

HBV DNA ve lamivudine genotipik direnç ölçümü

Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 11 olguda hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene Corp., USA, saptama aralığı 142.000-1.700.000.000 kopya/ml) ve 20 olguda 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 IU/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, Qiagen DNA izolasyon kiti, Almanya, saptama sınırı 20 IU/ml) yöntemleriyle ölçülmüştü. Hibridizasyon yöntemi (hybrid capture 2, Digene Corp.) 11 olguda ve sadece lamivudin tedavisi öncesi kullanılmış olup, olguların tedavi sırasındaki ve tedavi sonu takiplerindeki HBV DNA düzeyleri bDNA sinyal güçlendirme ve RT-PCR (real time polymerase chain reaction) yöntemleriyle ölçülmüştü. Tedavi öncesi lamivudine ge-

notipik direnç ölçmek için InnoLipa HBV DR revers hibridizasyon II v2 (Bayer diagnostics, USA) yöntemi kullanılmıştı.

Vücut-kitle indeksinin hesaplanması

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

Lamivudinle tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilen ve tedavisi kesilen olguların tedavi sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks kümülatif olasılıkları hesaplandı. Virolojik ve biyokimyasal nüks etki eden değişkenler incelendi.

İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait yaş, VKİ, Knodell skoru ve fibroz skoru, serum ALT düzeyi, serum DNA düzeyi, lamivudin kullanım süresi, virolojik yanıt sonrası lamivudin kullanım süresi, lamivudine virolojik ve biyokimyasal yanıt alınma süreleri ve lamivudin sonrası virolojik ve biyokimyasal nüks oluşum süreleri ortanca, alt ve üst sınırlar verilerek ifade edildi. Cinsiyet, alkol kullanımı varlığı, önceden interferon kullanımı durumu, önceden interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi kullanım durumu, karaciğer fibroz skorunun 0, 1, 2 veya 3, 4 olması, virolojik ve biyokimyasal nüks durumları ise olgu sayıları ve yüzde değer olarak verildi. Çalışmamızın sonlanma noktaları lamivudin tedavisi sonrası virolojik nüks ve biyokimyasal nüks oluşmasıydı. Takip süresi olarak lamivudin tedavinin bittiği andan itibaren nüks gelişen olgularda virolojik ve biyokimyasal nüks süresi ve nüks gelişmeyen olgularda takip süresi veya 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 olasılık eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda log rank testi), virolojik ve biyokimyasal nüks etki eden değişkenlerin incelenmesinde ise tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yöntemi kullanıldı. Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı. p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 23'ü (%59) erkek ve 16'sı kadın (%41) toplam 39 olgu alındı. Ortalama yaş 43 (alt ve üst sınırlar sırasıyla 25 ve 66) idi. Lamivudin tedavisi öncesi olgulardan 3'ü (%7,7) interferon tedavisi, 18'i (%46,2) interferon ve lamivudin kombine tedavisi almıştı. Önceden interferon ve lamivudin kombinasyon tedavisi alan olguların hiçbirinde lamivudin tedavisi →

öncesi lamivudine direnç bulunmadığı görüldü. Olguların tedavi öncesi parametrelerine ilişkin veriler Tablo 1' de özetlendi.

Olgulara ortalama 12 ay (alt sınır ve üst sınır sırasıyla 6 ve 24 ay) lamivudin tedavisi verildi. Lamivudin tedavisine virolojik yanıt süresi ortalama 3 ay (alt ve üst sınır sırasıyla 3 ve 21 ay) ve biyokimyasal yanıt süresi ortalama 3 aydı (alt ve üst sınır sırasıyla 3 ve 9 ay). Virolojik yanıt sonrası ortalama lamivudin kullanma süresi ortalama 9 aydı (alt ve üst sınırlar sırasıyla 3-21 ay). Ortalama virolojik nüks süresi 3 ay (alt ve üst sınır sırasıyla 3 ve 50 ay) ve ortalama biyokimyasal nüks süresi 3 aydı (alt ve üst sınırlar sırasıyla 3 ve 56 ay). Olguların lamivudin tedavisiyle ilgili verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

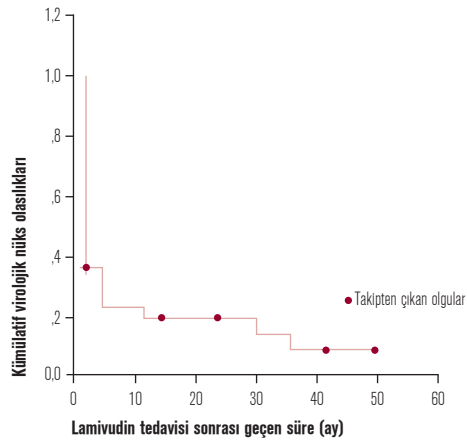
Olguların kümülatif virolojik nüks olasılıkları 3., 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla %61,6, %75,6, %79,1, %79,1 ve %89,6; kümülatif biyokimyasal nüks olasılıkları ise %43,6, %48, %59,5, %59,5 ve %75,7 bulundu. Biyokimyasal nükslerin hepsinin virolojik nüks görülen olgularda meydana geldiği görüldü. Bu bulgular Şekil 1 ve Şekil 2' de özetlendi. Sadece naiv olgular gözönüne alındığında kümülatif virolojik nüks olasılıkları 3., 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla %47,7, %70,1, %70,1, %70,1 ve %80,1 bulundu.

Tek yönlü analizde önceden interferon ve lamivudin kullanımı olan olgularda virolojik nüks süresinin daha kısa olduğu görüldü (ortalama nüks süresi sırasıyla 6,67±2,07 ve 16,34±4,88, p=0,04). İncelenen diğer parametrelerin virolojik nüks gelişimine etkisi olmadığı bulundu (Tablo 3 ve 4, Şekil 3).

Tek yönlü analizde önceden interferon ve lamivudin kullanma durumu, yaş ve cinsiyetin biyokimyasal nüks gelişimi üzerine etkili olduğu görüldü (Tablo 5 ve 6). Cinsiyet, yaş ve önceden interferon ve lamivudin alma durumunun modele alındığı çok değişkenli analiz sonucunda bu değişkenlerin biyokimyasal nüks etki eden bağımsız değişkenler olmadığı sonucuna ulaşıldı (Tablo 7).

TARTIŞMA

Çalışmamızda virolojik nüks kümülatif olasılığı tedavi sonrası 12. ayda %79,1 ve 36. ayda %89,6 olup oldukça yüksektir. Bu sonuç lamivudin tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt oranlarının düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu bulguyla uyumlu olarak HBeAg negatif 139 olgudan 1/3'üne placebo ve 2/3'üne lamivudin verilen bir çalışmada tedavi sonu 6. ayda lamivudin grubunun %10' unda ve placebo grubunun %2'sinde HBV DNA negatifliği olduğu ve iki grubun bu açıdan istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.⁸



Şekil 1. Olguların kümülatif virolojik nüks olasılıklarını gösteren Kaplan Meier eğrisi

Tablo 4: Lamivudin tedavisi sonrası virolojik nüks olan ve olmayan olgu gruplarının verileri			
		Nükslü olgular (n=31)	Nüksü olmayan olgular (n=8)
Cinsiyet	Erkek (n, %)	18 (58,1)	5 (62,5)
	Kadın (n, %)	13 (41,9)	3 (37,5)
Alkol kullanımı varlığı	Yok (n, %)	27 (87,1)	5 (62,5)
	Var (n, %)	4 (12,9)	3 (37,5)
Yaş (yıl)*		43 (29-66)	42 (26-59)
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (IU/L)*		96 (48-212)	102,8 (62-117)
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x10 ³ IU/ml)*		570 (0,27-258573)	109 (9,62-1310)
Histopatolojik aktivite indeksi*		10 (2-14)	6 (3-13)
Fibroz skoru*		1 (0-4)	1 (0-3)
Fibroz skoru	0, 1, 2 (n, %)	15 (65,2)	3 (75)
	3, 4 (n, %)	8 (34,8)	1 (25)
Önceki interferon tedavisi	Yok (n, %)	30 (96,8)	6 (75)
	Var (n, %)	1 (3,2)	2 (25)
Önceki interferon + lamivudin tedavisi	Yok (n, %)	14 (45,2)	7 (87,5)
	Var (n, %)	17 (54,8)	1 (12,5)
Lamivudin kullanım süresi (ay)		12 (6-24)	12 (12-24)
Virolojik cevap sonrası lamivudin kullanım süresi (ay)		9 (3-18)	9 (6-21)
Biyokimyasal yanıt ayı		3 (3-9)	3 (3-6)
Virolojik yanıt ayı		3 (3-21)	3 (3-6)
Biyokimyasal nüks	Yok (n, %)	9 (29)	8 (100)
	Var (n, %)	22 (71)	0 (0)
Vücut-kitle indeksi*		27,01 (21,45-36,16)	23,66 (19,4-26,73)

* Ortanca (alt ve üst sınır)

Çalışmamızda virolojik nüks kümülatif olasılıkları 6. ayda %75,6, 12. ayda %79,1 ve 36. ayda %89,6 bulunmuş olup literatürdeki benzer çalışmalardan yüksektir. Literatürde lamivudin tedavisine yanıtı 37 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada olgularda 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. Hastaların tedavi öncesi parametrelerinin ve HBV DNA negatifleşmesi sonrası lamivudin kullanım süresinin klinik relapsa etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır.⁴ Çalışmamızda yüksek nüks oranlarının bu çalışmadan farklı olarak önceden lamivudin ve interferon kombinasyon tedavisi alan →

**LAMİVUDİNE CEVAPLI
HBeAg NEGATİF
KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ UZUN
SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI**

Tablo 5: Lamivudin tedavisi sonrası biyokimyasal nüksü belirleyen değişkenlerin incelendiği tek yönlü analiz sonuçları

	Tek yönlü Cox analizi			Log rang testi
	Odds	Güven aralığı	p	p
Yaş	1,051	1,009-1,094	0,016	-
Cinsiyet	2,191	0,828-5,795	0,114	0,045
Alkol kullanımı	1,204	0,402-3,606	0,741	0,676
Histopatolojik aktivite indeksi	1,120	0,964-1,302	0,139	-
Fibroz skoru	1,155	0,820-1,920	0,295	-
Evre 3, 4 fibroz varlığı	1,325	0,512-3,427	0,562	0,454
Tedavi öncesi serum ALT değeri	1,001	0,993-1,01	0,733	-
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi	1	1-1	0,670	-
Lamivudin kullanım süresi	0,988	0,890-1,096	0,816	-
Virolojik yanıt süresi	1,061	0,962-1,170	0,235	-
Virolojik cevap sonrası lamivudin kullanım süresi	0,925	0,818-1,046	0,211	-
Önceden interferon kullanımı varlığı	0,351	0,05-2,891	0,351	0,264
Önceden interferon + lamivudin kullanımı varlığı	2,582	1,033-6,453	0,042	0,009
Vücut-kitle indeksi	1,048	0,945-1,161	0,375	-

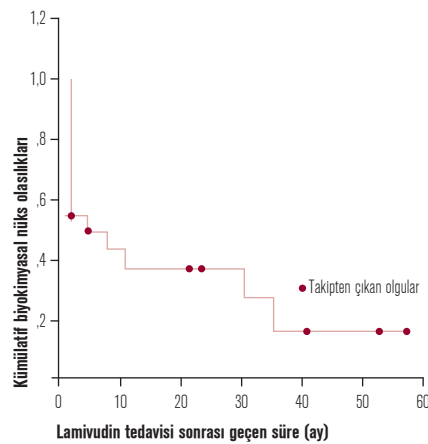
Tablo 6: Lamivudin sonrası biyokimyasal nüks gelişen ve gelişmeyen olguların verileri

		Nüksü olgular (n=22)	Nüksü olmayan olgular (n=17)
Cinsiyet	Erkek (n, %)	15 (68,2)	8 (47,1)
	Kadın (n, %)	7 (31,8)	9 (52,9)
Alkol kullanımı varlığı	Yok (n, %)	18 (81,8)	14 (82,4)
	Var (n, %)	4 (18,2)	3 (17,6)
Yaş (yıl)*		55 (37-66)	39 (26-59)
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (IU/L)*		102,5 (48-212)	89 (52-130)
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x 10 ³ IU/ml)*		1446 (3,24-258573)	325,5 (0,27-11448,35)
Histopatolojik aktivite indeksi*		10,5 (5-14)	5,5 (2-13)
Fibroz skoru*		1 (0-4)	1 (0-3)
Fibroz skoru	0, 1, 2 (n, %)	12 (63,2)	6 (75)
	3, 4 (n, %)	7 (36,8)	2 (25)
Önceki interferon tedavisi	Yok (n, %)	21 (95,5)	15 (88,2)
	Var (n, %)	1 (4,5)	2 (11,8)
Önceki interferon + lamivudin tedavisi	Yok (n, %)	8 (36,4)	13 (76,5)
	Var (n, %)	14 (63,6)	4 (23,5)
Lamivudin kullanım süresi (ay)		12 (12-24)	12 (6-24)
Virolojik cevap sonrası lamivudin kullanım süresi (ay)		9 (3-18)	9 (3-21)
Biyokimyasal yanıt ayı		3 (3-9)	3 (3-6)
Virolojik yanıt ayı		3 (3-21)	3 (3-6)
Virolojik nüks	Yok (n, %)	0 (0)	8 (47,1)
	Var (n, %)	22 (100)	9 (52,9)
Vücut-kitle indeksi*		27,01 (22,46-32,53)	25,08 (19,4-36,16)

* Ortanca (alt ve üst sınır)

Tablo 7: Lamivudin tedavisi sonrası biyokimyasal nüksü belirleyen değişkenleri inceleyen çok değişkenli analiz sonuçları

	Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Önceden lamivudin ve interferon kombinasyonu alıp almama durumu	1,722	0,628-4,721	0,291
Yaş	1,033	0,989-1,079	0,144
Cinsiyet	1,689	0,623-4,579	0,303



Şekil 2. Olguların kümülatif biyokimyasal nüks olasılıklarını gösteren Kaplan Meier eğrisi

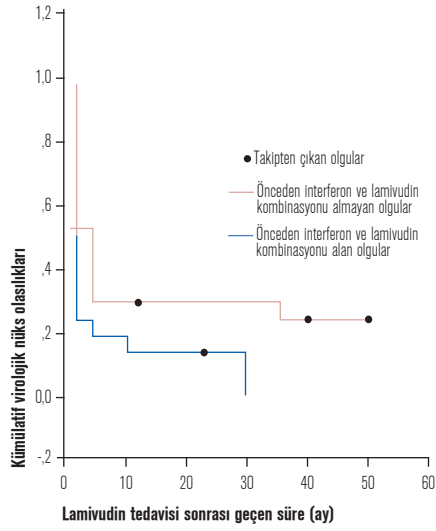
olgularında çalışmaya alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda daha önceden lamivudin ve interferon kombinasyonu kullanımı olması durumunda virolojik nüks olasılığının arttığı gösterilmiştir. Sadece lamivudin kullanımı açısından naiv olgular değerlendirilmeye aldığımızda kümülatif virolojik nüks oranlarının literatür bulgularına daha yakın değerler aldığı görülmüştür. Lamivudin ile serokonversiyon elde edilip tedavi sonrası nüks görülen (HBeAg ve/veya HBV DNA'nın tekrar pozitifleşmesi) 33 olgunun tekrar lamivudin tedavisi alıp uzun dönem takip edildiği bir çalışmada ikinci tedavide birikimli nüks oranları 2., 5. ve 9. aylarda sırasıyla %32, %40 ve %55 bulunmuş ve bu oranların ilk tedavideki oranlardan farksız olduğu görülmüştür.⁶ Bu çalışmanın sonuçları çalışmamızın aksine önceki lamivudin tedavisinin nüks olasılığını artırmadığı yönündedir.

Lamivudinle virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiş 12 HBeAg negatif ve 14 HBeAg pozitif olgunun değerlendirildiği bir çalışmada tedavi sonrası 12. ayda nüks (serum ALT düzeyinde 2 kat artışla birlikte HBV DNA pozitifleşmesi veya HBeAg pozitifleşmesi) gelişimi %50 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak tedavi öncesi bazal parametrelerin ve lamivudin kullanım süresinin nüks etkisinin olmadığı görülmüştür.³

HBeAg negatif 22 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada biyokimyasal ve virolojik yanıt geliştikten sonra olgulardan bir kısmına 12 ay ve bir kısmına 24 ay daha lamivudin verilmiş ve iki grup arasında tedavi sonrası nüks açısından fark bulunamamıştır.⁵ Bir diğer çalışmada da ilk lamivudin tedavisi sonrası nüks görülen 42 olguya tekrar lamivudin verilmiş ve olgulardan 21'inde yanıt alındıktan sonra tedavi kesilmiştir.⁹ Bu 21 olgunun tedavi sonrası takibinde 6'sı HBeAg pozitif ve 5'i HBeAg negatif olmak üzere toplam 11 olguda nüks görülmüş; nüksü belirleyen değişkenlerin yaş ve yanıt →

sonrası lamivudin verilme süresi olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda virolojik yanıt elde edildikten sonra lamivudin kullanım süresinin virolojik nüks gelişenlerde nüks gelişmeyenlere göre daha kısa olduğu bulunmuş, ancak farklılığın anlamlılık sınırına yakın olduğu fakat anlamlı olmadığı görülmüştür. Bir çalışmada 32 HBeAg negatif olgu lamivudin ile 7-12 ay tedavi edilmiş ve tedavi sonunda 31 olguda (%96,8) biyokimyasal yanıt ve 14 olguda (%43,8) virolojik yanıt alınmıştır.⁷ Bu çalışmada biyokimyasal yanıt alınan olgulardan 18'inde (%56,3) tedavi sonu 12 ayda, 23 olguda tedavi sonu 18 ayda biyokimyasal nüks olduğu, virolojik yanıtı olguların ise tümünde tedavi sonu 12 ayda virolojik nüks geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin $\geq 12 \mu\text{Eg/ml}$ olmasının biyokimyasal nüksü etkileyen bağımsız değişken olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin biyokimyasal nüks üzerinde etkili bir değişken olmaması sonucunda olgularımızın bir kısmında tedavi öncesi HBV DNA düzeyi değerlendirmesinde saptama alt sınırı çok yüksek olan hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene Corp., USA) yönteminin kullanılmasının ve olgu sayısının azlığının etkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın eksik noktaları olgularımızda tedaviye yanıtta etkisi olduğu bilinen bir



Şekil 3. Olguların önceden interferon ve lamivudin kombinasyonu alıp almamasına göre virolojik nüks kümülatif olasılıklarını gösteren Kaplan Meier eğrisi

değişken olan HBV genotip tespitinin yapılmaması ve olgu sayılarının azlığı olarak görülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları bize HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu olgularda lamivudin tedavisi sonrası kalıcı yanıt elde etme oranlarının düşük olduğunu ve önceden lamivudin kullanımı varlığının virolojik nüks oranlarını artırdığını düşündürmüştür.



İLETİŞİM İÇİN: Dr. Bahadır Ceylan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul hceylan2004@yahoo.com
GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 20/ 05 / 2009 • **KABUL TARİHİ:** 16 / 02 / 2010

KAYNAKLAR

1. Yoon SK, Jank JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY. 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: 341-349
2. 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 and Hepatol* 2005; 20: 1838-1842
3. Liu CJ, Huang WL, Chen PJ, et al. End-of-treatment virologic response does not predict relapse after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3574-3578.
4. Fung SK, F Wong, M Hussain, Lok ASF. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 432-438.
5. Enomoto M, Tamori A, Kohmoto MT, et al. Optimal duration of additional therapy after biochemical and virological responses to lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized trial. *Hepatol Res* 2008; 38: 954-959.
6. Shin JW, Park NH, Park JH, et al. Efficacy of lamivudine re-treatment for relapsed patients after an initial lamivudine therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005; 12: 393-397.
7. Huang YH, Wu JC, Chang TT, et al. Analysis of clinical, biochemical and viral factors associated with early relapse after lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients in Taiwan. *J Viral Hepat* 2003; 10: 277-284.
8. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007; 12: 345-353.

9. Park JH, Park NH, Shin JW, et al. Efficacy of lamivudine re-treatment and relapse patterns after initial lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9: 188-197.