

# Yeni Milenyumda Kronik Aktif Hepatit-B Tedavisi

## TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS-B FOR THE NEXT MILLENNIUM

Neşe DEMİRTÜRK\*

\*Uz.Dr., Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, AFYON

### Özet

Kronik hepatit-B (KHB), karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya neden olabilen ciddi bir infeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun % 5'i yani 400 milyon insan HBV ile infektidir. Ne yazık ki KAH-B'nin tam olarak başarı ile sonuçlanan bir tedavisi henüz yoktur. Tedavide kullanılan ilk ilaç interferonlardır. Son yıllarda yeni nükleozid analogu ilaçlar ve kombinasyon tedavileri araştırılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit-B, Tedavi

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:107-113

### Summary

Chronic hepatitis-B is a serious infectious diseases. It is leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Five per cent of the population of the world, 400 million persons, are infected with HBV. Unfortunately no effective therapy is yet available for the treatment of chronic hepatitis-B. The first drug using for treatment is interferon. The new nucleoside analogues and combination therapies are investigated.

**Key Words:** Chronic hepatitis-B, Treatment

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:107-113

Kronik B hepatit, karaciğer sirozuna ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinoma gelişme riski nedeni ile insan sağlığı için önemli bir problemidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada gösterilmektedir. Bu nedenler, ciddi bir infeksiyon hastalığı olan KHB'de tedavi zorunluluğunu doğurmaktadır (1,2).

KHB'li hastalarda tedavi gerekliliğinin saptanması ve cevap ihtimalinin belirlenmesinde bir çok faktör vardır; hastanın yaşı, HBV'nun bulaş yaşı, bölgesel veya genetik predispozisyon ve viral infeksiyonun evresi gibi. Bunlar içinde viral infeksiyonun evresi özellikle önemlidir. Evre 2'deki hastalar, erken ve daha etkin tedavi gerektirirler ve cevap şansı en yüksek hastalardır (3).

KHB tedavisinde şimdiye kadar çok sayıda antiviral ve immunomodulator ilaç kullanılmış fakat hiçbiri %100 başarı sağlayamamıştır. 1970'lerden beri denenilen ve üzerinde en çok araştırma yapılan ajanlardan interferon (IFN) 1992

yılında Amerika'da FDA'den KHB'de kullanım için ilk onay alan ilaç olmuştur (4).

### İnterferonlar

IFN'lar değişik indükleyicilerin etkisi ile ökaryotik hücreler tarafından sentezlenen, hücre-sel, glikozile proteinlerdir. Virus replikasyonunu inhibe eden bir protein olmalarının yanı sıra immün sistem hücrelerini de aktive edebilmektedirler (5).

Bir hücre virusla infekte olduğunda IFN genleri aktive olur ve IFN'lar salgılanır. Genelde viral infeksiyonlarda ilk infekte olan hücreler epiteliyal veya fibroblastik hücrelerdir ve  $\beta$ -IFN salgırlar. Eğer viral replikasyon  $\beta$ -IFN ile durdurulamazsa, virus hematojen veya lenfojen yolla yayılır ve mononükleer hücrelerle ilişkiye girerek  $\alpha$ -IFN üretimini sağlar.  $\alpha$ -IFN hücre yüzeyinde daha önceden var olan özgül reseptörlere bağlanır, transmembran sinyal aktive olur ve viral infeksiyona hücre direncini sağlayan antiviral proteinlerin sentezi başlar. En iyi tanımlanmış

antiviral proteinler; 2' -5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteindir. Bu proteinler aracılığı ile hücre içinde inaktif olan endonükleaz aktivasyonu ve viral mRNA'nın parçalanması sağlanır (3,5,6).

IFN'ların KHB tedavisinde yararlanılan bir diğer etkisi de immünomodülatör etkidir. Hücre yüzeyinde MHC-I antijen ekspresyonunu uyararak hedef hücrenin tanınmasını kolaylaştırırlar. Hepatosit yüzeyindeki bu etki infekte hepatositin sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmasını ve parçalanmasını sağlar. Ayrıca makrofajlar üzerinde MHC-II antijen ve Fc reseptör ekspresyonunu sağlayarak da antijen sunulmasına yardımcı olur (4,7,8).

HBV replikasyonunun baskılanmasında  $\alpha$ -IFN,  $\beta$ -IFN'dan daha etkilidir.  $\alpha$ -IFN ile tedavide, bir çok çalışmada, farklı doz ve sürelerde, her gün veya haftada üç kez 3- 18 MÜ arasında  $\alpha$ -IFN alan hastaların %26-70'inde cevap elde edildiği saptanmıştır. Bu gün için önerilen en uygun doz 4,5-5 MÜ / gün veya 9-10 MÜ x 3 / hafta, dört-altı ay süreli uygulamalar şeklindedir. ABD'de FDA'nın önerisine göre toplam doz 480 MÜ'nin altında olmamalıdır (1,4,9,10).

Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan IFN'lar rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmektedir. Son yıllarda IFN'un büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polyethylene glycol (PEG) ile kombine edilerek kullanımı denenmektedir. Bu şekilde IFN'un yarılanma ömrü on kat uzatılmakta, renal atılım süresi uzatılarak dolaşımında daha uzun süre kalması sağlanmaktadır. Böylece haftada üç kez ya da günlük uygulamalar yerine haftada bir kez uygulanımı yeterli olmaktadır. Ayrıca serum düzeyleri uzun süre sabit kaldığı için antiviral etki de artışı olmaktadır (4).

IFN tedavisi sırasında üç tür yanıt elde edilmektedir (11):

1. Geçici (transient) yanıt: Serum HBeAg ve HBV-DNA düzeylerinde hafif azalma olur. Ancak HBsAg kalıcıdır ve ALT düzeyi çok etkilenmez.
2. Kısmi (parsiyel) yanıt: Serum HBV-DNA ve HBeAg kaybı olur. Karaciğer histolojisinde iyileşme vardır. HBsAg pozitifdir.

3. Tam (komplet) yanıt: Serumda HBV-DNA, HBsAg ve HBeAg kaybolur. Bir kısım hastada anti-HBs yanıtı gelişir.

IFN tedavisi seçilmiş hasta gruplarında daha iyi sonuçlar vermektedir. Şu faktörler IFN'a cevabı olumlu yönde etkiler (4,12,13):

- İnfeksiyonun bulaşı üzerinden iki yıldan daha az süre geçmiş olması
- HBV-DNA düzeyinin 200 pg/ml.'nin altında olması
- ALT düzeyinin 100 IU/ml.'nin üzerinde olması
- HBeAg'nin pozitif olması
- İnfeksiyonun vertikal yol dışında bir yolla bulaşmış olması
- Birlikte sistemik bir hastalık ya da immün yetmezlik durumunun olmaması.
- Karaciğer hastalığının histolojik olarak aktif (evre-2) ancak kompanse olması
- Kadın cinsiyet

KHB'li hastalarda çok sayıda kontrollü klinik çalışmada, IFN'un etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, uygun doz ve uygun sürede tedavi edilen hastalarda bile tedavi sonrası yanıt oranı ortalama %40, kalıcı yanıt oranı ise %15 civarındadır (14,15).

IFN ciddi yan etkilere yol açabilir. En iyi bilinen ve en sık görülen yan etkisi ateş, kırgınlık, myalji ve artralji ile giden, genellikle ilk enjeksiyondan iki-altı saat sonra ortaya çıkan "flu like sendrom"dur. Yaklaşık 4-12 saat sürer. IFN uygulamadan önce asetaminofen veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların alınmasıyla önlenilebilen bir yan etkidir. Sık görülen ve uzun süre devam edebilen diğer yan etkiler yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve orta derecede saç dökülmesidir (1,3,16).

IFN'un diğer yan etkileri şu şekilde özetlenebilir (1):

1. Kemik iliği supresyonu: Lökopeni, trombositopeni.

2. İnfeksiyöz yan etkiler: Üriner sistem infeksiyonu, sinüzit, bronşit, akciğer ve beyin apseleri, bakteriyel peritonit

3. Otoimmün: Otoantikör üretimi, hipohipertiroidi

4. Psikiyatrik: İrritabilite, anksiyete, ilgi kaybı, çekingenlik, depresyon, paranoid düşünceler, delirium.

IFN tedavisine yanıt alınsa da, hastaların büyük çoğunluğunda virusun tam eradike edilemediği, konak genomuna integre olan viral genomun uzaklaştırılmadığı bilinmektedir. IFN'un yan etkileri ve uygulama zorluğu da değerlendirildiğinde yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir. Bugün denenmekte olan ve üzerinde birçok araştırma yapılan nükleozid analogu ilaçlar lamivudin (LAM), famsiklovir (FCV), adefovir dipivoksil KHB tedavisinde yeni umutlar doğurmaktadır (17,18).

### Nükleozid Analogları

Birinci jenerasyon nükleozid analogları ilk kez iki dekad önce test edilmiş ancak viral replikasyonu etkili şekilde inhibe edemedikleri ve ciddi yan etkilere yol açtıkları için kullanılamamışlardır. Daha sonra geliştirilen yeni jenerasyon ajanların ve bunlardan da en çok LAM'in KHB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. LAM 1998 yılında KHB tedavisinde kullanım için FDA'dan da onay alarak IFN'dan sonra bu konuda onay alan ikinci ilaç olmuştur (17,19).

*Lamivudin:* Sitozin analogu, 2' 3' dideoxy -3' thiacytidine'nin (-) β enantiyomeridir. Aktif formu lamivudin tri fosfat, reverse transkriptazı inhibe eder ve HBV reverse transkripsiyonunda zincir sonlandırıcısı olarak etki eder. Hepatosit nükleer ve mitokondrial DNA polimerazı için zayıf substrat olduğundan toksisitesi sınırlıdır. Genelde iyi tolere edilir. Yan etkileri sınırlı ve doza bağlıdır. En sık baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik ve yorgunluğa neden olur. Nadir ancak önemli yan etkileri nötropeni, anemi ve pankreatittir. Oral emilimi iyidir. %70'i değişmeden idrarla atılır (16,20,21).

KHB'li hastalarda LAM tedavisi, HBV-DNA sentezini etkin şekilde inhibe etmektedir. Hastaların %90'ından fazlasında dolaşımdaki HBV-DNA düzeyi düşmektedir (3,16). Bir yıl gibi uzun süreli tedavilerde %5-30 arasında değişen HBeAg serokonversiyon oranları bildirilmiştir (16,22-24). LAM'in, IFN tedavisine cevap ihtimali düşük olan HBeAg (-) / anti HBe (+) / HBV-DNA (+) hastalarda da etkin olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (22,25,26). LAM ile tedavi edilen hastaların, tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsileri karşılaştırıldığında histolojik olarak iyileşmenin sağlandığı da bildirilmektedir (27-29).

Hadziyannis ve ark. uzun süreli LAM kullandıkları KHB'li 25 hastada, altıncı ayda %88 biyokimyasal, %68 virolojik cevap elde ederken 12. ayda biyokimyasal cevabın %96'ya yükseldiğini virolojik cevabın ise değişmediğini gözlemişlerdir (300). Tassapoulos ve ark. 52 hafta 100 mg / gün LAM uyguladıkları HBeAg negatif KHB'li 54 hastanın 35'inde (%65) tedavi sonunda tam cevap elde etmişlerdir (26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 54 KHB'li çocuk 52 hafta 4 mg / kg /gün LAM ile tedavi edilmiş, tedavi sonunda 35 çocukta (%64,8) HBV DNA'sının kaybolduğu, 16'sında ise (%29,6) %99'dan fazla azalma olduğu gözlenmiştir (31). Bu çalışmalarla da desteklediği gibi LAM kullanıldığı sürece yüksek oranlarda biyokimyasal ve virolojik cevap oluşturmaktadır.

LAM tedavisinde en uygun dozun 100 mg / gün olduğu, 100mg.'ın altındaki dozlarda etkinliğin azaldığı, üstündeki dozlarda ise ek bir yarar sağlanmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (16,17,26,28,32,33).

LAM'in en uygun kullanım süresi hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. Üç-altı aylık kısa süreli kullanımlarda, ilaç kesildikten sonra HBV replikasyonu tekrar başlamaktadır. Bunun muhtemel nedeni ilacın HBV'nun replikatif formu olan covalently closed circular (ccc) HBV-DNA'ya etkisi olmamasıdır. Böylece serumda HBV-DNA negatifleşse de karaciğerde virusa ait genomun varlığı devam etmektedir. Bu nedenle ilaç kesilince replikasyon tekrar başlamaktadır. Tedavinin karaciğer biyopsisinde immünohistokimyasal boyamalarla HBcAg kaybolana ve HBsAg negatifleşene

kadar sürdürülmesi önerilmektedir. Bu süre de iki-beş yıl gibi tahmin edilmektedir (16,17,23,27,34).

Uzun süreli tedavinin tek dezavantajı, LAM'e dirençli mutant suşların ortaya çıkmasıdır. En sık mutasyon HBV, RNA'ya bağımlı DNA polimerazın tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD) loküsünde, 552 ve 558. aa.lerde olmaktadır. Mutasyonlar genellikle tedavinin 6-12. aylarında ortaya çıkar. Cevap oranını düşürebilmelerinin yanı sıra hepatiti daha da ağırlaştırabilirler. Ancak mutasyonlara rağmen, LAM'in vahşi tip virus üzerinde baskılayıcı etkisinin devam ettiğini, mutant virusun ise virulansının düşük olduğunu ve HBV DNA düzeyinin tekrar başlangıç düzeylerine dönmeyeceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur (3,16,22,24,28,35).

LAM ve  $\alpha$ -IFN, farklı mekanizmalarla etki gösterdikleri için, bu iki ilacın kombinasyonunun aditif veya sinerjistik etki gösterebilecekleri ileri sürülmektedir. Bu kombinasyonla viral klerensin artırılması ve escape mutant suş gelişim riskinin azaltılması hedeflenmektedir (16,22). Deneysel olarak HBV ile infekte edilen sıçanlarda IFN + LAM kombinasyon tedavisinin IFN ile monoterapiye üstün olduğu, bu iki ilacın sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (36). Takiben Schalm ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; tek başına IFN ve LAM monoterapileri, önce sekiz hafta tek başına LAM, ardından 16 hafta LAM + IFN uygulanması şeklindeki kombinasyon tedavisi ile karşılaştırılmış 52. haftada HBeAg/anti HBe serokonversiyonu ve HBV DNA negatifleşmesi ile belirlenen cevap kombine tedavi alan grupta %29, LAM monoterapisinde %18 ve IFN monoterapisinde %19 olarak saptanmıştır (37). Multimer ve ark. daha önceden IFN tedavisine cevap vermeyen 20 KHB'li hastayı, IFN + LAM kombinasyonu ile tedavi etmişler ve tedavinin sonunda tüm hastalarda viral temizlenmenin sağlandığını göstermişlerdir. Ancak bu hastalar tedaviden sonra 16 hafta izlendiğinde kalıcı cevap sadece birinde olmuştur (38).

Lamivudin HBV DNA'sı (+) karaciğer transplantasyonu yapılacak hastalarda da, operasyon sonrası HBV enfeksiyonunun nüksünü önlemek üzere, transplantasyondan önce ve sonra, tek başı-

na veya HBIG ile beraber kullanılmaktadır (23,34,39).

*Famsiklovir:* HBV üzerine etkili bir başka nükleozid analogudur. Prodrugdur. Etkin metaboliti "pensiklovir"dir. Hepatosit hücresel enzimleri ile aktif tri-fosfat formuna dönüşerek muhtemelen "reverse transkriptaz" inhibisyonu ile etki göstermektedir (16,21). Ayrıca PCV-3P, dGTP ile rekabete girerek reverse transkripsiyonun başlangıcını engeller. Bu nedenle LAM'in etkili olamadığı cccDNA üzerine de etkili olduğu ileri sürülmektedir (17).

Oral yoldan iyi emilerek deasetilasyonla pensiklovire dönüşür. %70'i değişmeden idrarla atılır. HBV üzerine etkili en düşük dozu 3 x 500mg. olarak saptanmıştır (16,21).

Yapılan çalışmalarda FCV'in kısa sürede serum HBV DNA düzeyini düşürüp ALT normalizasyonu sağladığı, %20 hastada HBeAg serokonversiyonu oluşturduğu ve IFN ile kombine kullanıldığında da HBV-DNA baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (16,34,40,41). Uzun süreli kullanımında HBV'nda mutasyonlar oluşabilir. Bu mutasyonların en sık HBV polimeraz geninin B domeninde olduğu ve ilaca direnç gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (3,40).

*Lobukavir ve adefavir* yeni denenen nükleozid analoglarıdır. İki ilacın da HBV DNA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşürdükleri gösterilmiştir. LAM'e dirençli suşların adefovire duyarlı olduğu bildirilmektedir. Bu ajanlar KHB tedavisinde gelecek için yeni umutlar olabilir (19).

### IFN dışı immünomodülatörler

*Kortikosteroidler:* IFN tedavisine cevabı arttırmak için özellikle ALT düzeyi normal olan hastalarda, hastalığın aktivitesini attırmak amacıyla önce steroid uygulaması takiben IFN verilmesi tedavileri denenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda, bu uygulamanın tek başına IFN tedavisine bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler virusta steroide duyarlı reseptörler yolu ile replikasyonu artırıp hepatik yetmezliğe de yol açabilir. Bu nedenle steroid uygulanması artık önerilmemektedir (1,16,17,22).

**HBV Aşıları:** Son yıllarda, KHB patogenezinin sorumlu esas faktörlerin, immün sistemle ilgili olmasından yola çıkılarak HBV aşılarının tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. İmmün yanıtı uyarmak amacı ile preS2 ve S gen ürünlerini içeren HBV aşıları hayvan çalışmalarında ve kronik hastalarda denenerek başarılı sonuçlar alınmıştır. Yapılan çalışmalarda özgül HBsAg içeren aşılarla aşılananların %30-50'sinde, HBV replikasyonunda azalma saptanmıştır. Aşı ile IFN tedavisinin ardışık, kombine kullanımında uzun süreli cevapların iyi olduğu ileri sürülmektedir (17,42-44).

Zaten HBsAg ekspresyonu olan KHB'li hastalara, başka bir yolla HBsAg verilmesinin endojen antijenin yeterli düzeyde sağlayamadığı T hücre yanıtını sağladığı düşünülmektedir. Transgenic farelerde yapılan çalışmalarda, aşı ile, özellikle antijen sunan hücre işlevlerinin arttırıldığı, bu yolla da T ve B hücre cevabının etkin hale getirildiği gösterilmiştir. Aşıların intradermal yolla uygulandığı zaman, intramuskuler yolla uygulandığında cevap vermeyen kişilerde bile, intradermal dendritik hücreler yolu ile T hücre uyarımı yaptığı ve bu şekilde KHB'i hastalarda yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (17,45,46).

İlk kez Pol S, ayda bir kez olmak üzere üç doz HBV aşısı uyguladığı 32 hastanın 12'sinde (%37,5) altıncı ay sonunda HBV DNA'nın negatifleştiğini, üç hastada ise %50 azaldığını saptamıştır. Aşıya cevap veren 15 hastanın tümüne, vermeyenlerin ise 13'üne altıncı aydan sonra haftada üç kez 5 MU IFN- $\alpha$ 2b'yi dört ay süre ile verdiğinde aşı hastaların tümünde cevap sürerken, aşısızların sadece üçünde HBV replikasyonunun durduğunu göstermiştir (47). Ülkemizde yapılan IFN ve HBV aşısının birlikte uygulandığı kontrollü bir çalışmada tedavi bitiminde, kombine tedavi alan grupta %30 cevap saptanırken tek başına IFN alan kontrol grubunda %42 cevap gözlenmiş ancak kombinasyon alan grupta cevaplı hastaların %33'ünde relaps olurken monoterapi alan cevaplı hastalarda %70 relaps gözlenmiştir. Aynı çalışmada kalıcı cevap oranı kombinasyon tedavisi alanlarda %43

larda %43 monoterapi alanlarda %21 olarak bulunmuştur (48).

Klasik HBsAg içeren aşıların yanında, HBV'na karşı hazırlanan DNA aşıları da denenme aşamasındadır. Bu aşılar antijen kodlayan plazmid DNA'ların, konağa intramuskuler enjeksiyonları ile kas hücreleri içinde endojen olarak, sürekli viral antijenlerin sentezlenmesini sağlamaktadır. KHB'de bu aşıların, CTL cevabını indükleyerek etkili olabileceği tahmin edilmektedir. Bu aşıların muhtemel zararı ise, konak genomuna entegre olup onkogen etki gösterme riskleridir (17,49).

Tedavide kullanılabilecek bir diğer aşı T hücre aşılarıdır. T hücrelerini aktive etmek için, toplumda en sık bulunan HLA-1 antijenleri ile bağlanma özelliği taşıyan HBcAg epitoplarının, universal yardımcı T hücre aktive edici peptit olarak seçilen tetanoz toksoidi ile birleştirilmesinden elde edilen, lipopeptit bazlı aşı, Theradigm-HBV ile yapılan çalışmalarda, HBcAg'ne karşı özgül sitotoksik T lenfosit cevabının arttırıldığı gösterilmiştir (3, 50,17,43).

**Timosin  $\alpha$ -1:** Timus bezinden salgılanan ve T lenfosit olgunlaşmasında rolü olan bir immün düzenleyicidir. IL-2 reseptör artışı, CD4, CD8 ve doğal öldürücü hücre aktivitesi ile aktive T lenfositlerinden salgılanan IL-2,  $\alpha$ -IFN, $\gamma$ -IFN üretiminde artış sağlar. KHB'li hastaların tedavisinde, özellikle anti-HBe pozitif hastalarda denenmiş, başarılı sonuçlar alınmıştır. IFN'a göre daha iyi tolere edilmekte ve yan etki oluşturmamaktadır. Tek başına veya IFN ile kombine olarak KHB tedavisinde etkili olabilir (17,51,54).

**IL-2, IL-12, TNF gibi sitokinler, koloni stimüle edici faktörler;** denenmekte olan yeni tedavi ürünleridir. En umut veren IL-12'dir. Th<sub>1</sub> cevabını arttırarak T ve doğal öldürücü hücrelerin  $\gamma$ -IFN yapımını uyararak ve CTL cevabını arttırarak bağışıklığı güçlendirmektedir. KHB tedavisinde de yararlı olabilir. G-CSF, GM-CSF gibi büyüme faktörleri IFN'a cevap vermeyen KHB'li hastalarda denenmiş ve umut verici sonuçlar alınmıştır. Ayrıca lökopenik hastalarda, IFN ile kombine kullanılarak, IFN'un hematopoetik sisteme etkilerini azaltabileceği ileri sürülmektedir (3, 41,53).

*Adoptiv immünite transferi:* HBV'na karşı bağımsızlığı sağlayan hücrelerin kemik iliği nakli yolu ile HBV (+) alıcıya verilerek bağımsızlığın sağlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda anti-HBs ve anti-HBc (+) donörlerden alınan kemik iliğinin, sadece anti-HBs (+) donörlerden alınandan daha etkili olduğu, donör iliklerinde HBV ile infekte hepatositleri parçalayacak olgun HBsAg ile aktive olmuş sitotoksik T lenfositlerinin bulunması gerektiği gösterilmiştir. Kullanımı çok pratik olmasa da, karaciğer transplantasyonu sonrası greft reinfeksiyonunun önlenmesinde kullanılabilir (3,43,53).

### KAYNAKLAR

1. Akarca US. Kronik B hepatitinde IFN tedavisi. Çakaloğlu Y, Ökten A, eds. Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları. 1. basım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998:18-20.
2. Taşova Y, Saltoğlu N, Erdurak Ö, Aksu HSZ. Kronik Hepatit-B Virus infeksiyonlarında IFN tedavisi. Viral Hepatit Dergisi 1996; 2: 96-102.
3. Chan HI, Ghany MG, Lok ASF. Hepatitis B In: Schiff ER, Sarnell MF, Maddnet WC, eds. Disease of the Liver. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: New York: Lippincott Raven, 1999:757-91.
4. Balık İ. İnterferonlar ve Kronik Hepatit B'de Kullanımı. Kılıçturgay K, Badur S (ed). Viral Hepatit 2001. Birinci basım, Bursa: Deniz Ofset, 2000:135-51.
5. Ustaçelebi Ş. Viral infeksiyonlardan korunma ve antiviral tedavi. In: Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. basım, Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 780-2.
6. Dianzani F, Antonelli G, Copobianchi MR. The biological basis for clinical use of IFN. Journal of Hepatology 1990; 11(supp-1): 5-10.
7. Caselmann W, Meyer M, Scholz S, Hofschneider PH, Koshy R. Type-I interferons inhibit Hepatitis-B Virus replication and induce hepatocellular gene expression in cultured liver cells. Journal of Infectious Disease 1992; 166: 966-71.
8. İshikawa T, Kakumu S, Yoshioka K et al. Effects of INF- $\alpha$  treatment in Hepatitis-B Virus antigen specific immunologic responses in patients with chronic hepatitis-B. Liver 1993; 13:95-101.
9. Hoofnagle JH.  $\alpha$ -IFN therapy of chronic hepatitis-B. Current status and recommendations. Journal of Hepatology 1990; 11(supp-1): 100-7.
10. Müller R, Baumgarten R, Markus R. Low dose  $\alpha$ -IFN treatment in chronic hepatitis-B Virus infection. Gutt 1993; Supp: 97-8.
11. Yenen OŞ. Viral hepatitler. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Birinci basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996 : 664-91.
12. Gürkan F, Koçak N. Kronik Hepatit-B'de laboratuvar bulguları ve tedavi. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19: 610-9.
13. Dusheiko GM.  $\alpha$ -IFN treatment of chronic hepatitis-B infection. Predictors of responsiveness. Journal of Gastroenterology and Hepatology 1991; 6 (Supp-1):7-12.
14. Tözün N. Kronik HBV, HDV hepatiti ve IFN tedavisi. Hepatolojide Güncel Gelişmeler Simpozyum Kitabı. Diyarbakır 1998: 23-30.
15. Frrred MW. Therapy of chronic viral hepatitis. Medical Clinics of North America 1996; 80: 9957-68.
16. Shaw TA, Stiffel L. Chronic hepatitis In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:1297-321.
17. Akarca US. Kronik hepatit-B'de IFN dışı tedaviler ve IFN ile yapılan kombinasyonlar. In: Kılıçturgay K, Badur S, ed. Viral Hepatit 2000. Birinci basım, Bursa; Deniz Ofset 2000:152-73.
18. Shaw T, Locarnini S. Combination chemotherapy for hepatitis-B Virus: The final solution ? Hepatology 2000; 32 : 430-2.
19. Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis-B Virus infection: Treatment strategies for the next millennium. Annals of Internal Medicine 2000; 132 : 723-31.
20. Şenol E. Hepatit-B. Galenos 1998; 12:12-7.
21. Hayden FG. Antiviral drugs In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 5<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Pennsylvania: Churchill Livingstone 2000: 460-91.
22. Carman WF, Boner W, Fattovich G et al. Hepatitis B Virus core protein mutations are concentrated in B cell epitopes during clinical remission. Journal of Infectious Disease 1997; 175: 1093-100.
23. Karayalçın S. Kronik B hepatitinde nükleozid analogları ile tedavi. In: Çakaloğlu Y, Ökten A, eds. Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları. 1. basım Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 42-51.
24. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL. Lamivudin is initial treatment for chronic hepatit-B in the United States. The New England Journal of Medicine 1999; 341:1256-63.
25. Santantano M, Mazzola M, Iacavazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long term follow-up of patients with antiHBe/HBV-DNA positive chronic hepatitis-B treated for 12 months with Lamivudin. Journal of Hepatology 2000; 300-6.
26. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al. Efficacy of Lamivudin in patients with HBeAg negatif / HBV-DNA pozitive ( precore mutant) chronic hepatitis-B. Hepatology 1999; 29: 889-96.
27. Chien RN, Liow FF, Atkins M. Pretherapy ALT levels as a determinant for Hepatitis-Be Antigen seroconversion during Lamivudin therapy in patients with chronic hepatitis-B. Hepatology 1999; 30: 770-4.
28. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell et al. Extended Lamivudin retreatment for chronic hepatitis-B: Maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. Hepatology 1999; 30: 1082-7.

29. Suxuki Y, Kumada H, Ikeda K. Histological changes in liver biopsies after one year of Lamivudin treatment with chronic hepatitis-B infection. *Journal of Hepatology* 1999;30: 743-8.
30. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV, Diomu E, Laros A and Papaioannou C. Efficacy of long term LAM mono therapy in patients with Hepatitis-Be antigen negative chronic hepatitis-B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
31. Koçak N, Özen H, Saltık İN, Gürakan F, Yüce A. Lamivudin for children with chronic hepatitis-B. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 10: 2989-90.
32. Nevens F, Tyroll DL, Ade Man R et al. A six month dose-ranging study of the safety and efficacy of Lamivudin in KHB. Interferon in hepatitis European association for the study of the liver. 30<sup>th</sup> Annual Meeting Copenhagen, Denmark 1995: 11.
33. Schalm SW, A de Man R, Heijntink RA, Niesters HGM. New nukleoside analogues for chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 1995; 22 (suppl): 52-6.
34. Lee WM. Hepatitis-B Virus infection. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337:1733-45.
35. Niesters HGM, Hakoop L, Hoogsina EB, A de Mann R, Schalm S, Osterhous ADME. Identification of more than one mutations in HBV polymerase gene arising during prolonged Lamivudin treatment. *Journal of Infectious Disease* 1998; 177: 1382-5.
36. Karba BE, Cote P, Hernbucle W et al. Enhanced antiviral benefit of combination therapy with lamivudin and alpha IFN against with replication in chronic carrier woodchucks. *Antiviral Therapy* 2000; 5: 95-104.
37. Schalm SW, Heathcote J, Cianciana J et al. LAM and alpha-IFN combination treatment of patients with chronic hepatitis-B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562-8.
38. Multimer D, Naoumav N, Hankoop P et al. Combination alpha-IFN and LAM therapy for alpha-IFN resistant chronic HBV infection: results of a pilot study. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 923-9.
39. McCoughan GW, Spencer C, Kooney et al. LAM therapy in patients undergoing liver transplantation for Hepatitis-B Virus precore mutant associated infection: High resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low dose Hepatitis-B Ig. *Liver Transplantation Surgery* 1999; 5: 512-9.
40. Bartholomeusz A, Groenen LC, Locarnini SA. Clinical experience with FCV against HBV. *Intervirology* 1997; 40: 337-42.
41. Marques AR, Lau DTY, McKenzie R. Combination therapy with FCV and IFN- $\alpha$  for the treatment of CHB. *Journal of Infectious Disease* 1998; 178:1483-7.
42. Couillian I, Pol S, Mancini M et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: Induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens. *Journal of Infectious Disease* 1999;180: 15-26.
43. Tözün N. Kronik viral hepatit tedavisi: 2000'li yıllarda ne olacak? In:Çakaloğlu Y, Ökten A, eds. *Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları*. 1. basım, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998:85-93.
44. Pol S, Couillin I, Michel MI, Driss F, Nalpas B. Immunotherapy of chronic hepatitis-B by anti-HBV vaccine. *Acta Gastroenterology Belgium* 1998; 61:228-33.
45. Rahman F, Dahman A, Herzog-Hauff S, Böcher WO, Galle PR, Löhr HF. Cellular and humoral immun responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major HBsAg. *Hepatology* 2000; 31:521-6.
46. Akbar F, Abe M, Masumoto T, Hariike N, Onji M. Mechanism of action of vaccine therapy in murine Hepatitis-B Virus carriers:Vaccine-induced activation of antigen presenting dendritic cell. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 755-64.
47. Pol S. Immunotherapy of chronic hepatitis-B by anti-HBV vaccine. *Biomed & Pharmacotherapy* 1995; 49: 105-9.
48. Kaymakoğlu S, Demir K, Çakaloğlu Y et al. Combination therapy with hepatitis-B vaccine and interferon alpha in chronic hepatitis-B. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 856-7.
49. Davis HL. DNA vaccines for prophylactic or therapeutic immunization against HBV. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1999; 66: 84-90.
50. Livingstone BD, Alexander J, Crimi C et al. Altered helper T lymphocyte function associated with chronic Hepatitis-B Virus infection and its role in response to therapeutic vaccination in humans. *Journal of Immunology* 1999; 162: 3088-95.
51. Zavaglia C, Severini R, Tinelli C et al. A randomized controlled study of thymosine  $\alpha$ -1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA positive chronic hepatitis-B. *Digestive Disease and Sciences* 2000; 45: 690-6.
52. Andreone P, Curseno C, Gramanzi A et al. A randomized controlled trial of thymosine  $\alpha$ -1 versus IFN- $\alpha$  treatment in patients with HBe antigen, antibody and HBV-DNA positive chronic Hepatitis B. *Hepatology* 1996; 24: 774-7.
53. Lau GKK, Liang R, Kwang Lee C et al. Clearance of persistent HBV infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-Hepatitis B core and anti-Hepatitis B surface antibody positive. *Journal of Infectious Disease* 1998; 178: 1585-91.

---

**Geliş Tarihi:** 15.06.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Neşe DEMİRTÜRK  
Kocatepe Üniversitesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
Klinik Bakterioloji ve  
İnfeksiyon Hastalıkları AD,  
03200 AFYON