

# Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış

Hakan Ümit ÜNAL<sup>1</sup>, Murat SARUÇ<sup>1,2</sup>

Bakırköy Acıbadem Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

## GİRİŞ

Dünyada yaklaşık 240 milyon kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve tedavisiz kalmaları durumunda bu hastaların 1/4'ünün siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlar ile hayatlarını kaybedecekleri düşünülmektedir (1-3). Her ne kadar hepatit B bulaşına karşı etkin aşılar bulunmuş ve uygulamaya konulmuş olsa da, özellikle sosyoekonomik yönden az gelişmiş bölgelerde aşıya yeterli ulaşımın sağlanamaması ve yanlış bilgilendirmeler sonucunda yeterli aşılama oranları elde edilememiştir. Bu da HBV enfeksiyonunun halen bir toplum sağlığı sorunu olarak kalmasının önemli nedenlerinden biridir. HBV enfeksiyon sıklığı endemik özelliklere göre %2 ile %8 arasında ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde HBV prevalansı %4.7'dir (4). HBV enfeksiyonunun halen sık görülmesi, HBV kronik enfeksiyonuna bağlı gelişen siroz ve HCC gibi komplikasyonların da daha sık görülmesine neden olmaktadır. Aşılama çalışmaları enfeksiyon bulaş riskini azaltırken, ortaya çıkmış kronik enfeksiyonun siroz ve HCC gibi ölümcül komplikasyonlara yol açmaması için hastalar interferon (IFN) ve oral anti viral ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Tedavide asıl amaç hepatit B virüsünün vücuttan temizlenmesidir. Güncel tedaviler ile hepatit B tedavisinde zor da olsa ulaşılabilecek en ideal amaç HBsAg kaybı olsa da, cccDNA hepatosit nükleosundan temizlenmeden HBV'ne karşı yapılan savaşın kazanıldığı söylenemez. Bu nedenle tedavi edilen

hastalarda HBV bağlı komplikasyon gelişme riski azaltılabilse de, cccDNA temizlenmeden bu risk tam olarak ortadan kaldırılamamaktadır. Üzerinde çalışılan ilaçlar virüs replikasyon kaskadının farklı basamaklarına etki ederek ve kronik enfeksiyonlarda immün sistem üzerindeki baskılanmayı (T hücrelerde tükenmişlik) kaldırarak tam kür oluşturmayı amaçlamaktadır. Güncel ve gelecekteki tedavi hedeflerini anlayabilmek için HBV yaşam döngüsünü bilmek önem taşır.

## HBV Yaşam Döngüsü

HBV hepatosit membranında sodyum taurokolat kotransporter polipeptite bağlanarak zarfından sıyrılır, nükleokapsit içerisinde hücre sitoplazmasına girer. Bu sırada nükleokapsit içerisinde gevşek sirküler DNA [relaxed circular DNA (rcDNA)] bulunmaktadır. rcDNA hücre çekirdeğine yönelir ve genomu hücre çekirdeğine girdiğinde cccDNA'ya dönüşür. cccDNA nükleus içerisinde transkripsiyona uğrayarak viral proteinlerin sentezinde kullanılacak subgenomik ve pregenomik RNA'lar sentezlenir ve sitoplazmaya çıkar. Sitoplazmada pregenomik RNA'lar kapsid içine alınarak reverstranskripsiyon ile negatif ve pozitif zincir DNA'lar sentezlenir ve tekrar rcDNA yapısı ortaya çıkar. Nükleokapsit içerisindeki bu yapı, ya tekrar cccDNA oluşumu için nükleusa taşınır ya da golgi cisimciği ile paketlenerek diğer hücreleri enfekte etmek üzere hücre dışına çıkarlar (Şekil 1).



**Tablo 1.** Kronik hepatit B'nin klinik evreleri

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> iu/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> iu/ml	<2.000 iu/ml	>2.000 iu/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Nekroinflamatuvar aktivite	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBe negatif kronik hepatit

HbeAg: Hepatit B e antijeni. HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni. ALT: Alanin aminotransferaz. HBV: Hepatit B virüsü.

HBV enfeksiyonu” olarak bilinir. HBsAg kaybı, siroz gelişmeden önce ortaya çıkarsa, dekompanse ve HCC gelişme riski yok denecek kadar azdır. Ancak HBsAg kaybı, siroz geliştikten sonra ortaya çıktı ise bu hastaların HCC açısından takibine devam edilmelidir (Tablo 2).

## KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Dünyada yaklaşık 240 milyon insanı enfekte eden bu virüsün, enfekte ettiği hastaların %15-40'ında siroz, hepatik dekompanse ve hepatosellüler karsinom gelişme riski vardır. Tedavi amacı; viral replikasyonun baskılanarak bu komplikasyonların oluşumunun önüne geçmektir (Tablo 3).

### 1. TEDAVİ ENDİKASYONLARI

HBV enfeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede HCC ve siroz hikayesi ile karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. Serum HBV DNA, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve karaciğer hastalığının düzeyi bu kararın alınmasında en önemli kriterlerdir. Karaciğer sirozu olmayan bir hastada HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT >40 IU/ml olarak saptanması ve karaciğer biyopsisi ile orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzeyde fibrozis, tedavi kararı verilmesini gerektirir. Karaciğer biyopsisi, her ne kadar karaciğer histolojisi hakkında ek bilgiler verse de genellikle tedavi kararını değiştirmez. Bu amaçla karaciğer fibrozisinin non-invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi tedavi kararının alınmasında kullanışlı bir yöntem olarak görülmektedir. Klavuzların tedavi ve takip önerileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde halihazırda onaylanmış olan tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analog-

ları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analogları (adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamid)dır. Nükleosid analogları/Nükleotid analogları (NA) hepatit B virüsünün ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Buna göre lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahip iken, entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahiptir. Bu amaçla KBH tedavisinde NA seçilirken öncelikle yüksek direnç bariyerine sahip olan

**Tablo 2.** HCC riskini arttıran faktörler

Konağa Ait Faktörler	Virüse Ait Faktörler
Siroz	Yüksek HBV DNA düzeyi
Nekroinflamasyon derecesi	HBV genotip C>B
İleri yaş	Spesifik mutasyonlar
Erkek cinsiyet	
Alkol kullanımı	
Diğer hepatit virüsleri ve HIV ile ko-infeksiyon	
Diyabet	
Sigara	

HCC: Hepatosellüler kanser. HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü. HBV: Hepatit B virüsü.

**Tablo 3.** HBV tedavi hedefleri

Hedefler	Amaçlar
HBV DNA baskılanması	Hastalığın ilerlemesini engellemek
HBeAg kaybı	Siroz gelişimini ve dekompanseasyonu engellemek
ALT normalizasyonu	HCC gelişim riskini azaltmak
HBsAg kaybı	Gelişmiş sirozun gerilemesini sağlamak?
cccDNA kaybı	

HBV: Hepatit B virüsü. HbeAg: Hepatit B e antijeni. ALT: Alanin aminotransferaz. HCC: Hepatosellüler kanser.

**Tablo 4.** Kılavuzlara göre kronik HBV takip önerileri

HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	ALT >NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilebilir. Orta ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA >20.000 IU/ml	ALT 1-2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml		AASLD	ALT 1-2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
		APASL	ALT >2xNÜS Tedavi
		EASL	ALT 1-2xNÜS 1-3 ayda bir takip 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
		EASL	ALT >2xNÜS Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA >20.000 IU/ml ALT >2xNÜS		AASLD, APASL, EASL	Tedavi et Biyopsi opsiyonel

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. NÜS: Normalin üst sınırı. AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği. APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği. EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği. HCC: Hepatosellüler kanser.

entekavir ve tenefovir ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. Bu ilaçlar HBV DNA'yı uzun süre baskılamaları yanında yan etkilerinin düşük olması nedeni ile güven ile kullanılabilirler.

İnterferon (IFN) tedavileri, KHB tedavisinde ilk uygulanan tedavi yöntemi olmasına rağmen oral antiviral tedavinin kullanılmaya başlanması ile bu tedavi yönteminin seçildiği hasta grubu belirgin şekilde sınırlanmıştır. Ancak IFN tedavisinin uzun süreli immünolojik cevap oluşturabilmesi ve tedavi süresinin belli, tedaviye cevabın öngörülebilir olması ve bu sayede cevap oranı düşük olan hastalarda tedavinin erken sonlandırılabilmesi önemli avantajlarıdır.

IFN ve NA kombinasyonlarının teorik olarak etkin bir kombinasyon olabileceği düşünülse de kombinasyon tedavileri-

nin klinik uygulamaları şu an için istenen sonuca ulaşamamıştır.

## 2. HBV ENFEKSİYONU İÇİN YENİ PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

### Hepatit B Core-Related Antijen (HBcrAg)

Biyomarker olarak precore/core bölgesinde kodlanan HBcAg, HBeAg ve precore proteini (p22cr) gibi antijenleri içerir. Dolaşımda hem Dane partikülü içerisinde hem de 22 kdalton ağırlığındaki DNA içermeyen diğer partiküller içerisinde bulunur ve DNA içeren Dane partiküllerine göre 100 kat kadar daha fazla sayıda olabilir. Klinik kullanımı ile ilişkili tartışmalar sürse de, karaciğerdeki cccDNA yoğunluğu hakkında HBsAg'ye göre daha doğru bilgi verdiği düşünülmektedir (6).

HBcrAg konsantrasyonunun HBV DNA titresini ve dolayısı ile cccDNA düzeyi ile doğru orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir (7-9). Buradan yola çıkarak HBcrAg titresinin, HBV enfeksiyonunun evresi ile ilişkili bilgiler verebileceği düşünülecek yapılan çalışmalarda, immün toleran ve immün reaktif fazlarda ortalama HBcrAg titresinin yüksek olduğu ( $>8 \log U/ml$ ), HBeAg negatif kronik hepatit hastalarında daha düşük ( $4.82 \log U/ml$ ) ve inaktif taşıyıcılarda en düşük ( $2 \log U/ml$ ) olduğu saptanmıştır (10). Aynı zamanda kronik hepatit B'li hastaların takiplerinde HCC gelişim riski açısından da bilgi verebileceği yönünde çalışmalar vardır (6,10-13). HBcrAg  $>2.9 \log U/ml$  olduğunda HCC gelişim riskinin belirgin artış gösterdiği (HR 5,05; %95 CI, 2,4-10,63), KHB hastalarında HCC gelişim riski açısından HBV DNA titresinden daha değerli bir gösterge olduğu gösterilmiştir (13). HBcrAg titresinin NA veya IFN alfa ile tedavide cevap ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi, nüks riskinin belirlenmesi konularında yardımcı olabileceği ile ilgili çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir (14-16).

### Total Anti-HBc Düzeyi

Total HBc antikor titresini immün klerans ve reaktivasyon fazlarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İmmün toleran fazda ise HBV DNA yüksek titrede pozitif olmasına karşın total HBc antikor titresini inaktif taşıyıcılarda olduğu gibi çok düşük titrede kalmaktadır (17). Bunun yanında tedavi gören HBeAg pozitif KHB hastalarında, bazal total HBc antikor titresini ne kadar yüksek ise HBeAg serokonversiyonunun o kadar yüksek oranda olduğu görülmüştür (18,19).

### HBV Mutasyonları

HBV virüsü replikasyonu sırasında transkripsiyon hatalarının düzeltilmemesinden kaynaklı mutasyon sıklığı yüksektir. En sık mutasyonlar preS/S gen bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Bazal core promoter bölgesindeki A1762T/G1764A mutasyonunun HCC gelişimi açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir (20-23). Bu mutasyonun, total viral genom sayısının %45'i ve üzerinde bir oranda görülmesi siroz gelişimi riskini arttırmaktadır (24).

KHB hastalarında sık olarak karşılaşılan pre-S gen mutasyonu endoplazmik retikulumda (ER) büyük yüzey proteinlerinin birikmesine ve ER stresinin artmasına ve bu durumda HCC gelişim riski artışına neden olmaktadır (25,26). Daha önceki çalışmalarda preS gen delesyon mutasyonlarının HCC gelişimi

mi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde bulgular yayınlamıştır (27-30).

### Dolaşımda HBV RNA

Pregenomik RNA içeren vironlardan seruma çıktığı düşünülen HBV RNA parçaları cccDNA transkripsiyon aktivitesini göstermeleri açısından önemlidir (31-33). HBeAg pozitif hastalarda IFN alfa ve NA ile tedavi altında HBeAg kaybı ve NA tedavisi kesildikten sonra viral rebound gelişim riski açısından HBV RNA titreleri önemli bir belirteç olacak gibi görünmektedir (31, 34).

## 3. TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavi başlanmış KHB'li hastalarda tedaviye cevap değerlendirilirken virolojik cevap, serolojik cevap, biyokimyasal cevap ve histolojik cevap tanımlamaları önem kazanır (Tablo 5). Tedaviye verilen cevabın doğru yorumlanması ve gerektiğinde tedavi şeklinin değiştirilmesi virüse bağlı gelişebilecek komplikasyonların etkin şekilde azalmasını sağlar. Kronik HBV tedavisi için kullanılan güncel ilaçlar HBV replikasyonunu etkin şekilde baskılayabilmekte, ancak bu baskılamaya rağmen HCC gelişim riski tamamen ortadan kalkmamaktadır. Bu tedaviler ile HBsAg kaybı sağlansa bile cccDNA havuzunda ya herhangi bir değişiklik olmamakta, ya da cccDNA'ya etki minimal olmaktadır. Hücre çekirdeği içinde kalan cccDNA konak genomuna integre olarak HCC gelişimi açısından risk oluşturmaya devam edebilmektedir. Son dönemlerde cccDNA'ya klerensini amaçlayan ilaç tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. Bu nedenle ortaya çıkan yeni tanımlamada; tedavi altında HBV DNA baskılanmış ve anti-HBs gelişsin-gelişmesin HBsAg kaybı olması nedeni ile tedavi kesilme kararı alınan hastalar için fonksiyonel kür tanımı, cccDNA'nın elimine edildiği hastalarda ise tam kür (complete cure) tanımı kullanılmaya başlanmıştır (35). Hepatit B virüsünün yaşam siklusu daha iyi anlaşılmasına başlandıkça geliştirilmeye çalışılan tedavilerin amacı tam kür elde etmek olmuştur (Şekil 1).

## 4. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

### 4.1 İnterferon Tedavisi

İnterferon tedavisi; HBV virüsünün hücreye girmesi, virionun soyulması, DNA transkripsiyonu, RNA translasyonu ve viral partiküllerin toplanması gibi birçok aşamada HBV yaşam siklusuna etki etmektedir. IFN tedavisi genel olarak güvenli

**Tablo 5.** Tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve tanımlanması

<b>Virolojik cevap</b>	<b>NA tedavisi için:</b> Tedavi ile HBV DNA < 10 IU/ml (saptanamaz düzeye) inmesidir. Üç aylık tedaviye rağmen HBV DNA'nın 1 log'dan az düşmesi ise primer cevapsızlık olarak tanımlanır. Bir yıl sonunda, HBV DNA'da 1 log'dan fazla düşüş olmasına karşın saptanabilir HBV DNA olması parsiyel cevap olarak tanımlanır. Tedavi altında saptanabilen en düşük HBV DNA düzeyinden 1 log daha yüksek HBV DNA saptanması virolojik breakthrough olarak tanımlanır. Tedavi ile düşen ALT seviyelerinin tekrar yükselmesi biyokimyasal breakthrough olarak tanımlanır. Tedavi sonrası kalıcı cevap: Tedavi bitiminin 12. ayından sonra HBV DNA'nın <2.000 IU/ml olması durumudur. <b>IFN tedavisi için:</b> Tedavinin 6. ayı ve tedavi sonunda HBV DNA <2.000 IU/ml olması virolojik cevap olarak tanımlanır. Tedavi sonrası kalıcı cevap; tedavi sonlandıktan sonra 12. ayda HBV DNA <2.000 IU/ml olmasıdır.
<b>Serolojik cevap</b>	HBeAg için: HBeAg-pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonun gelişmesi HBsAg için: HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesi
<b>Biyokimyasal cevap</b>	Tedavi ile ALT normalizasyonu (<40 IU/ml). Üç ay ara ile bir yıl süre ile bakılan ALT'nin normal olması kalıcı biyokimyasal yanıt olarak tanımlansa da bunu her zaman saptamak kolay olmayabilir.
<b>Histolojik cevap</b>	Tedavi öncesi histolojik bulgulara göre tedavi sonrası nekroinflamatuvar aktivitede ve Ishak Fibrozis skorunda $\geq 2$ düzelme olması.

NA: Nükleosid/nükeotid analogları. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. IFN: Interferon. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni.

bir tedavi yaklaşımı olsa da hasta seçiminin uygun yapılması durumunda hepatic yetmezliğe kadar giden sonuçlar ile karşılaşılabilir. Dekompansasyon bulgusu olan siroz hastaları, portal hipertansiyon, otoimmün hastalığı olan hastalar, ciddi lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalar, ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar ve majör depresyonu olan hastalar IFN tedavisi için uygun olmayan hasta gruplarıdır.

KHB enfeksiyonlarında tercih edilecek interferon pegile interferon olup, pegile interferon alfa-2a 180 microG haftada bir cilt altına 48 hafta uygulaması önerilen tedavi doz ve süresidir.

Hafif-orta şiddette hepatit vakalarında ve portal hipertansiyonu olmayan kompanse siroz hastalarında kullanılabilir. HBeAg-pozitif KHB hastalarında 12 ay sonunda tedaviye cevap oranı %20-30 civarındadır. HBeAg-pozitif hastalarda HBeAg kaybı genellikle ilk 6 ayda görülmektedir. HBeAg kaybı ve HBV DNA < 2000 IU/ml kriterlerinin ikisinin beraber sağlanabildiği hasta oranı ise %23'tür (36). IFN ile tedavide, tedavi süresinde kalıcı cevabı öngörmemizi sağlayacak parametreler takip edilebilir. Örneğin, tedavinin ilk 6 ayında HBeAg kaybı olması tedavi bitiminden sonraki 3 yılda kalıcı cevap gelişme şansını %81'e çıkarmaktadır (5). İnterferon ile tedavi edilen HBeAg pozitif hastalarda HBsAg kaybı ise tedavi sonunda %3-7 arasındadır. Ancak bu hastalarda erken HBeAg kaybı

varsa, tedavi sonrası 3 yıllık takiplerde HBsAg kaybı %30'lara kadar çıkabilmektedir (37,38).

HBeAg-negatif hastalarda IFN tedavisine cevap HBeAg-pozitif hastalar kadar iyi değildir. Özellikle genotip D ve E için kalıcı virolojik cevap oranları %20'ye kadar inebilmektedir. Genotip C hastalarda yapılan bir çalışmada ise bir yıllık tedavi ile kalıcı cevap oranları %30 olarak bulunmuştur (39). HBeAg-negatif hastalarda HBsAg kaybı oranları her ne kadar düşük olsa da tedavi sonu cevap elde edilmiş hastalarda süre uzadıkça HBsAg kayıp oranları da o oranda artmaktadır. Bu oran 5 yılın sonunda %12'ye kadar çıkabilmektedir (1). HBeAg-negatif hastalarda IFN tedavisi başarı oranlarını arttırmak amacı ile 48 haftadan uzun tedavi verilen hastalar değerlendirildiğinde; genotip D hastalarda 96 haftalık tedavi ile virolojik yanıtın %29, HBsAg kayıp oranlarının %6 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 48 hafta tedavi gören hastalarda virolojik yanıt %12 bulunurken hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmamıştır (40). Genotip B ve C hastalar ile yapılan bir çalışmada ise 48 haftalık IFN tedavisi ile %16 virolojik cevap, %10 HBsAg kaybı saptanırken; 72 haftalık tedavi ile virolojik cevap oranları %50, HBsAg kayıp oranları %36 olarak bulunmuştur (41). Buna göre HBeAg-negatif hastalarda tedavide IFN düşünülüyor ise uzun süreli tedavinin daha etkin olduğu göz önünde tutulmalıdır.

IFN tedavisi planlanan tüm hastalar tam kan sayımı, ALT, tiroid stimulan hormon (TSH), serum HBV DNA ve HBsAg ile takip edilmelidir. Tam kan sayımı ve ALT'nin aylık kontrollerde bakılması, TSH'nin ise 3 ayda bir kontrolü önerilmektedir. HBeAg-pozitif hastalarda, tedavinin 3, 6, 12. aylarında ve tedavi sonrası 6. ve 12. ayda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe bakılması önerilmektedir (5). IFN tedavisinde amaç HBV DNA <2000 IU/ml düzeyine çekmek ve hatta ALT normalizasyonu ve HBeAg kaybı ile birlikte HBsAg serokonversiyonunu sağlamaktır.

#### 4.2 Oral Antiviraller-Nükleosit ve Nükleotid Analogları

Nükleosit/Nükleotid analogları (NAs), doğal nükleosit/nükleotidlere benzerlik gösterirler ve HBV polimeraz enzimini inhibe ederek etki ederler. Bu gruptan ilk kullanıma giren ilaç lamivudin olup viral replikasyonu etkin şekilde baskılayarak HBV'ye bağlı komplikasyonların gelişim riskini azaltmıştır. Ancak uzun süreli kullanımda yüksek oranda direnç gelişimi ve yeni ve etkin antivirallerin ortaya çıkması lamivudini tercih sıralamasında geriye atmıştır. Lamivudinden sonra kullanıma giren ilaçlar adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovir olmuştur. Entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahip olmaları ve düşük yan etki profilleri ile ilk tercih edilecek ilaçlardır. NAs'nın yan etkileri az olsa da, grup etkisi olarak tanımlanan mitokondrial toksisite en önemli yan etkilerden biridir. Bu ilaçlar insan mitokondrial polimeraz-y inhibisyonu ile mitokondrial toksisiteye neden olabilirler (42-44). Mitokondrinin hasar görmesi hücre içerisinde solunum zincirini bozarak ATP ve DNA sentezi gibi oksidatif fosforilasyon gerektiren reaksiyonlar gerçekleşemez. Mitokondrial polimeraz-y inhibisyonunun diğer bir sonucu da reaktif oksijen radikallerini artırarak hücreye zarar vermesidir (43,45,46). Mitokondrial toksisitenin klinik yansıması ise hematolojik bozukluklar, periferik nöropati, kas problemleri, kardiyak myopati, pankreatit, karaciğer yetmezliği ve laktik asidozdur (45,47). Bu etkiler daha sık olarak insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Mitokondrial toksisite açısından en göze çarpan etkiyi clevidin göstermektedir. Kore ve Filipinler'de kullanılan clevidinin grup etkisi olarak tanımlanmış ve diğer NAs açısından potansiyel toksisiteyi gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. NAs arasında lamivudin ve telbivudin myopati ve periferik nöropatinin en sık rapor edildiği preparatlar olmuştur. Özellikle uzun periferik nöronların mitokondrial

toksisiteye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (48). Myopati ve nöropati, özellikle IFN ile NAs kombine kullanan hastalarda daha belirgindir (46,48-50). Myopatisi olan hastalarda ortalama NAs kullanım süresi 6,4 ay olarak bildirilmiştir (51). Nükleosid/nükleotid analogu kullanımı ile ilişkili yan etkiler Tablo 6'da gösterilmiştir.

##### 4.2.1 Lamivudin

Sistidin analogu olan lamivudin (LAM), hücre içerisinde deoksi-sistidin kinaz enzimi tarafından fosforilize edilerek aktif formuna çevrilir. Aktif form viral revers transkriptaz (RTK) ile yarışmalı inhibisyona girerek RTK'ı inhibe eder ve viral DNA zinciri uzamasını sonlandırır (52). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda günlük doz 100 mg'dır. Lamivudin yan etkisi profili açısından güvenilir bir ilaç olmak ile birlikte, kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği uzun süre kullanımda ilaca karşı gelişen rezistans ve bunun sonucu olarak virolojik ve biyokimyasal alevlenme ortaya çıkmasıdır (1,2,42). LAM kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (%16), nazofaranjit (%13), baş ağrısı (%13,4), halsizlik (%12) olup, hastaların %6'sında ciddi yan etkiler görülmüştür (53). En önemli ciddi yan etki erken LAM direncine bağlı hepatit alevlenmesi ve bunun sonucunda hepatik dekompanseasyondur. NAs'nın grup etkisi olan mitokondrial toksisite sonucu olduğu düşünülen kreatinin kinaz (CK) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi çoğu vakada ilaç kesilmeden, ancak ciddi yükselmelerde ilaç kesildikten sonra kendiliğinden geri dönmüştür. LAM'a bağlı ciddi rabdomyoliz nadiren tanımlanmış olup vakaların çoğunda klinik tablo ve laboratuvar değerleri ilaç kesildikten sonra hızla geriye dönmüştür (54). LAM ile görülen nadir yan etkilerden birisi de akut distonik reaksiyondur. İki vakada bildirilmiş olup, tedavinin kesilmesi ile tablo geriye dönmüştür (55). İktioform döküntüler ve pankreatit vakaları da vaka bildirimleri şeklinde literatürdeki yerini almıştır (56-59) (Tablo 6).

##### 4.2.2 Telbivudin

Telbivudin (LdT), timidin nükleosid analogu olup, lamivudin ve adefovire göre daha potent viral inhibisyon sağlamasına rağmen, ilaca karşı yüksek rezistans gelişimi kullanımını sınırlamıştır (1,42). Telbivudin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), nazofaranjit, yorgunluk ve baş ağrısıdır (Tablo 6). Kreatinin kinaz (CK) yükselmesi sık görülmesine rağmen genellikle

**Tablo 6.** Nükleosid/nükleotid analoglarının yan etkileri ve gebelik kategorileri

NAs FDA Onay Yılı	Sınıf Etkisi	Renal Etki	En Sık Yan Etkiler	Lab. Takip	Nadir-Ciddi Yan Etkiler	Gebelik Kategorisi	Anne Sütünde Saptanma
Lamivudin (1998)	Myopati Nöropati	Yok	ÜSYE Nazofaranjit Baş ağrısı Yorgunluk ALT artışı CK artışı	ALT Bilirubin	Rabdomiyoliz Akut distoni Pankreatit Laktik asidoz	C	Var
Telbivudin (2006)	Myopati Nöropati*	Renoprotektif	ÜSYE Nazofaranjit Baş ağrısı Yorgunluk CK artışı	CK Serum laktat	Laktik asidoz	B	Var
Adefovir (2002)	Yok**	Ciddi nefrotoksik GFH azalması	Faranjit Halsizlik Baş ağrısı Flu-like semptomlar Bulantı	Serum kreatinin Serum fosfor	Hipofosfatemi Fankoni Sendromu	C	Bilinmiyor
Entekavir (2005)	Myopati***	Yok	Baş ağrısı ÜSYE Öksürük Nazofaranjit Yorgunluk Baş dönmesi Karın ağrısı Bulantı	Serum laktat	Laktik asidoz	C	Bilinmiyor
Tenofovir (2008)	Yok**	GFH azalması Hipofosfatemi	Baş ağrısı Nazofaranjit Bel ağrısı Bulantı Kemik mineral kaybı	Serum kreatinin Serum fosfor KMD	Yok	B	Var

KMD: Kemik Mineral Dansitometre. \*\*\*: Tek başına kullanıldığında çok nadir, diğer NAs ile kombinasyonda risk artıyor. \*\*: Çok nadir. Plasebo ile benzer \*: Özellikle interferon ile kombine edildiğinde

asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir. İlaç kesilmesini gerektiren CK yüksekliği nadiren görülür. Zou ve arkadaşlarının telbivudin kullanımına bağlı myopati ve CK yüksekliğini değerlendirdikleri prospektif 3 yıllık ve 200 hastalık çalışmada CK yüksekliği hastaların %84,3'ünde görülürken, hastaların sadece %5'inde myopati tespit edilmiştir. Takipte hiçbir hastada rabdomiyoliz saptanmamıştır (60). Çalışma sonuçlarına göre kadınlarda, 45 yaş altı hastalarda ve HBeAg negatif olan hastalarda CK yüksekliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. NAs kullanımı ile nadir de olsa ortaya çıkan ciddi yan etkilerden birisi de laktik asidozdur. Halsizlik, iştah kaybı, bulantı-kusma ve ekstremitelerde güçsüzlük gibi semptomlar ile gelen hastalarda mutlaka serum laktat düzeyi bakılmalıdır (61).

Telbivudine bağlı yan etkilerin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, mitokondrial hasar sonucu enerji meta-

bolizmasında oluşan hasar nedeni ile enerji yapımında azalma ve oksijen radikallerinde artma olması ve buna bağlı olarak sinir sistemi, kalp ve kas dokusu gibi enerji ihtiyacı fazla olan dokular ile ilişkili belirtilerin ön plana çıktığı düşünülmektedir.

Telbivudinin tek başına kullanımı ile ilişkili yan etkiler yanında, kombinasyon tedavilerinde telbivudinin eklenmesinin yan etkiler üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. Lamivudin ile kombine edilen telbivudin ek bir yan etkiye neden olmazken, interferon ile kombine edilmesi %17 oranında periferik nöropati gelişimine neden olmuştur (45,62). Bu sonuca göre telbivudinin interferon ile kombine edilmesi önerilmemektedir.

Telbivudin ile ilişkili ilginç bir bulgu renal protektif etkisidir. Kullanılan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) arttığı gözlemlenmiştir. Bu özelliğinden dolayı bazı merkezlerce kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda öncelikli tercih nedeni olmuştur.



### 4.2.3 Adefovir Dipivoksil

Adefovir (ADV) nükleotid analogu olan bir ön ilaçtır. İlaça direnç oranları yüksek olduğundan kullanımı lamivudin dirençli vakalarda adefovirin tedaviye eklenmesi şeklinde olmuştur. Kronik HBV tedavisinde kullanıldığı 10 mg/gün dozunda yan etkiler plasebo ile benzer bulunmuştur (63-66). En sık görülen yan etkiler; faranjit, halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve flu-like semptomlardır (63) (Tablo 6). Adefovirin en önemli yan etkisi doz bağımlı ortaya çıkan renal toksisitedir. Kreatinin değerlerinde yükselme ve hipofosfate mi yanında proksimal tübüler disfonksiyon oluşturarak Fanconi Sendromuna neden olabilmektedir. Adefovir kullanımına bağlı miyopati plasebo ile benzer oranda görülürken, diğer NAs ile birlikte kombine kullanımda laktik asidoz gelişim riski artmaktadır.

### 4.2.4 Entekavir

Entekavir (ETV), guanozin nükleosid analogu olup naiv hastalarda 0.5 mg, lamivudin dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Viral replikasyonu üç aşamada inhibe ettiği için ilaç direnci gelişim riski düşüktür. Entekavire bağlı gelişen yan etkiler doz bağımlı olmayıp, 0.5 mg ve 1 mg dozda kullanımında oluşan yan etkiler benzerdir (67, 68). En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ÜSYE, öksürük, nazofaranjit, halsizlik, baş dönmesi ve karın üst kısmında ağrıdır (Tablo 6). Çoğu yan etki hafif olup ilaç kesilmesini gerektirmez (67, 69). Ciddi yan etki sıklığı %7-10 arasında olup, ilaç kesilmesini gerektirme oranı %1-2'dir (67). Entekavir mitokondrial toksisite açısından en masum NAs'dur. Diğer antiviral tedaviler ile kombine edilen entekavirin toksisite riskini arttırmadığı görülmüştür (45,70). Entekavir ilişkili miyopati ve periferik nöropati vaka sunumları şeklinde bildirilmiş olsa da çok nadir görülen yan etkilerdir (42,48,51).

Dekompanse karaciğer sirozu hastalarında düşük ilaç direnci nedeni ile entekavir uygun ve tercih edilen bir ilaçtır. Ancak Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru yüksek olan hastalarda entekavir tedavisi ile laktik asidoz gelişebilmektedir (71). Yapılan retrospektif bir çalışmada, entekavir tedavisi alan 16 KHB ilişkili siroz hastasının 5'inde laktik asidoz gelişmiş, bir hasta laktik asidoz nedeni ile kaybedilmiştir. Diğer dört hastada ilaç kesilmesinin ardından 4-5 gün içerisinde laktik asidoz düzelmiştir (71). Laktik asidoz gelişen hastaların hepsinin MELD skorları 20'nin üzerinde iken, MELD skoru 18

altında olan hiçbir hastada laktik asidoz gelişmemiştir. Ancak diğer bazı çalışmalarda dekompanse sirozu olan hastalarda entekavir kullanan ve kullanmayanlar arasında fark olmadığı yönünde bulgular da yayınlanmıştır (72,73). Asya Pasifik Grubunun konsensus raporunda, KHB ilişkili dekompanse siroz hastalarında entekavirin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ve ilk sırada seçilecek tedavi yöntemi olduğu yönünde öneri bulunmaktadır.

### 4.2.5 Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) bir ön ilaç olup hücre içinde hidroliz ve fosforilasyon ile aktif hale gelen bir nükleotid analogudur. 2001 yılında HIV tedavisi için onaylanmış olup, 2008 yılında KHB tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Tanımlanmış ilaç rezistansı bulunmadığı ve KHB tedavisinde kullanıldığı dozlarda (245 mg/gün) düşük yan etki profiline sahip olması nedeni ile güncel uygulamalarda öncelikli tercih edilmesi önerilen ilaçtır (2,74). En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, nazofaranjit, sırt ağrısı ve bulantıdır (Tablo 6). Tedaviye bağlı yan etki %6 görülürken, ciddi yan etki oranı %4 olarak saptanmıştır. Yan etkilere bağlı ilacın kesilme gerekliliği ise %1'in altındadır (45, 75).

Uzun süreli tenofovir ile tedavi edilen HIV hastalarında osteomalazi ve kemik mineral dansitesinde azalma saptanmıştır. Kemik mineral dansitesindeki azalmanın HIV enfeksiyonu nedeni osteoblast aktivitesinin azalması ve osteoklast aktivitesinin artması olarak yorumlanmıştır. Ancak daha sonraki yayınlarda tenofovirin osteoblast gen ekspresyonu ve fonksiyonlarını değiştirerek de kemik mineral dansitesini değiştirebildiği gösterilmiştir (76). Osteomalazi ile ilişkili öne sürülen bir diğer mekanizma ise, tenofovire bağlı gelişen proksimal renal tübüler hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkan hipofosfateminin yeterli kemik mineralizasyonunu engellediği yönündeki görüştür (42). Kronik hepatit B'li 53.500 hastanın takip edildiği bir çalışmada, NAs ile tedavi gören 7.046 hasta tedavi görmeyen hastalar ile, tedavi gören hastalar ise nükleosid veya nükleotid analogu kullanımlarına göre ayrılmış ve gruplar arasında kırık riski açısından fark değerlendirilmiştir (77). Buna göre sadece kalça bölgesindeki kırık riski nükleotid analogu alan hastalarda daha sık olarak saptanırken, diğer kemik bölgelerinde kırık riskinin diğer gruptaki hastalardan farklı olmadığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada tenofovir kullanan hastaların zaman içerisinde kemik dansitelerindeki değişim değerlendirilmiş ve kemik dansitesindeki azalmanın

4-7. tedavi yıllarında plato çizdiği ve sürekli bir azalma olmadığı görülmüştür (78). Bu bulgular eşliğinde kemik kırıklarına meyil yaratan sigara içimi, düşük vücut kitle indeksi (BMI), ileri yaş ve menopozdaki kadın hastalarda tenofovir tedavisi altında kemik mineral dansitesinin yakın takip edilmesi önerilmektedir.

## 5- ÖZEL HASTA GRUBUNDA TEDAVİ

### 5.1 HBV/HIV Ko-Enfeksiyonu

HIV ile ko-enfeksiyonun varlığında HBV'ye bağlı fibrozis, siroz ve HCC gelişim riski belirgin şekilde artış gösterdiğinden, bu hastaların mutlaka tedavi edilmeleri gerekir. HIV ko-enfeksiyonu varlığında HBV için monoterapi verilmesi dirençli HIV enfeksiyon riskini arttıracığından tenofovir (TDV) veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) içeren antiretroviral tedavilerin seçilmesi uygun olur. Bu hasta grubunda HBV'ye yönelik antiviral tedavinin kesilmesi önerilmemektedir.

### 5.2 HBV/Hepatit Delta Virüsü Ko-Enfeksiyonu

İster hepatit delta virüsü (HDV) ko-enfeksiyonu olsun ister süperenfeksiyonu olsun HBV klinik seyrini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durumda baskın viral aktivite çoğunlukla HDV yönündedir (1). Bu nedenle tedavi HDV'ye göre planlanmalıdır. Şu ana kadar HDV hepatiti için onaylanmış tek tedavi IFN- $\alpha$ 'dır (1, 79). Standart IFN tedavisi 48 haftadır. Tedavi sırasında tedaviye cevap veya cevapsızlığı öngörmemizi sağlayacak güvenilir bir parametre yoktur. Tedavinin erken döneminde cevap alınamayan hastalar tedavinin 24. haftasından sonra cevap vermeye başlayabilirler. Bu nedenle herhangi bir parametreye bakılmaksızın, hasta tolere edebiliyor ise tedavi 48 haftaya tamamlanmalıdır. Daha uzun süreli tedavilerin kalıcı cevap açısından anlamlı bir üstünlüğü olabileceği düşünülse de sonuçlar çok yüz güldürücü olmamıştır (80, 81). IFN- $\alpha$  ile tedavi sırasında cevap oranları %17-47 arasında değişse de, tedavi bitiminden sonraki 24. haftadaki cevap oranı %25'in altındadır. Ayrıca altıncı ay sonrasındaki takiplerde de HDV RNA cevap alınmış hastaların yarısından çoğunda tekrar pozitifleşmektedir. Bu nedenle HDV enfeksiyonunda HBsAg negatifleşmediği sürece nüks açısından takibe devam etmek uygun olur. HDV ko-enfeksiyonu varlığında saptanabilir HBV DNA varsa tedaviye NA eklenmesi düşünülebilir (5).

### 5.3 HBV/Hepatit C Virüsü Ko-Enfeksiyonu

HBV veya hepatit C virüsü (HCV) pozitifliği saptanan her hasta kan ile bulaşan ve birlikte bulunma riski yüksek diğer enfeksiyon etkenleri açısından da değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde HBV/HCV ko-enfeksiyonu saptanan hastalarda hepatit sonucu siroz ve HCC gelişim riskinin de her bir enfeksiyonun ayrı ayrı siroz ve HCC geliştirme riskinden daha yüksek olduğu bilinmelidir. Daha önce her iki enfeksiyonun ortak tedavisi IFN- $\alpha$  iken artık HCV tedavisinde direk etkili antiviraller (DAAs) kullanılmaktadır. HBV/HCV ko-enfeksiyonu olan hastalarda DAAs tedavi ile HBV reaktivasyonu ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (82-84). Reaktivasyon HBsAg-pozitif hastalarda görülürken anti-HBc pozitif, HBsAg negatif hastalarda çok düşük oranlarda kalmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında, 2017 EASL kılavuzu HBsAg pozitif hastalarda DAAs kullanılacağı zaman, tedavi başlangıcından DAAs tedavi bitiminin 12. haftasında kadar NA ile profilaksi yapılmasını önermiştir (5). HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif hastalarda ise HBV reaktivasyonu açısından ALT takibi yapılması, yüksek saptanması durumunda HBV için viral markerler bakılarak tedavi kararı verilmesi önerilmektedir.

### 5.4 Akut Hepatit B

Akut B hepatitinde erişkin hastaların %95'i herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymaksızın iyileşmektedir. Bu hasta grubunda tedavi amacı akut-subakut karaciğer yetmezliği gelişim riskini azaltmaktır. Bu hastalarda koagülopati varlığı [uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) >1.5] ve uzamış akut hepatit kliniği (>4 hafta) ciddi akut hepatit olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmalar, bu hasta grubunda erken dönemde başlanan NA'nın akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakli ve mortalite oranlarını düşürdüğünü göstermiştir (39, 85). Seçilecek tedavi ETV, TDF (TAF) veya LAM olabilir. Ayrıca, akut hepatit B'li hastalarda erken NA tedavisinin kronik enfeksiyon riskini arttırabileceği görüşü de çalışmalar ile çürütülmüş olup (86,87), hatta genotip A hastalarda kronikleşme riskini azalttığı saptanmıştır (88).

### 5.5 Sağlık Çalışanları

Sağlık çalışanları HBV enfeksiyonu için hem bulaş hem de bulaştırma açısından özel bir konuma sahiptir. Tüm sağlık çalışanlarının standart temizlik ve korunma protollerinin dışında HBV'ye karşı aşılınması bulaş riski açısından alınabilecek etkin ve yegane önlemdir. HBsAg pozitif sağlık çalışanlarının

ise hastalara HBV enfeksiyonu bulaştırma riski olmak ile birlikte elimizde oransal bir veri yoktur. EASL 2017 kılavuzunda HBV DNA >200 IU/ml olan ve özellikle diş ve cerrahi kliniklerinde çalışan sağlık çalışanlarının diğer tedavi kriterlerini tamamlamasalar bile NA ile tedavi edilmesi önerilmektedir (5).

### 5.6 İmmüsupresif Tedavi Alacak Hastalar

Tüm immüsupresif tedavi alacak hastalar tedaviye başlamadan önce HBV açısından değerlendirilmelidir. Buna göre immüsupresif tedavi alacak hastalar HBV reaktivasyonu açısından düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılarak değerlendirilmelidir (89,90). HBsAg negatif ve anti-HBc negatif hastalar HBV için aşılanmalıdır. HBsAg pozitif hastalarda, kronik hepatit varlığında tedavi başlanmalı ve kronik hepatit B için standart takip ve tedavi protokolü uygulanmalıdır. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan, normal şartlarda tedavi kriterlerini tamamlamayan hastalarda ise immüsupresif tedavi öncesi profilaktik antiviral tedavi verilmelidir. Tedavi için seçilecek ilaçlar LAM, ETV veya TDF'dir. Bu tedavinin süresi rituksimab içermeyen immüsupresif tedavi rejimleri için tedavi bitiminden sonraki 12. aya kadar iken, rituksimab içeren rejimler için bu süre 18 aydır. Bu süre boyunca 3-6 ayda bir karaciğer enzimleri ve HBV DNA takip edilmelidir (91,92).

HBsAg negatif anti-HBc total pozitif hastalarda ise profilaktik veya preemptive tedavi yaklaşımlarından hangisinin seçileceği viral belirteçlere bakılarak karar verilir. HBsAg negatif ancak HBV DNA saptanabilir düzeyde olan hastalar HBsAg pozitif hastalar gibi tedavi edilmelidir (5). Anti-HBc pozitif ve rituksimab alacak hastalarda 18 ay profilaktik tedavi uygulanmalı, profilaksi bitiminden 12 ay sonrasında kadar belli aralıklar ile HBV DNA ve ALT düzeyi takip edilmelidir.

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar rituksimab ve/veya yüksek ve uzun süreli steroid tedavisi almayacak ise HBV reaktivasyonu için düşük riskli hastalar olarak kabul edilirler. Bu hastalarda profilaktik antiviral tedavi yerine preemptive tedavi seçeneği daha uygundur. Bu hastalar 1-3 ayda bir ALT, HbsAg ve/veya HBV DNA ile takip edilmeli, viral replikasyon olduğu düşüldüğünde tedavi başlanmalıdır.

### 5.7 Diyaliz ve Renal Transplantasyon

Diyalize giren hastalarda HBV prevalansının yüksek olması halen ciddi bir problemdir. Tüm diyaliz ve renal transplantasyon düşünülen hastalar HBV açısından taranmalıdır (5). Her ne kadar, aşı cevabı düşük olsa da seronegatif hastalar aşılanmalıdır (93,94). Böbrek yetmezliği olan hastalarda verilecek NAs dozları Tablo 7'de gösterilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan ancak hepatit bulgusu olmayan diyaliz hastalarında hepatit gelişimi açısından takip önerilmekte olup tedavi başlanması önerilmemektedir. Kronik hepatit bulguları olan hastalarda ise, tercihan ETV ile (veya TAF) tedaviye başlanmalıdır. ETV dozu glomerüler filtrasyon hızına göre ayarlanmalıdır. TAF başlanacak hastalarda ise GFR < 15 ml/dk olmadığı sürece doz ayarlamasına gerek yoktur (95-97).

İnterferon tedavileri renal transplantasyon hastalarında kontrendikedir. HBsAg pozitif tüm renal transplant alıcısı hastalarda tedavi başlanmalıdır. TDF'in renal toksisite potansiyeli göz önüne alındığında öncelikli seçilecek tedavi ETV (veya TAF) olmalıdır. Nakil yapılan hastalarda tedavi uzun süreli olup, renal fonksiyon testleri yakın takip edilerek doz ayarlamaları yapılmalıdır. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda profilaktik tedaviye ihtiyaç yoktur. Ancak bu hastalarda HBsAg takip edilmeli, serokonversiyon saptanırsa tedavi planı yapılmalıdır.

**Tablo 7.** Kreatin klerensine göre NAs ve IFN dozunun ayarlanması

Kr. Kl (ml/dakika)	Lamivudin	Telbivudin	Adefovir	Entecavir	Tenofovir	Pegile İnterferon
≥50	100 mg/gün	600 mg/gün	10 mg/gün	0,5 mg/gün	245 mg/gün	180 mcg/hafta
30-49	100 mg ilk doz, sonra 50 mg/gün	600 mg/gün gūnaşırın	10 mg iki gūnde bir	0,25 mg/gün	245 mg iki gūnde bir	135 mcg/hafta
15-29	35 mg ilk doz, sonra 25 mg/gün	600 mg üç gūnde bir	10 mg üç gūnde bir	0,15 mg/gün	245 mg 2-3 gūnde bir	
5-14	35 mg ilk doz, sonra 15 mg/gün	600 mg üç gūnde bir	10 mg üç gūnde bir	0,05 mg/gün	245 mg/hafta	
<5	35 mg ilk doz, sonra 10 mg/gün	600 mg dört gūnde bir	10 mg/hafta diyaliz sonrası	0,5mg/gün diyaliz sonrası	245mg/hafta diyaliz sonrası	

Kr. Kl: Kreatin klerensi. NAs: Nükleotid ve nükleosid analogları. IFN: İnterferon.

## 5.8 Karaciğer Dışı Bulguları Olan Hastalar

HBV'ye bağlı gelişen vaskülit, poliarteritis nodoza, artralji, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi ekstrahepatik bulguların çoğu immünite ilişkili olup tedavilerinde interferon kullanılması önerilmemektedir. HBV replikasyonu ile birlikte ekstrahepatik bulguların varlığında NA ile tedavi başlanmalıdır (5).

## 5.9 Gebeler

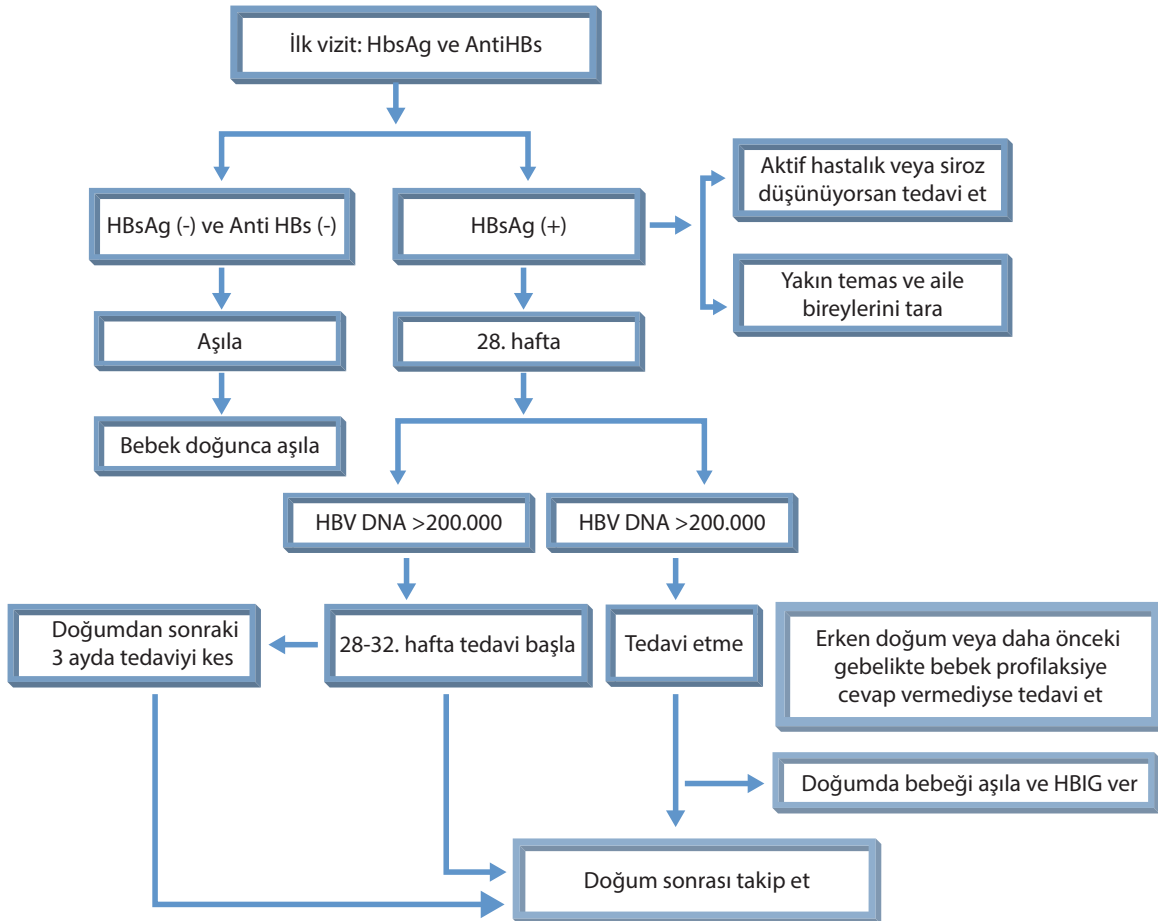
Gebe kalma planları olan doğurganlık yaşındaki kadınların çoğu immün-toleran fazdadır. Yani HBeAg (+), yüksek HBV DNA titresi ve normal ALT düzeyi ile karşımıza çıkarlar. Kronik hepatit B enfeksiyonu tek başına fertilité üzerine olumsuz bir etki yaratmaz. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kadın hastalarda yaklaşım; enfeksiyonun evresi, viral yük, perinatal

alevlenme riski, fetüse intrauterin ve doğum sırasında bulaş riski, kullanılacak ilaçların gebelik süreci ve sonrasına etkisi, gebe kalındysa gebeliğin hangi döneminde olduğu göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi tüm gebelerin ilk doktor vizitinde taranmasını, bu taramanın HBsAg ve anti-HBs bakılarak yapılmasını, her iki test negatif ise özellikle bulaş riski yüksek gebelerin aşılama programına alınmasını önermektedir (98) (Şekil 2).

Hepatit B enfeksiyonu tek başına gebeliğin seyrini etkilemez iken, gebelik oluşması siroz hastaları dışında kronik hepatit B hastalığının seyrini etkilememektedir. Ancak hepatit B'ye bağlı sirozu olan gebelerde anne ve bebek ölümleri, düşük, gebelik hipertansiyonu, erken doğum, plasenta anomalileri

## Gebelikte HBV takibi (1)



Şekil 2. Gebelikte HBV takibi (1)

ve intaruterin gelişme geriliğine sık olarak rastlanmaktadır (99,100).

Kronik hepatit B nedeni ile oral antiviral tedavi kullanırken gebe kalan hastalarda tedavinin kesilmesi veya devam edilmesi konusu tartışmalıdır. Özellikle organogenezin olduğu ilk trimesterde ilaçların fetüs üzerine etkileri öngörülemez. Bu durumda alınan kararlarda hasta ve yakınlarını ayrıntılı olarak bilgilendirilerek ortak bir karar almak önemlidir. Hastada siroz bulgusu yok ise tedavinin kesilerek alevlenme açısından yakın takip edilmesi izlenebilecek bir yöntemdir. Ancak, siroz bulgularının varlığı gebelik süresince anne ve fetüsü riske sokabilir. Dört yüz HBV ilişkili siroz hastasının gebelik süresince takibinde %15 hastada ciddi hastalık aktivasyonu ve dekompanasyon, %1.8 maternal mortalite, %5.2 fetal mortalite ile sonuçlanmıştır (101).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, gebelerde HBV DNA titresinin 200.000 IU/ml üzerinde olması durumunda 32. haftada tenofovir başlanmasını, doğumdan sonra bebeğe ilk 12 saat içinde aktif ve passif immünizasyon uygulanmasını önermektedir (98). HBV DNA titresi 200.000 IU/ml altında saptan gebelerde aktif karaciğer hastalığı düşünülmüyorsa tedavi önerilmemektedir. 2017 EASL kılavuzunda ise HBV DNA titresi 200.000 IU/ml veya HBsAg  $>4 \log^{10}$  olması durumunda 24-28 haftalar arasında tedavi başlanmasını önermektedir. Yine aynı kılavuza göre tedavi almayan HBV hastaları ile tenofovir tedavisi altındaki hastaların emzirmesinde bebek için herhangi bir sakınca olmadığı bildirilmiştir (5).

Daha önce kabul gören görüş HBV hastalığı olan gebelerin sezeryan ile doğum yapmasının bebeğe bulaş riskini azalttığı yönünde iken takip eden çalışmalarda normal doğumlarda böyle bir risk artışı olmadığı gösterilmiştir (102,103).

## 6- HBV İÇİN YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### HBV Yaşam Siklusuna Etkili İlaçlar

Hepatit B virüsünün yaşam siklusunun anlaşılması, bu basamaklara yönelik tedavi ajanları için çalışmaları hızlandırmıştır (Şekil 1). Hepatit B virüsünün hepatosit yüzeyine tutunarak hücre içine alınmasını sağlayan sodyum taurokolat ko-transporter polipeptit (SLC10A1) yeni hepatositlerin enfekte edilmesinde kilit rol oynar. SLC10A1 inhibisyonu ile hepatosit kültürlerinde hücrelerin enfekte olması engellenmiştir (104,105). Ayrıca siklosporin kullanımının da hücre

kültürlerinde bu yolla viral infektiviteyi azalttığı gözlemlenmiştir (105). Hücre içerisine giren nükleokapsit içerisindeki rcDNA'nın hem nükleusa taşınması, hem de nükleusa girip cccDNA'ya dönüşümü ile ilişkili basamaklar ve bu basamaklarda görevli yapılar halen net olarak bilinmemekle birlikte, sülfonamid benzeri yapıya sahip ajanların cccDNA oluşumunu bloke ettiği gösterilmiştir (106). Oluşan cccDNA ise sitokinler ile uyarılan APOBEC3A/B ile hepatotoksik etki olmaksızın cccDNA parçalanmasını sağlayabildiği görülmüştür (107,108). Bunun dışında cccDNA için spesifik DNA parçalayıcı enzim sistemleri üzerinde çalışılmaktadır (109).

cccDNA HBV proteinleri için bir kalıp görevi görür. Epigenetik çalışmalar cccDNA tarafından kodlanan proteinlerin aktivitesinin baskılanarak cccDNA'nın fonksiyonel olarak susturulmasını amaçlamaktadır (110,111). Bu protein yapılar HBV spesifik olduğundan geliştirilecek tedavilerin de konak üzerine minimal yan etki profiline sahip olacağı düşünülmektedir. Epigenetik olarak cccDNA'nın kodladığı proteinlerin aktivitesinin bastırılması yanında HBV replikasyonu için kullanılan RNA moleküllerinin aktivitesini azaltan moleküller de çalışma aşamasındadır (ARC-520, ARB-1467, ALN-HBV) (112).

Hücre içinde sentezlenen viral proteinler ve genom, vironu oluşturmak üzere bir araya gelirler. Monoklonal HBsAg antikorları bu toplanma sonucu viron oluşumunu engellemek amacıyla denenmiştir. Diğer taraftan, Rep2139 molekülü HBsAg sekresyonunu tanımlanamamış bir mekanizma ile engellemektedir. Bu molekülün interferon ile birlikte kullanımı dolaşımdaki HBsAg titresini belirgin şekilde azaltmış, anti-HBs serokonversiyonu için ise cesaret verici sonuçlar elde olunmuştur (113).

### İmmün Sistem Üzerinden Etkili İlaçlar

Akut HBV enfeksiyonunun seyrinde viral temizlenmede en etkin cevap T hücre cevabıdır (114). Kronik HBV enfeksiyonunda uzamış antijenik uyarı, antijen sunucu hücrelerdeki defekt ve tolerojenik moleküllerin aşırı salınımı T hücre üzerinde tükenmişlik etkisi yaratarak T hücre cevabının etkinliğini azaltır. Bu da virüse karşı etkin immün cevap oluşmasını olumsuz yönde etkiler (115,116).

### Innate immün cevap

#### Sitokinler ve İnterferon

İnterferonlar ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ) ve sitokin/komokiler [tümör nekrozis

faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6,IL-2, IL-12,IL-18 vb] hayvan modellerinde değişik seviyelerde HBV replikasyonunu etkilemektedir (117) (Tablo 8). Bu sitokilerin dışarıdan verilmesi ile tedavide önemli bir yol kat edileceği düşünülse de oluşan yan etkiler nedeni ile çalışmalar hayal kırıklığı ile sonlanmıştır. Ancak bu sitokinlerin sentezinden sorumlu hücrelerin uyarılması ve sitokin düzeyinin bu şekilde artırılması bu bakış açısına yeni bir kapı aralamıştır. Özellikle interferonların sentezlenmesinden sorumlu olan plazmasitoid dentritik hücreler ve myeloid dentritik hücrelerin TLR7/9 veya TLR3 aracılığı ile aktive edilmesi innate immün sistemi aktive edeceği düşünülmüştür. Oral TLR7 agonisti olan GS-9620'nin kullanıldığı şempanzelerde ilacın etkin bir antiviral etkinlik gösterdiği saptanmıştır (118). Daę sıçanlarında yapılan çalışmalar da benzer sonuçlara HbsAg serokonversyonu ile cccDNA seviyesinde ciddi azalmanın eşlik ettiği saptanmıştır (119).

### Kalıp Tanıma Reseptör Agonistleri

Hepatit B enfeksiyonunda, enfekte hepatosit üzerinde kalıp tanıma reseptör agonistleri [pattern recognition receptor (PRR)] belirir ve immün sistem tarafından bu hücrenin tanınmasını sağlar (120). HBV virüsü bu reseptörlerin down-regüle olmasını sağlayarak kendisine karşı oluşacak innate immün cevabı baskılayabilmektedir (121). NA ile TLR2 gibi PRR agonistlerinin kullanıldığı dağ sıçanlarında karaciğer mikro çevresinde innate immün cevabın tekrar aktive edildiği gösterilmiştir (122).

### Hüresel Apoptoz İnhibitörleri

Hüresel apoptoz inhibitörleri (cIAP) TNF- $\alpha$ 'nın doğal apoptotik etkisini antagonize ederler. Birinapant, cIAP inhibisyonu yaparak, HBV ile enfekte hepatositlerin ve HBV'nin klerensini

arttırmaktadır (123). Birinapant bu mekanizma ile over ve kolorektal kaserlerde faz III çalışma düzeyinde kullanılmaktadır (124).

### T hücresi Mühendislięi

HBV spesifik T hücrelerinin artırılmasını amaçlar. HBV ile enfekte hepatositlerin HLA aracılığı olmaksızın T hücreleri üzerine yüklenmiş chimeric antijen reseptörleri tanımlanması fikrine dayanır (125). Bu yöntem HBV pozitif metastatik karaciğer tümörü olan hastalarda denenmektedir (126, 127).

### CD39/CD73 İnhibitörleri

Kronik HBV enfeksiyonunda karaciğer parankimi T-reg hücreler tarafından yoğun bir şekilde infiltre edilerek yüksek miktarda CD39 salınımına neden olurlar. CD39 ekstraselüler adenozin grubundan bir ektonükleotidazdır ve aneriye (hüresel cevapsızlık) katkıda bulunur (128). Yeni tedavi yaklaşımları immün fonksiyonların restorasyonunda ektonükleotidazları hedef almaya başlanmıştır.

### Tedavi Edici Aşılar

Rekombinant HBV proteinleri kullanılarak B hücreleri tarafından virüsü nötralize edecek antikörlerin üretimi klinik olarak başarılı olmamıştır. Bunun üzerine, HBV-spesifik CD8 T hücrelerin uyarılması gündeme gelmiştir. Her ne kadar klinik kullanıma giren bir aşı olmasa da tükenmişlik yaşayan T hücrelerinin uyarılması komplet kür sağlanabilmesi için bir seçenek veya bir tercih olabilir.

İnsanoğlunun hepatit B virüsü ile savaşı sürmektedir. Bu savaş, HBV hakkında edindiğimiz bilgilerin artması ile bizim lehimize dönmeye başlayacaktır. cccDNA'ya yönelik immün sistem üzerinde etki edecek ilaçların kullanıma girmesi gelecekte en büyük umut ışığı olarak görülmektedir.

**Tablo 8.** İnterferon ve sitokinlerin HBV replikasyonunu etkileme basamakları

Viral Replikasyon Basamağı	Etkin Sitokinler
Hücreye giriş	IFN- $\alpha$ , IL-6
cccDNA'nın epigenetik kontrolü	IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$
cccDNA'nın konak genomuna entegrasyonu	IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$
HBV RNA'ların transkripsiyonu	IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-6, TFF- $\beta$ , IL-1 $\beta$
Transkripsyon sonrası RNA ve kapsit stabilizasyonu	IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$
Protein translasyonu	IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$
Viron sekresyonu	IFN- $\alpha$

IFN: İnterferon. IL: İnterlökin. TNF: Tümör nekrozis faktör.

## KAYNAKLAR

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. [Practice Guideline]. 2012 Jul;57(1):167-85.
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. [Practice Guideline]. 2016 Jan;10(1):1-98.
3. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55.
4. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Dec 12;11:337.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Apr 18.
6. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Apr 01;213(7):1096-106.
7. Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Feb;26(1):90-6.
8. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;45(12):3942-7.
9. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan;81(1):27-33.
10. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jun;21(6):606 e1-10.
11. Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2017 Mar;89(3):463-8.
12. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. *J Hepatol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Mar;58(3):427-33.
13. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):48-56.
14. Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2014 Jan;44(1):1-8.
15. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, Boyer N, Castelnau C, Giuily N, et al. Baseline HBsAg and HBcrAg titres allow peginterferon-based 'precision medicine' in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2016 Nov;23(11):905-11.
16. Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2016 Jun;36(6):827-36.
17. Jia W, Song LW, Fang YQ, Wu XF, Liu DY, Xu C, et al. Antibody to hepatitis B core antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. [Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Dec;93(29):e322.
18. Yuan Q, Song LW, Liu CJ, Li Z, Liu PG, Huang CH, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level may help predict treatment response in chronic hepatitis B patients. *Gut*. [Comment Letter]. 2013 Jan;62(1):182-4.
19. Fan R, Sun J, Yuan Q, Xie Q, Bai X, Ning Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues. *Gut*. [Clinical Trial, Phase IV Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Feb;65(2):313-20.
20. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 May 01;193(9):1258-65.
21. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Sep 01;194(5):594-9.
22. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb;124(2):327-34.
23. Lin CL, Liao LY, Wang CS, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, et al. Basal core-promoter mutant of hepatitis B virus and progression of liver disease in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Liver Int*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Jun;25(3):564-70.
24. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, et al. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Feb;64(2):292-302.
25. Wang HC, Huang W, Lai MD, Su JJ. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis. *Cancer Sci*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Aug;97(8):683-8.
26. Su JJ, Wang LH, Hsieh WC, Wu HC, Teng CF, Tsai HW, et al. The emerging role of hepatitis B virus pre-S2 deletion mutant proteins in HBV tumorigenesis. *J Biomed Sci*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2014 Oct 15;21:98.
27. Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, et al. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jul;22(7):1098-103.

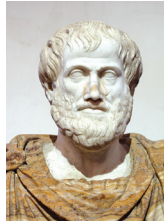
28. Chen CH, Hung CH, Lee CM, Hu TH, Wang JH, Wang JC, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Nov;133(5):1466-74.
29. Chen BF. Different pre-S deletion patterns and their association with hepatitis B virus genotypes. *World journal of gastroenterology*. 2016 Sep 21;22(35):8041-9.
30. Wang C, Teng Z, Zhu Y, Zhao AZ, Sun C. Associations between pre-S deletion mutation of hepatitis B virus and risk of hepatocellular carcinoma in the Asian population: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Apr 14;21:1072-7.
31. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):700-10.
32. Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lutgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol*. [Letter]. 2017 Feb;66(2):460-2.
33. Wang J, Du M, Huang H, Chen R, Niu J, Jiang J, et al. Reply to: "Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": Consistent loss of serum HBV RNA might predict the "para-functional cure" of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. [Letter]. 2017 Feb;66(2):462-3.
34. van Bommel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Kruger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology*. [Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jan;61(1):66-76.
35. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut*. [Review]. 2015 Aug;64(8):1314-26.
36. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep;58(3):872-80.
37. Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment Hepatitis B Surface Antigen Seroreversion: The Bane of Combination Therapy in Chronic Hepatitis B? *Gastroenterology*. [Letter]. 2016 May;150(5):1254-5.
38. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Jan;150(1):134-44 e10.
39. Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An Observational, Multicenter, Cohort Study Evaluating the Antiviral Efficacy and Safety in Korean Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Pegylated Interferon-alpha 2a (Pegasys): TRACES Study. *Medicine (Baltimore)*. [Multicenter Study Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Apr;95(14):e3026.
40. Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Feb;62(2):290-8.
41. Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*. [Randomized Controlled Trial]. 2014 Oct;86(10):1705-13.
42. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. [Review]. 2011 Dec;66(12):2715-25.
43. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. [Review]. 2014 Mar;29(3):428-34.
44. Wolters LM, Niesters HG, de Man RA. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. [Review]. 2001 Dec;13(12):1499-506.
45. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. [Consensus Development Conference, NIH]. 2009 May;49(5 Suppl):S185-95.
46. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jan;62(1):41-7.
47. Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Dec;38(12):2743-9.
48. Mak LY, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. [Review]. 2016;15(3):383-92.
49. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol*. [Review]. 2009 Oct;51(4):787-91.
50. Wang M, Da Y, Cai H, Lu Y, Wu L, Jia J. Telbivudine myopathy in a patient with chronic hepatitis B. *Int J Clin Pharm*. [Case Reports]. 2012 Jun;34(3):422-5.
51. Yuan K, Guochun W, Huang Z, Lin B, Zhou H, Lu X. Entecavir-associated myopathy: a case report and literature review. *Muscle Nerve*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2014 Apr;49(4):610-4.
52. Palumbo E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *Braz J Infect Dis*. [Review]. 2008 Oct;12(5):355-7.
53. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;136(2):486-95.
54. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Bresadola F, Della Rocca G, Viale P. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. [Letter]. 2005 Mar;5(3):634.
55. Song X, Hu Z, Zhang H. Acute dystonia induced by lamivudine. *Clin Neuropharmacol*. [Case Reports]. 2005 Jul-Aug;28(4):193-4.
56. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Apr;13(4):256-63.
57. Kaptanoglu AF, Kutluay L. Ichthyosiform eruption associated with lamivudine in a patient with chronic hepatitis-B infection. *Int J Clin Pract*. [Case Reports]. 2005 Oct;59(10):1237-8.



58. Soylu AR, Dokmeci G, Tezel A, Cakir B, Umit H, Karahan N, et al. Lamivudine-induced acute pancreatitis in a patient with decompensated Hbv-related chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol*. [Case Reports Letter]. 2004 Feb;38(2):134.
59. Tuon FF, Guastini CM, Boulos MI. Acute pancreatitis associated with lamivudine therapy for chronic B hepatitis. *Braz J Infect Dis*. [Case Reports]. 2008 Aug;12(4):263.
60. Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *J Viral Hepat*. 2011 Dec;18(12):892-6.
61. Jin JL, Hu P, Lu JH, Luo SS, Huang XY, Weng XH, et al. Lactic acidosis during telbivudine treatment for HBV: a case report and literature review. *World journal of gastroenterology*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2013 Sep 07;19(33):5575-80.
62. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. [Clinical Trial Clinical Trial, Phase II Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug;129(2):528-36.
63. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb 27;348(9):808-16.
64. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*. [Comparative Study Review]. 2003;63(20):2215-34.
65. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Apr;48(4):512-7.
66. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb 27;348(9):800-7.
67. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther*. [Review]. 2006 Feb;28(2):184-203.
68. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. [Clinical Trial, Phase II Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Sep;23(9):1320-6.
69. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2016 Feb;63(2):377-87.
70. Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonno RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Feb;52(2):598-605.
71. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2001-6.
72. Marzano A, Marengo A, Marietti M, Rizzetto M. Lactic acidosis during Entecavir treatment in decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis*. [Letter]. 2011 Dec;43(12):1027-8.
73. Keating GM. Entecavir: a review of its use in the treatment of chronic hepatitis B in patients with decompensated liver disease. *Drugs*. [Review]. 2011 Dec 24;71(18):2511-29.
74. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2.
75. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World journal of gastroenterology*. [Review]. 2014 Jun 21;20(23):7169-80.
76. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Feb 01;211(3):374-82.
77. Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Tsoi KK, Chan HL. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology*. [Comparative Study Evaluation Studies]. 2015 Sep;62(3):684-93.
78. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci*. [Randomized Controlled Trial]. 2015 May;60(5):1457-64.
79. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. [Meta-Analysis]. 2012 Mar;35(6):663-73.
80. Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther*. 2013;18(4):561-6.
81. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural]. 2014 Jul;40(1):93-104.
82. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol*. [Case Reports]. 2016 May;78:27-30.
83. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep*. [Case Reports]. 2015 Jul 28;9:164.
84. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis*. [Case Reports]. 2015 Oct 15;61(8):1304-6.
85. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *J Hepatol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Nov;63(5):1238-53.
86. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)ide analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol*. 2016 Dec;54(12):1306-11.
87. Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol*. [Clinical Study]. 2016 Apr-Jun;34(2):166-72.

88. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Jan;59(1):89-97.
89. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. [Practice Guideline Review]. 2015 Jan;148(1):215-9; quiz e16-7.
90. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. [Meta-Analysis Review]. 2015 Jan;148(1):221-44 e3.
91. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World journal of gastroenterology*. [Review]. 2015 Feb 14;21(6):1738-48.
92. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. [Review]. 2016 Jun;22(2):219-37.
93. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Dec;38(12):625-31.
94. Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and Cellular Responses to a Single Dose of Fendrix in Renal Transplant Recipients with Non-response to Previous Hepatitis B Vaccination. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):51-7.
95. Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Sep;28(9):1010-5.
96. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):196-206.
97. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):185-95.
98. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. [Practice Guideline]. 2007 Oct;110(4):941-56.
99. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005 Nov;43(5):771-5.
100. Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):46-50.
101. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;30(2):275-83.
102. Lamberth JR, Reddy SC, Pan JJ, Dasher KJ. Chronic hepatitis B infection in pregnancy. *World J Hepatol*. [Review]. 2015 May 28;7(9):1233-7.
103. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1988 Oct 08;2(8615):833-4.
104. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Nov 13;1:e00049.
105. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. [Review]. 2014 Jul;147(1):48-64.
106. Cai D, Mills C, Yu W, Yan R, Aldrich CE, Saputelli JR, et al. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation. *Antimicrob Agents Chemother*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Aug;56(8):4277-88.
107. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Mar 14;343(6176):1221-8.
108. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, Reisinger F, Webb D, Hosel M, et al. Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor-alpha Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Jan;150(1):194-205.
109. Testoni B, Durantal D, Zoulim F. Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver Int*. [Review]. 2017 Jan;37 Suppl 1:33-9.
110. Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, et al. IFN-alpha inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Feb;122(2):529-37.
111. Tropberger P, Mercier A, Robinson M, Zhong W, Ganem DE, Holdorf M. Mapping of histone modifications in episomal HBV cccDNA uncovers an unusual chromatin organization amenable to epigenetic manipulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Oct 20;112(42):E5715-24.
112. Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res*. [Review]. 2015 Sep;121:97-108.
113. Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A. Safety and Efficacy of Nucleic Acid Polymers in Monotherapy and Combined with Immunotherapy in Treatment-Naive Bangladeshi Patients with HBeAg+ Chronic Hepatitis B Infection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156667.
114. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Jan;35 Suppl 1:121-8.
115. Martinet J, Dufeu-Duchesne T, Bruder Costa J, Larrat S, Marlu A, Leroy V, et al. Altered functions of plasmacytoid dendritic cells and reduced cytolytic activity of natural killer cells in patients with chronic HBV infection. *Gastroenterology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Dec;143(6):1586-96 e8.
116. Schuch A, Hoh A, Thimme R. The role of natural killer cells and CD8(+) T cells in hepatitis B virus infection. *Front Immunol*. [Review]. 2014;5:258.
117. Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, Durantal D. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN-alpha to novel investigational immunotherapeutic strategies. *Antiviral Res*. [Review]. 2015 Oct;122:69-81.
118. Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Giavedoni L, Hodara VL, Brasky KM, et al. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Jun;144(7):1508-17, 17 e1-10.

119. Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghather D, Baldwin BH, et al. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jun;62(6):1237-45.
120. Guo F, Han Y, Zhao X, Wang J, Liu F, Xu C, et al. STING agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Feb;59(2):1273-81.
121. Visvanathan K, Skinner NA, Thompson AJ, Riordan SM, Sozzi V, Edwards R, et al. Regulation of Toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jan;45(1):102-10.
122. Durantel D, Zoulim F. Interplay between hepatitis B virus and TLR2-mediated innate immune responses: can restoration of TLR2 functions be a new therapeutic option? *J Hepatol*. [Comment Editorial]. 2012 Sep;57(3):486-9.
123. Ebert G, Allison C, Preston S, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, et al. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 May 05;112(18):5803-8.
124. Fulda S. Promises and Challenges of Smac Mimetics as Cancer Therapeutics. *Clin Cancer Res*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Nov 15;21(22):5030-6.
125. Zhang E, Kosinska A, Lu M, Yan H, Roggendorf M. Current status of immunomodulatory therapy in chronic hepatitis B, fifty years after discovery of the virus: Search for the "magic bullet" to kill cccDNA. *Antiviral Res*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Nov;123:193-203.
126. Bertoletti A, Brunetto M, Maini MK, Bonino F, Qasim W, Stauss H. T cell receptor-therapy in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*. 2015 Jun;4(6):e1008354.
127. Qasim W, Brunetto M, Gehring AJ, Xue SA, Schurich A, Khakpoor A, et al. Immunotherapy of HCC metastases with autologous T cell receptor redirected T cells, targeting HBsAg in a liver transplant patient. *J Hepatol*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Feb;62(2):486-91.
128. Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Ni B, Wu Y. Expression of CD39 on FoxP3+ T regulatory cells correlates with progression of HBV infection. *BMC Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Apr 11;13:17.



**ARISTOTELES**  
**(MÖ 384-MÖ 322)**

Bilim, iyi zamanlarda servet, kötü zamanlarda bir sığınak ve iyi bir yol göstericidir.