

Tedavi Başarısızlığı Olan Kronik HBV Hastalarında Nükleoz(t)id Direnç Mutasyonları[§]

Nucleos(t)ide Resistance Mutations in Chronic HBV Patients with Treatment Failure

Nafia Canan Gürsoy*[ⓧ], Barış Otlu*[ⓧ], Yusuf Yakupoğulları*[ⓧ], Özkan Yener*[ⓧ], Yaşar Bayındır**[ⓧ]
Murat Harputluoğlu***[ⓧ], Mehmet Sait Tekerekoğlu*[ⓧ]

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

***İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Hepatit B enfeksiyonu aslında tedavi edilebilir bir hastalık değildir ve amaç yalnızca viral replikasyonun baskılanması olup, bu nedenle de çoğu kez yaşam boyu tedavi gerektirir. Uzun süreli antiviral tedavi beraberinde dirençli mutant virüslerin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Nükleoz(t)id analoglarının ana hedef bölgesi olan revers transkriptaz gen bölgesindeki mutasyonlar tedavideki en büyük sorundur. Bu çalışmada, kronik hepatit B tedavi başarısızlığı gösteren hastalardaki nükleoz(t)id direnç mutasyonlarının restrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, 2006-2018 yılları arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi çeşitli kliniklerinde takip edilen ve tedavi başarısızlığı gösteren, toplam 120 kronik hepatit B hastasına ait HBV ilaç direnci sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İlaç direncinin belirlenmesinde, ticari ters hibridizasyon temelli testler ve pirosekanslama yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 120 hastanın yaklaşık %52'sinde tekli ve %48'inde çoklu baz mutasyonu belirlenmiştir. Çoğunluğu lamivudin/telbivudin direncinden sorumlu olmak üzere, rtA181T/V ve rtN236T gibi adefovir direncine neden olan çeşitli primer mutasyonların yanı sıra rtL180M, rtL80V/I ve rtV173L gibi kompensatuvar mutasyonlar da saptanmıştır. Tekli baz mutasyonlarından en sık rtM204V/I (%34.16) ve çoklu baz mutasyonları içerisinde ise en sık rtM204V/I+rtL180M (%18.33) görülmüştür.

Sonuç: HBV direnç mutasyonlarının uzun süreli ve kalıcı olarak izlenmesi gerekmektedir. Özellikle tedavi başarısızlığı gibi direnç düşünüldüğü durumlarda daha geniş çaplı mutasyon analizlerinin yapılması ve tedavi rejimlerinin bu mutasyonların varlığına bağlı olarak sürekli güncellenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, antiviral direnç, mutasyon

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B infection is not actually a curable disease, and the goal is only repression of viral replication and therefore often requires lifelong treatment. Long-term antiviral therapy leads to the emergence of resistant mutant viruses. Mutations in the reverse transcriptase gene region, which is the main target region of the nucleos(t)ide analogues, is the biggest problem in the treatment. The aim of this study was to evaluate the nucleos(t)ide resistance mutations in patients with chronic hepatitis B (CHB) treatment failure.

Method: In this study, the results of HBV drug resistance of 120 patients with CHB who were followed-up in various clinics of Inonu University Medical Faculty between 2006-2018 were evaluated retrospectively. In determining the drug resistance; commercial reverse hybridization-based tests and pyrosequencing method were used.

Results: Approximately 52% of single and 48% of multiple base mutations were detected in 120 patients included in the study. In addition to various primary mutations leading to adefovir resistance such as rtA181T/V and rtN236T, compensatory mutations such as rtL180M, rtL80V/I and rtV173L have also been found most of which are responsible for lamivudine/telbivudine resistance. rtM204V/I (34.16%) was the most common among single base mutations and rtM204V/I+rtL180M (18.33%) was the most common among multiple base mutations.

Results: HBV resistance mutations should be monitored long-term and permanently. Especially in cases such as treatment failures suggestive of the presence of resistance, more extensive mutation analysis should be performed and treatment regimens should be continuously updated depending on the presence of these mutations.

Keywords: Hepatitis B, antiviral resistance, mutation

Alındığı tarih:
07.02.2018

Kabul tarihi:
25.02.2019

Ç. içi yayın tarihi:
25.03.2019

ORCID Kayıtları

N. C. Gürsoy 0000-0003-2425-9247
B. Otlu 0000-0002-6220-0521
Y. Yakupoğulları 0000-0002-5545-3467
Ö. Yener 0000-0002-8178-4681
Y. Bayındır 0000-0003-3930-774X
M. Harputluoğlu 0000-0002-9415-147X
M. S. Tekerekoğlu 0000-0001-7284-3427

✉ cananatesgursoy@yahoo.com

[§] Bu çalışma verilerinin bir bölümü 03-04/03/2017 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştirilen uluslararası Viral Hepatitis Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Klinik olarak iyileşen akut hepatit B'nin en önemli komplikasyonu kronik hepatit B'dir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun önlenmesinde yaklaşık otuz yıldır hepatit B aşısı dünya genelinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Aşılama sayesinde görülme sıklığında azalma kaydedilmesinin yanında, yeni antiviral tedavilerin geliştirilmesi ve tedaviye erişilebilirliğin artması sayesinde son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya ilerlemeler engellenmeye çalışılmaktadır⁽¹⁾. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 global hepatit raporuna⁽²⁾ göre; yaklaşık 257 milyon kişinin hepatit B virüs (HBV) taşıyıcısı olduğu, 2015 yılında çoğu siroz ve hepatosellüler kanser gibi hepatit B'nin uzun dönem komplikasyonları nedeniyle 887 bin ölüme neden olduğu bildirilmiştir.

Hepatit B virüs enfeksiyonu spesifik olarak tedavi edilebilir bir hastalık değildir ve KHB yönetiminde temel amaç viral replikasyonun baskılanması olup, bu nedenle de çoğu kez yaşam boyu tedavi gerektirmektedir. Tedavi sayesinde siroz progresyonu yavaşlatılabilir, karaciğer kanser insidansı azaltılabilir ve uzun süreli sağkalım sağlanabilir⁽²⁾. Pegile interferon alfa-2a ve 2b gibi immün-modülatörler ile birlikte lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), tenofovir (TNF) ve telbivudin (Ldt) gibi nüleoz(t)id analogları (NA) KHB enfeksiyon tedavisinde ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır⁽³⁾. Nüleoz(t)id analogları, viral replikasyonun ana enzimatik aktivite bölgesi olan revers transkriptaz (RT) inhibitörü olarak işlev görmektedir. Viral polimerazın çeşitli bölgelerindeki mutasyonlar tedavideki en büyük sorundur. Çünkü bu mutasyonlar RT'nin konformasyonel yapısını değiştirmekte ve bağlanmalarını engelleyerek NA'ların etkinliğini azaltmaktadır⁽⁴⁾. Mutasyonların neden olduğu genotipik direnç, viral polimerazın spesifik pozisyonlardaki sekans varyasyonlarının değerlendirildiği çeşitli ticari testlerle tespit edilebilmektedir. Bu amaçla kullanılacak mevcut tanı yöntemleri arasında; Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP), hibridizasyon ve dizi analizi yöntemleri gelmektedir⁽⁵⁾. Tedavi-naif hasta-

larda HBV ilaç direnç mutasyonları ender olduğundan dolayı direnç testinin; özellikle tedaviye yanıtsızlık durumunda veya geçmiş tedavi tecrübesi olan, devam eden NA tedavisine rağmen viremi görülen ve tedavi sırasında virolojik kırılma (breakthrough) olan hastalarda yapılması önerilmektedir^(5,6). Bu çalışmada KHB tedavi başarısızlığı gösteren hastalardaki NA direnç mutasyonlarının restrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 2006-2018 yılları arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'ndeki çeşitli kliniklerce takip edilen ve tedavi başarısızlığı gösteren KHB hastalarına ait HBV ilaç direnci sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık 12 yıllık sürede toplam 120 hastaya ait direnç testi sonucu incelenmiştir.

Hastalara ait serum örneklerinden DNA izolasyonu amacıyla 2006-2014 yılları arasında kolon temelli ekstraksiyon yöntemi (QIAamp DNA Mini kit, Qiagen, Hilden, Almanya) ve 2014 yılından itibaren manyetik partikül teknolojisinin kullanıldığı otomatize ekstraksiyon sistemi (QIASymphony SP, Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılmıştır.

İlaç direncinin belirlenmesinde polimeraz gen bölgesindeki mutasyonlar hazır ticari sistemler kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla 2006-2014 yılları arasında ticari ters hibridizasyon temelli Inno Lipa HBV DRv2 ve Inno Lipa HBV DRv3 (Innogenetics, Belçika) testleri ve 2014-2018 yılları arasında ise pirosekanslama (Pyromark, Qiagen, Almanya) testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılmıştır. Pirosekans testi ile HBV polimeraz (pol) geninin rtL169, rtV173, rtL180, rtA181, rtT184, rtA194, rtS202, rtM204, rtN236 ve rtM250 kodonlarındaki mutasyonlar belirlenebilmektedir. Bu bölgeler içerisinde rtL80, rtL180, rtA181, rtM204, rtN236 bölgeleri INNO-LiPA testi version 2 ile ve rtT184, rtA194, rtS202, rtM250 bölgeleri ise INNO-LiPA testi version 3 ile taranabilmektedir. Pirosekanslamada ters-hibridizasyon teknikle-

Tablo 1. Çalışmada belirlenen tekli ve çoklu baz mutasyonlarının dağılımı ve olası nükleoz(t)id analoglarına direnci.

Mutasyon	Primer ve kompensatuvar ilaç direnci ^(3,6-8)	Hasta sayısı n (%)
Tek Baz Mutasyonu		
rtM204V/I	LAM/Ldt	41 (34.16)
rtL180M	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	8 (6.66)
rtA181T/V	LAM/ADV	7 (5.83)
rtL80V/I	LAM (Kompensatuvar)	3 (2.5)
rtN236T	ADV	3 (2.5)
Çoklu Baz Mutasyonu		
rtM204V/I+rtL180M	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	22 (18.33)
rtM204V/I+rtL80V/I	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	20 (16.66)
rtM204V/I+rtA181T/V	LAM/Ldt/ADV	5 (4.16)
rtL180M+rtL80V/I	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	3 (2.5)
rtL180M+rtA181T/V	LAM/Ldt/ADV (Kompensatuvar)	2 (1.66)
rtA181T/V+rtV173L	LAM/ADV (Kompensatuvar)	1 (0.83)
rtM204V/I+rtV173L	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	1 (0.83)
rtL80V/I+rtA181T/V	LAM/ADV (Kompensatuvar)	1 (0.83)
rtM204V/I+ rtL180M+rtL80V/I	LAM/Ldt (Kompensatuvar)	1 (0.83)
rtM204V/I+rtL80V/I+rtA181T/V	LAM/Ldt/ADV (Kompensatuvar)	1 (0.83)
rtM204V/I+ rtL180M+rtN236T	LAM/Ldt/ADV (Kompensatuvar)	1 (0.83)

riyle kaçırılan polimeraz gen bölgesi rtI169 olup, rtL80 mutasyonu ise pirosekanslamada taranmamaktadır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda saptanan RT gen bölgesi mutasyonlarının %51.66'sının tek bölgede, %45.83'ünün iki bölgede ve %2.51'inin ise üç bölgede olduğu görülmüştür. Tek bölge mutasyonları içerisinde %9.16 oranında rtL180M ve rtL80V/I pozisyonlarında kompensatuvar mutasyonlar saptanmıştır. Çoklu baz mutasyonu belirlenen örnekler arasında ise, toplamda %44.13 oranında rtL180M, rtL80V/I ve rtV173L pozisyonlarında kompensatuvar mutasyonlar görülmüştür.

Tek bölge mutasyonları içerisinde en sık RT enziminin 204 no.lu kodonunda görülen ve YMDD mutasyonu olarak adlandırılan rtM204V/I (%34.16) mutasyonu saptanmış olup, bunu izleyen sırasıyla rtL180M (%6.66), rtA181T/V (%5.83), rtL80V/I (%2.5) ve rtN236T (%2.5) mutasyonları belirlenmiştir.

Hastaların 55'inde saptanan iki farklı bölgedeki mutasyonların görülme sıklığı ise; 22 hastada

(%18.33) rtL180M+rtM204V/I, 20 hastada (%16.66) rtM204V/I+rtL80V/I, beş hastada (%4.16) rtM204V/I+rtA181T/V, 3 hastada (%2.5) rtL180M+rtL80V/I, iki hastada (%1.66) rtL180M+rtA181T/V ve birer hastada (%0.83) rtA181T/V+rtV173L, rtM204V/I+rtV173L ve rtL80V/I+rtA181T/V şeklindedir.

Üç bölge mutasyonu saptadığımız birer hasta (%0.83) bulunmakta olup, mutasyonların rtL180M+rtM204V/I+rtL80V/I, rtM204V/I+rtL80V/I+rtA181T/V ve rtL180M+rtM204V/I+rtN236T bölgelerinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda belirlenen direnç mutasyonları Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Kronik hepatit B'nin tedavisinde 1985 yılından itibaren interferonlar kullanılmaya başlanmış, daha sonra yeni antiviral ilaçların ortaya çıkmasıyla HBV enfeksiyonunun tedavisinde yeni ve daha başarılı tedavi seçenekleri kullanılabilir hâle gelmiştir⁽²⁾. Ancak, NA tedavileri uzun süreli, çoğu kez yaşam boyu devam etmekte ve bu da beraberinde dirençli mutant virüslerin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Primer mutasyonlar ilaç direncinden doğrudan sorumludur, kompensatuvar mutasyonlar ise viral replikasyon yetene-

ğinin yine gelişmesine neden olmaktadır. Dirence karşı genetik bariyeri düşük LAM, Ldt ve ADV gibi antivirallere direnç gelişiminde tek bir primer mutasyon yeterli olabilmektedir⁽⁹⁾. Bu nedenle tedaviye uyumlu KHB hastalarında ilk seçenek ilaç olarak tenofovir ve entekavir gibi dirence karşı genetik bariyeri yüksek, oral olarak alınan ve kullanımı kolay, yan etkisi az olan ilaçlar önerilmektedir^(2,6). Tedavi uyumlu hastalarda tedaviye yanıtızsızlık durumunda antiviral direnç varlığı araştırılmalıdır. Antiviral direnç tespit edilmesi durumunda ise çoğul ilaca dirençli suşları indüklemeye riskini en aza indirmek için, çapraz direnç göstermeyen en etkili NA ilaçlar ile uygun bir kurtarma tedavisi başlatılması önerilmektedir⁽⁶⁾.

Lamivudin en yüksek direnç oranına sahip antiviral olup, dirence neden olan en yaygın mutasyon HBV polimerazının aktif bölgesindeki YMDD (tirozin, metiyonin, aspartat, aspartat) motifini etkileyen mutasyonlardır. Mutasyonun sonucunda YMDD motifindeki 204. kodon tarafından kodlanan metiyonin yerine valin/izolösin (rtM204V/I, YVDD/YIDD varyantı) gelebilmektedir^(9,10). Çalışmamızda da en sık rtM204V/I mutasyonları görülmüştür. Bu mutasyonların tek başına (%34.16) ve çeşitli kompensatuvar mutasyonlarla (%38.31) veya ADV direncinden sorumlu olan rtA181T/V mutasyonu ile birlikte (%4.16) olduğu belirlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, çoklu-baz mutasyonları içerisinde sonuçlarımıza benzer şekilde en sık rtM204V/I+rtL180M birlikteliğinin görüldüğü bildirilmiş ve bu mutasyonların sıklıkla yapısal olarak da birbirine benzer LAM ve Ldt direncine neden olduğu vurgulanmıştır^(10,11). Bu iki pozisyonda görülen mutasyonların sonuçlarımıza benzer şekilde tekli mutasyonlar içerisinde de en sık görülen direnç mutasyonu olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda, toplamda %77 oranında saptanan YMDD mutasyonu, yakın zamanda Saran ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada %83 oranında belirlenmiştir. Çalışmada antiviral tedavi alan 131 KHB hastasında %9.1 oranında mutasyon saptanmış ve YMDD ile birlikte çeşitli kompensatuvar mutasyonlar ve ADV direncinden sorumlu rtN236T mutasyonu bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, HBV tedavisi alan 45 hastadaki direnç mutasyonları araştırılmış ve hastaların %29'unda ilaç direnci ile ilişkili mutasyonlar saptanmıştır. Çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde rtM204V/I mutasyonu tek başına %31 oranında saptanırken, geri kalanına rtL180M ve rtV173L kompensatuvar mutasyonların eşlik ettiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Sıklıkla belirlenen bu rtL180M ve rtV173L gibi sekonder kompensatuvar mutasyonların viral replikasyon kapasitesini arttırdığı bilinmektedir. Özellikle tek bölge primer mutasyon saptanan virüslerle kıyaslandığında, bu tür sekonder kompensatuvar mutasyonların mutant virüslere önemli bir avantaj sağladığı bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Kırdar ve ark.⁽¹⁵⁾ bir yıl süreyle LAM tedavisi alan 50 KHB hastasında direnç mutasyonlarını araştırdıkları çalışmada, hastaların %24'ünde primer ve kompensatuvar dirençten sorumlu mutasyonlar saptanmıştır. Direnç mutasyonu saptadıkları hastaların yarısında tek başına YMDD mutasyonu saptanırken, diğer yarısının ADV direnci ile kompensatuvar mutasyonların birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da, hastaların yaklaşık yarısında büyük çoğunluğu LAM ve Ldt ile birlikte veya ADV direnç mutasyonuna eşlik eden kompensatuvar mutasyonlar saptanmıştır.

Nükleotid analoglarından ADV, LAM dirençli varyantlarda etkilidir fakat beş yıllık tedavi sonrasında %30'luk önemli bir direnç oranından söz edilmektedir. Adefovir direncine neden olan başlıca iki mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar HBV polimerazın 236. (rtN236T) ve 181. (rtA181V/T) pozisyonlarındaki aminoasit değişimleriyle sonuçlanan mutasyonlardır⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda, her iki mutasyonun da tespit edildiği görülmüştür. Bazı çalışmalarda, daha önce ADV tedavisi görmeyen hastalarda ADV direncinden sorumlu mutasyonların saptandığı da bildirilmiştir^(8,15). Ancak, ADV tedavisi almamış bu hastalarda görülen tekli rtA181T mutasyonunun ADV yerine yeni bir LAM direnç mutasyonu olarak da düşünülebileceği belirtilmiştir⁽⁸⁾. Aynı şekilde LAM tedavisi almış hastalarda saptanan primer olarak LAM/Ldt direncinden sorumlu rtM204V/I + L180M mutasyonlarının daha önce ETV almamış hastalarda ETV direncine neden

olabileceği vurgulanmıştır⁽¹⁶⁾. Dolayısıyla LAM tedavi uyumlu olup da tedaviye yanıtız hastalarda ilk seçene olarak önerilen ETV kullanımından önce de çapraz direncin sorgulanmasının yararlı olacağı bildirilmektedir^(3,5). Çalışmamız uzun süreli geriye dönük bir tarama çalışması olduğundan ve hastaların tedavi geçmişlerine ulaşamadığından entekavir tedavisine başlarken nelerin dikkate alındığına dair verilere ulaşamamıştır.

Dirence karşı genetik bariyeri oldukça yüksek olan entekavir için, LAM dirençli hastalarda daha yüksek oranda direnç gösterdiği saptanmıştır. Çünkü ETV direnci için rtI169T, rtS184G, rtS202G/I veya rtM250V gibi primer olarak ETV direncinden sorumlu mutasyonların yanında bir YMDD motif mutasyonuna gerek duyulduğu belirtilmektedir⁽¹⁷⁾. Tenofovir direncinden sorumlu tutulan tipik bir mutasyon bildirilmemekle birlikte, TNF tedavisi sırasında gözlenen rtA194T mutasyonunun TNF direnci ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir⁽¹⁴⁾. Ancak, ADV ile bazı yapısal benzerlikleri nedeniyle iki ilaç arasında potansiyel bir çapraz direnç söz konusudur. Hem ADV direncine yol açan primer mutasyonlara (rtA181T/V ve/veya rtN236T) sahip mutant virüslerde TNF'nin in vitro olarak daha az etkinlik gösterdiği hem de ADV dirençli hastalarda duyarlı hastalarla kıyaslandığında TNF'nin çok daha az etkili olduğu belirtilmektedir^(14,18). Çalışmamızda, ETV veya TNF ile primer olarak ilişkilendirilmiş herhangi bir mutasyon saptanmamıştır.

Nükleoz(t)id analoglarının uzun süreli ve yaygın olarak kullanılması yıllar içerisinde direnç mutasyonlarında artışa neden olmuştur. Gelişen dirençle birlikte antiviral tedavilerin etkinliği de önemli oranda zayıflamış, hastalığın yönetimi zorlaşmıştır⁽¹⁰⁾. Nükleoz(t)id analogları viral polimeraz geni tarafından kodlanan RT enzimini hedef aldığı için, RT bölgesinde görülecek her türlü mutasyon ilaç direnci ile ilişkili olacaktır⁽⁹⁾. Hazır ticari testler daha önceden iyi belirlenmiş direnç mutasyonlarını saptayabilmekte fakat olası yeni mutasyonlar konusunda fikir vermemektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, LAM tedavisi alan KHB hastalarında direnç mutasyonları dizi anali-

zi ve ticari hibridizasyon yöntemleri ile araştırılmış, yöntemlerin mutasyonları belirlemedeki performansları değerlendirilmiştir⁽¹⁹⁾. Libbrecht ve ark.⁽⁸⁾, bu iki yöntemi karşılaştırdıkları çalışmalarında, dizi analizinin primer ve kompensatuvar direnci belirlemede duyarlılığının daha düşük olduğunu belirtirken, Aydoğan ve ark.⁽¹⁹⁾ her iki yöntemin de genel olarak benzer performans sergilediğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, özellikle tedavi yanıtızlığı gösteren uyumlu hastalarda, rutin direnç testleri yanında dizi analizi gibi yöntemlerle daha önce tanımlanmamış yeni mutasyonların araştırılması ve buna bağlı olarak tedavi rejimlerinin yeniden planlanması daha yararlı olabilir. Bu amaçla, HBV direnç mutasyonlarının uzun süreli ve kalıcı olarak izlenmesi, tedavi başarısızlığı gibi direnç düşünüldüğü durumlarda daha geniş çaplı olarak mutasyon analizlerinin yapılması ve tedavi rejimlerinin bu mutasyonların varlığına göre sürekli olarak güncellenmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31865-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8)
2. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>]. (Erişim tarihi: 29/01/2019).
3. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017. [<http://www.vhsd.org/tr/page/turkiye-viral-hepatitliler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>]. (Erişim tarihi: 29/01/2019).
4. Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):145-54. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.145>
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
6. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.

- <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
7. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu. *Klinik Derg.* 2014;27(Suppl):S2-18.
<https://doi.org/10.5152/kd.2014.26>
 8. Libbrecht E, Doutreloigne J, Van De Velde H, et al. Evolution of primary and compensatory lamivudine resistance mutations in chronic hepatitis B virus-infected patients during long-term lamivudine treatment, assessed by a line probe assay. *J Clin Microbiol.* 2007;45(12):3935-41.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00020-07>
 9. Guo X, Wu J, Wei F, et al. Trends in hepatitis B virus resistance to nucleoside/nucleotide analogues in North China from 2009-2016: A retrospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(2):201-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.002>
 10. Zhang HY, Liu LG, Ye CY, et al. Evolution of drug-resistant mutations in HBV genomes in patients with treatment failure during the past seven years (2010-2016). *Virus Genes.* 2018;54(1):41-7.
<https://doi.org/10.1007/s11262-017-1518-z>
 11. He X, Wang F, Huang B, Chen P, Zhong L. Detection and analysis of resistance mutations of hepatitis B virus. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9630-9.
 12. Saran B, Tüzüner U, Feyzioğlu B, Özdemir M, Baykan M. Determination of resistance Mutation in chronic hepatitis B patients using antiviral drugs at our hospital. *Viral Hepat J.* 2017;23(1):30-3.
<https://doi.org/10.4274/vhd.38257>
 13. Timur D, Ökahmetoğlu S, Özüberk O, Sezgin GC, Parkan ÖM, Kaan Ö. Kronik hepatit B için antiviral tedavi alan hastalarda antiviral ilaç direncinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2017;47(1):1-5.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2017.001>
 14. Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):334.
<https://doi.org/10.21037/atm.2016.09.19>
 15. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, Gültekin Korkmazgil B. Lamivudin tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında direnç mutasyonlarının moleküler yöntem ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016;46:135-40.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2016.135>
 16. Sayan M, Hülügü S, Akhan SÇ, Şentürk Ö, Meriç M, Çekmen M. Lamivudin tedavisi uygulanmış ve entekavir naif kronik hepatit B'li hastalarda entekavir ilaç direnci. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43(3):425-32.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01639.x>
 17. Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int.* 2013;33(1):116-24.
<https://doi.org/10.1111/liv.12069>
 18. Herbers U, Amini-Bavil-Olyae S, Mueller A, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatitis B e antigen-suppressing mutations enhance the replication efficiency of adefovir-resistant hepatitis B virus strains. *J Viral Hepat.* 2013;20(2):141-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01639.x>
 19. Aydoğan S, Ergünay K, Balaban Y ve ark. Bir yıldan uzun süreli antiviral ilaç kullanan kronik hepatit B hastalarında direnç mutasyonlarının saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2013; 47(3):472-81.
<https://doi.org/10.5578/mb.5625>