

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI MJEKSOR I TIRANËS
FAKULTETI I MJEKSISË

Punim doktoranture

**VLERËSIMI I EFIKASITETIT TË PEG-INTERFERON 2 ALFA NË
TRAJTIMIN E HEPATITIT KRONIK B GJATË PERIUDHËS 2009 –
2011.**

Kandidati:
Dr. ARBEN VISHAJ

Udhëheqës Shkencor:
Prof.Asoc.Dr. TRITAN KALO

2017

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI MJEKSOR I TIRANËS
FAKULTETI I MJEKSISË

DISERTACION
I
PARAQITUR NGA

Dr. ARBEN VISHAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
“DOKTOR”

SPECIALITETI: SËMUNDJE INFEKTIVE

**TEMA: VLERËSIMI I EFIKASITETIT TË PEG-INTERFERON 2 ALFA NË
TRAJTIMIN E HEPATITIT KRONIK B GJATË PERIUdhËS 2009 - 2011**

Udhëheqës Shkencor: Prof.Asoc.Dr. TRITAN KALO

2017

FALENDERIME:

Dëshiroj të falënderoj udhëheqësin tim shkencor, Prof.Asoc.Dr. Tritan Kalon, për ndihmesën dhe përkrahjen e tij të vazhdueshme përgjatë studimit tim.

Gjithashtu dëshiroj të falënderoj Prof.Dr. Salih Ahmetin, për ndihmesën e tij të pa kursyer.

Njëherësh falënderoj familjen time: Bashkëshorten time Florentinën, fëmijet Erijonin, Endritin, Blinin, Rronin dhe Valëzën.

PERMBAJTJA:

I-HYRJE	6
Epidemiologjia	7
Rrugët e përhapjes te hepatiti B	8
Përhapja perinatale	8
Përhapja nga kontakti seksual	8
Përhapja parenterale	8
Virologjia	9
Patogjeneza	11
Fazat e zhvillimit të procesit kronik.....	12
1) Faza e tolerancës imunitare	13
2) Faza imune reaktive me HBeAg pozitiv	13
3) Faza e HBV bartësve jo aktiv	13
4) Faza e Hepatit Kronik B (HKB) me HBeAg negativ.	14
5) Faza e HBsAg negative	14
Veçoritë klinike të Hepatit B	14
Hepatiti akut B	14
Hepatiti Kronik B	15
Diagnoza	16
Parandalimi	17
Trajtimi i Hepatiti Kronik B	17
Caku i terapisë	18
Definicioni i përgjigjes ndaj saj	18
Përgjigja biokimike	18
Përgjigja serologjike për HBeAg	18
Përgjigja virologjike ndaj terapisë IFN/PEG-IFN	19
Përgjigja virologjike ndaj terapisë me N/A	19
Mos përgjigjia primare	19
Përgjigja virologjike	19
Përgjigja virologjike e pjesëshme	19
Gjetje e madhe virologjike	19
Përgjigja histologjike	19
Përgjigjia komplete	19

Indikacionet për trajtim	19
Pacientet imunotolerant:	20
Rezultatet e terapisë aktuale	21
Pacientët me HbeAg –pozitiv	21
Pacientët me HBeAg negativ	21
Parashikuesit e përgjigjës	21
Gjatë trajtimit	22
STRATEGJIA E TRAJTIMIT: SI TË TRAJTOHET	22
Parandalimi	23
II-QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT	23
IV-REZULTATET	25
BILIRUBINA DIREKTE	45
AST	46
ALT	47
HBeAG	48
V-DISKUTIMI	50
VI-PËRFUNDIME	58
Analiza e epidemiologjike dhe shpërndarja gjeografike	58
Karakteristikat klinike dhe laboratorike biokimike	58
Të analizohet ngarkesa virale në etapa te ndryshme kohore në fillim te terapise në muajin e tretë dhe në fund të terapisë	59
Të tregohet pergjigja virologjike te subjektet me HbeAg pozitiv dhe anti-HbeAg negativ gjatë dhe pas trajtimit	60
Të analizohet aspekti serologjik dhe i serokonversioni si dhe krahasimi i rezultateve tona me ato të literaturës.	60
VII-REKOMANDIME	61
ABSTRACT	61
ABSTRAKTI	62
VIII-LITERATURA	63

HYRJE

Dr. Brauch Blumberg në vitin 1963 ka zbuluar antigenin e Hepatitit B në një mostër gjaku. Në atë kohë Dr. Blumberg ishte duke studiuar mbi gjenetiken e hepatiteve dhe nuk ishte i përqëndruar në zbulimin e sëmundjes së hepatitit, por puna e tij kërkimore e ka çuar në një të arritje të madhe në të kuptuarit e vetë sëmundjes.

Në vitin 1950 Dr. Blumberg ka filluar të shqyrtojë mundësinë nëse tiparet e trashëguara të grupeve të ndryshme të njerëzve kanë ndjeshmëri ndaj të njëjtës sëmundje. Ai me ekipin e tij udhëtuan neper botë duke i vizituar popullatat vendore, me qëllimin e mbledhjes së mostrave të gjakut dhe analizimit të tyre. Qëllimi në atë kohë ishte të shikohen dallimet gjenetike për të vërejtur nëse këto dallime kishin lidhshmëri me një sëmundje të caktuar. Në mënyrë të veçantë, ata studiuuan pacientët që ishin me hemofili, të cilët kishin marrë transfuzione të shumta të gjakut dhe ishin të ekspozuar me shumë nga gjaku që kishin marrë nga donatorët.

Vetëm dy vite më vonë në vitin 1969, Dr. Blumberg dhe kolegu i tij Dr. Irving Millman kanë zbuluar vaksinën kundër hepatitit B. Organizata e SHBA Food and Drug Administration (FDA) e ka quajtur vaksina e parë anti-kancer e cila parandalon hepatitin kronik dhe rrjedhimisht parandalon karcinomen primare hepatike të shkaktuar nga infeksioni me virusin e hepatitit B (afërsisht 80 % e të infektuarve me hepatitit B kronik do të zhvillojnë kancerin e mëlçisë). Më shumë se 500.000 njerëz do të vdisnin çdo vit në SHBA.

Për arritjen e tij të madhe, Dr. Blumberg në vitin 1976 është nderuar me çmimin Nobel për zbulimin e virusit të hepatitit B.

Dr. Blumberg vdiq më 5 prill të vitit 2011 në moshën 85 vjeçare.

Edhe në Kosovë problematika e Hepatitit B është shqetsuese për kundër kushteve mjaft të rënda të shoqërisë sonë si dhe të mangësive të sistemit shëndetësor, janë arritur rezultate.

Në vitin 1987 në Klinikën Infektive ka filluar të bëhet Laparoscopia diagnostike dhe Biopsia e mëlçisë nga Prof. S. Ahmeti, si dhe në vitin 1987 është realizuar dhe eksonografia e abdomenit. Në vitin 1988 kemi botimin e librit Hepatitet virale të Prof. M. Kutlovci. Në vitin 2003 ka filluar imunizimi kundër hepatitit B. Në vitin 2003 ka filluar imunizimi kundër hepatitit B. për të porsalindurit dhe grupet në rrezik.

Trajtimi i hepatitit viral B dhe C nga institucionet publike deri në vitin 2009 ishte vetëm simptomatik dhe ka pasur mundësi të trajtimit me medikamente antivirale.

Në vitin 2009 në shkallë më të gjerë ka filluar trajtimi antiviral i hepatiteve në institucionet publike, ndonëse edhe më parë janë trajtuar pacient, duke i siguruar barnat nga vetë pacientet ose ata janë trajtuar në Institucione të tjera spitalore kryesisht në vendet perëndimore. Po në vitin 2009 filloi në IKSHPK të bëhet edhe PCR për hepatitin B dhe C.

Në vitin 2011 në Klinikën infektive fillon të aplikohet edhe Biopsia e mëlçisë nën përcjelljen me eksonografi nga Prof. S. Ahmeti, Dr. A. Vishaj. Në vitin 2016 ka filluar të punohet edhe gjenotipizimi për virusin e Hepatitit B dhe C. Aktualisht në vendin tonë në listën e barërave esenciale për trajtim të hepatitit B janë Peg-Interferoni (Pegasys) dhe Tenofovi.

Epidemiologjia

Infeksioni me virusin e Hepatiti B (VHB) është një problem botëror i shëndetit publik. Vlerësohet se 248 milion njerëz janë bartës kronik të sëmundjes dhe 600.000 njerëz vdesin në ç' do vit në botë nga sëmundjet e mëlçisë të shkaktuara nga infeksioni me VHB (1.2). Aplikimi i programeve efikase të vaksinimit në shumë vende të botës ka çuar në uljen e incidencës së infeksioni akut me Hepatit viral B. Megjithatë infeksioni me VHB paraqet një shkaktar të rëndësishëm të morbiditetit dhe mortalitetit. Vlerësohet se në botë janë afro 2 miliard njerëz janë të infektuar nga virusi i Hepatitit B, prej tyre 280 milion janë bartës kronik me HBsAg pozitiv (2.3). Në përgjithësi raportohet se prevalenca botërore e popullatës me HBsAg pozitiv të jetë 3,6% Megjithatë kjo vlerë është e ndryshme nga një vend në tjetrin.

Prevalenca e hepatitit kronik B ndryshon varësisht nga regjioni. Vendet renditen në prevalencë të shkallës së ulët, të mesme dhe të lartë:

Prevalenca e ulët <2 % është prezente në SHBA, Kanada dhe vendet e BE-së.

Prevalencë e mesme nga 2-7 %, vendet e Mesdheut, Japonia, Azia Qendrore, Lindja e mesme dhe pjesë të Amerikës jugore.

Prevalenca e lartë >8, Afrika perëndimore, Sudani i Jugut. (2.3)

Të dhënat nga "European Center for Disease and Prevention Control" (ECDC) flasin që në vitin 2013 në vendet anëtare të BE, raste të infeksionit me hepatitit B ishin 4,4 në 100.000 banorë ose gjithsej 19.930 raste të reja, ku nga këta u raportua se 14,9 % ishin të sëmure akut kurse 68,5 % të sëmure kronik.

Nga raportet e ECDC: "Annual Epidemiological Report 2009", thuhet se: "vendet me prevalencë më të madhe në BE janë Islanda me 16 raste në 100.000, pastaj Bullgaria me 10, Letonia me 8 dhe Rumania me 5 raste të reja në 100.000 banor.

Kosova renditet në grupin e vendeve me prevalencë të mesme të pranishme të Hepatitit B, duhet theksuar se një ndikim mjaft të madh në këtë problematikë ka luajtur situata e rëndë, që ka kaluar vendi ynë me deportimin masiv të popullatës, ku afro 2/3 e popullatës ishte dëbuar nga vëndbanimet e tyre. Nga një studim mbi Prevalencën me infeksion të hepatiteve nga autorët italian Chriona M me autorë, ka rezultuar që: "nga refugjatët kosovarë të mbritur në Itali gjatë periudhës së luftës së vitit 1999 rezultojë se 2,9% ishin HbsAg pozitiv, kurse 17,5 % anti Hbs pozitiv." (42). Ng të dhënat e Institutit Kombëtar të Transfuzionit të gjakut në vitin 2009 ka rezultuar se me HBsAg pozitiv ishin 4,2 % e dhuruesve vullnetarë të gjakut. (43).

Prania e infeksionit me virusin e hepatitit B ndryshon shumë në varësi të profesionit dhe kushteve të jetës. Kështu që popullata e cila i ekspozohet më së shumti trajtimit mjekësor dhe që bijnë në kontakt me produktet e gjakut janë më të prekura nga infeksioni i HVB.

Nga një publikim i botuar në 2005: "Viral hepatitis, HIV, Human herpes virus and Treponema palidum infection in hemodialysis patient from Kosovo 2005", i autorit G. L. Quaglio me bashkëpunëtoresh thuhet se: Prevalenca e HBsAg është 21%, anti-HBsAg është 8% dhe anti-HBcAg është 76 % (3). Pra, duket qartazi se edhe kushtet e përgjithshme në ofrimin e shërbimeve shëndetësore, e kanë ndikimin e vetë në praninë e Infeksionit me hepatit B.

Nga studimi i bërë mbi prevalencën e infeksionit me virusin e hepatitit B te punonjësit e Shëndetësisë të QKUK-se në vitin 2007, ka rezultuar se 2,7 % e tyre ishin HBsAg pozitiv, dhe punonjësit me vite pune mbi 10 vite kishin prevalence me te madhe te infeksionit (10).

Që nga viti 2003 në Kosovë ka filluar vaksinimi i rregullt për HVB te të porsalindurit në shkallë vendi, dhe rrjedhimisht dhe rastet akute te paraqitura për trajtim në Klinikën Infektive në Prishtinë kane filluar të reduktohen. Nga një studim i bërë mbi numrin e pacienteve te shtruar në Klinikën Infektive me hepatitit B ka rezultuar se në vitin 2000-2008, janë trajtuar në Klinikën Infektive 2480 raste me dyshimin për hepatit, nga ky numër i gjithëmbarshtëm 24,09 % e tyre kanë rezultuar të jenë Hepatit B.

Në vitin 2009 ka filluar në Klinikën Infektive në Prishtinë, edhe trajtimi i hepatiteve kronike me antiviral të siguruar në Institucionet publike.

Rrugët e përhapjes te hepatiti B

Virusi i hepatitit B është gjetur në gjakun dhe lëngjet trupore të njeriut, si në pështymë, lëngun nga sperma, sekrecionet vagjinale dhe në qumështin e gjirit. Janë rrugë të shumta të përhapjes së infeksionit:

1- Përhapja perinatale

Është një numër i madh i rasteve të infektuar përmes transmissioinit perinatal. Si duket infeksioni fitohet me tepër në periodën intrapartale dhe rrallë in utero. Të porsalindurit e infektuar përmes kësaj rruge zakonisht janë pa simptoma. Edhe qumështi i nënës ka përmbajtje të viruseve të hepatitit B, por rroli i dhënies gji në bartjen e infeksionit është jo shumë i qartë.

2- Përhapja nga kontakti seksual

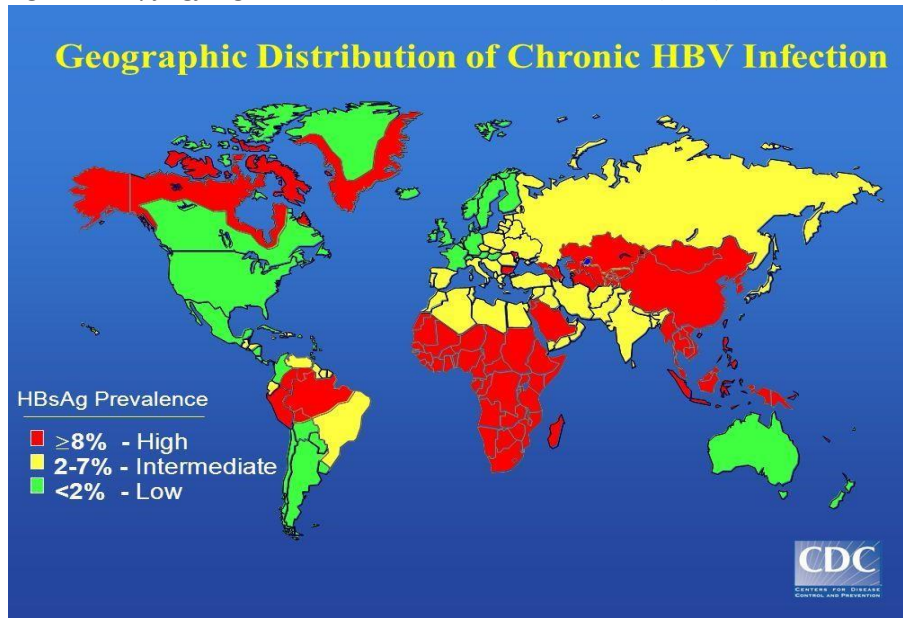
Rruga më e shpeshte e përhapjes së sëmundjes është përmes kontaktit seksual. Është llogaritur se 30 % e të infektuarve me hepatit B kanë bartur te partnerii tyre sëmundjen. Të dhënat nga SHBA flasin se në 50 % e rasteve është prezentë rruga seksuale e përhapjes se sëmundjes (3).

3- Përhapja parenterale

Infeksioni me VHB është mjaftë i shpeshtë pas transfuzionit (3). Në SHBA mbase ka filluar që në vitin 1979 skringu për testimin e Anti-HBc te dhuruesit vullnetarë të gjakut, ka rënë incidenca e HVB në shkallë të madhe dhe aktualisht ajo është 1 në 250.000 persona, të cilët infektohen përmes transfuzionit të gjakut. Gjithashtu më të rrezikuar janë pacientët të cilët marrin shumë derivate te gjakut siç janë hemofilikët. Pacientët në hemodializë janë në riskë të madh të marrjes se infeksionit me virusin e hepatiteve. Përdorimi i drogave intravenoze paraqet rruge të shpeshtë të përhapjes së infeksionit, dhe afro 20 % e te infektuarve në SHBA janë përdorues drogash (3).

Hepatiti B nuk përhapet nga ushqimi ose uji i kontaminuar, nga kontaktet e ndryshme shoqërore, si puthja teshitja, kollitja ose nëse ushqehemi nga ushqimi i përgatitur nga pacientit qe ka hepatit, por gjithmonë duke l përdorur praktikat e mira te përpunimit te ushqimit.

Fig.1 Përhapja gjeografike e infeksionit kronik me HBV (CDC):



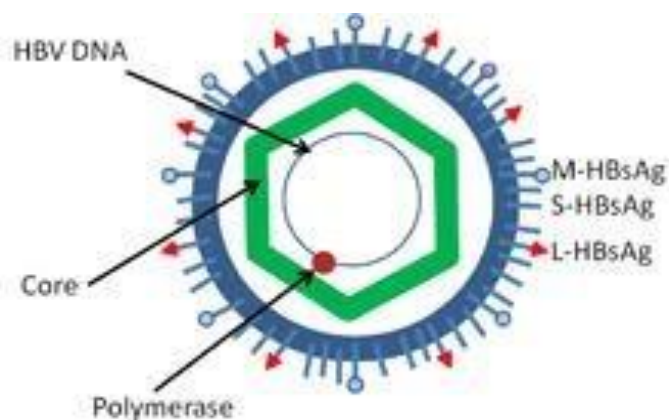
Virologjia

Virusi i hepatiti B është specie e gjinisë Orthohepadnavirus, që është pjesë e familjes së viruseve Hepadnaviriride (44).

Virusi i hepatitit B është klasifikuar si tip i species Ortohepadnavirus, që përmban tri specie të tjera Ground squirrel hepatitis virus, Woodchuck hepatitis virus, dhe Woolly monkey hepatitis B virus. Gjinia e Virusit të hepatitit B është klasifikuar në familjen e Hepadnavirideve, ku janë të përfshira edhe dy gjini, njëra është Avihepadnavirus dhe tjetra ende nuk është caktuar (45). Gjinia tjetër që nuk është përcaktuar që është e njëjta me Virusin e hepatitit B dhe është gjetur në të gjithë majmunet (orangutan, gorilla, shimpanze). Mendohet se bartja është bërë nga bota e vjetër e majmunëve në botën e re dhe nga këta primatë mendohet se është edhe origjina e virusit të Hepatitit B (46).

Virusi i hepatit B është i ndarë në katër serotipe të mëdha (adr.ade.ayr.aye), bazuar në praninë e antigjeneve në epitope dhe të proteinave në mbështjellës si dhe variacionet e përgjithshme në sekuenat e nukleotideve të gjenomit. Virusit të hepatitit B ndahet në 8 gjenotipe (A-H) (47,48). Gjentotipet kanë dallim në shtrirje gjeografike dhe shërbejnë për përcjelljen e evolucionit dhe transmissiionit të virusit. Gjentotipet e virusit të Hepatitit B në mes vete dallojnë për nga pesha e sëmundjes, që ato shkaktojnë dhe shkallës së komplikimit të sëmundjes si dhe prej përgjigjes ndaj terapisë antivirale, e ndoshta edhe në vaksinim (47,48).

Fig.2 Struktura e virusit të Hepatitit B:



(White sucker hepatitis B virus)

Grimca virusale e Virusit të hepatitit B quhet Dane. Virioni përbëhet nga mbështjellësi i jashtëm lipidik dhe nga pjesa e përberë nga proteinat e bërthamës në formë icosahedralnucleocapsid (49).

Në nukleocapsidë është e përfshirë ADN viral dhe ADN polimeraza, e cila ka aktivitet të reverstranskriptazës të njëjtë sikurse retroviruset e tjerë (50). Në mbështjellësin e jashtëm janë të ngulitura proteinat të cilat mundësojnë depërtimin e virusit në qelizat e ndjeshme të organizmit (50).

Virusi i hepatitit B është një nga viruset më të vegjël shtazorë i cili ka mbështjellës dhe e ka diametrin D 42 nm, por ekzistojnë edhe shumë forma duke përfshirë edhe formën filamentoze dhe sferike, që nuk kanë bërthamë. Këto grimca nuk janë infektive, por roli i tyre është në atë që gjatë ciklit jetësorë ato vishen edhe nga pjesë lipidike dhe proteinike duke i formuar pjesët e mbështjellësit të jashtëm, të quajtur antigjeni sipërfaqësor ose HBsAg (50).

Virusi i hepatitit B është i përbërë nga këto antigjene:

- HbsAg ose (antigjenei sipërfaqësor),
- HBeAg (antigjeni mbështjellësit)
- HBcAg (antigjeni i kores)
- Polymeraza e virusit të hepatitit B.

HBx. - Funkzioni i kësaj proteine ende nuk është i qartësuar (51), por dyshohet se ka rol në aktivitetin e procesit të transkripsionit viral (52).

Rëndësia e antigjeneve të virusit të Hepatiti lidhet me diagnostikim dhe vlerësimin e stadit të sëmundjes, gjithashtu edhe antitruptat kundër këtyre antigjeneve luajnë rol në rrjedhjen e sëmundjes dhe në interpretimin e dinamikës së sëmundjes.

Patogjeneza

Patogjeneza e infeksioni nga virusit e hepatiti B është shumë komplekse dhe përbëhet nga faktori viral dhe nga komponenti imunitar i bartësit. Mekanizëm baze për çdo hepatit është shkatërrimi i plotë i qelizave të mëlçisë nga përgjigjet e mekanizmave imunologjike për të eliminuar qelizat e infektuara dhe për frenimin e shumzimit viral. (53).

Patogjeneza e hepatiti viral B fillon nga momenti i kur virusi hyn në qelizën e mëlçisë përmes receptorëve që ndodhen në sipërfaqen e qelizës hepatike, të cilët quhen determinanta, ku me pastaj virusi shumzohet kryesisht në këto qeliza. Duhet të theksohet se janë gjetur edhe grimca të ADN-së së virusit të hepatitit B në inde tjera si: pankreas, lëkurë, veshka, qeliza mononukleare të palcës së eshtrave.

Karakteristike e Virusi i hepatitit B është se e ka gjenomin e përberë nga ADN dy fishe, me vargje në formë rrethore.

Me futjen e virusit në qelizën hepatike gjenomi viral lirohet dhe vargjet negative të ADN virale konvertohen në një formë tjetër, ku vargjet mbështillen në forme spiraleje (54). Kjo dukuri ndodh në bërthamën e qelizës hepatike dhe shërben si kopje e gatëshme për sintezën e ARN virusale të VHB. Virusi i hepatiti B është po thuaj se unik sepse ADN sintetizohet nëpërmjet ARN intermediare për pasojë disa molekula të ngjashme përdoren për sintezën e proteinave e disa për transkriptazen reverse të ADN virusale (52).

Vargjet e kopjuara të ARN të VHB janë të vendosura në brendësi të antigjenit të bërthamës së virusit të hepatitit B (HBcAg) dhe kopjohen mbrapsht duke prodhuar vargjet negative të ADN virale. Kjo procedure me tej shërben për sintezën e plotë të vargjeve pozitive të ADN-së dhe virioni inkapsulohet në brendësi të HBsAg, përpara se të nxirret jashtë nga qeliza. Ekzistojnë mekanizma mbrojtës të organizmit tonë me qëllim të parandalimit të fillimit të infektimit qelizor dhe me vone edhe eliminimit të qelizës së infektuar (53).

Mendohet se virusi i hepatitit B nuk ka veprim cito-patologjik mbi qelizën hepatike me përjashtim të formës së hepatitit kolestatik fibrotik pas një ri infeksioni, ose të transplantimi i mëlçisë kur kemi dobësim të imunitetit. Mendohet se dëmtimet e qelizave hepatike si në formën akute ashtu edhe kronike, nxiten nga mekanizma imunitarë. Gjatë procesit të infeksionit me virusin e hepatitit B kemi përgjigje të imunitetit qelizore dhe humoral, dhe që të dyja luajnë rol të rëndësishëm në kufizimin dhe eliminimin e infeksionit (52).

Përgjigja e drejtpërdrejtë e imunitetit ndaj HBcAg dhe HBsAg është e pa ndryshueshme (55), por kjo përgjigje nuk shkakton dëmtim të mëlçisë siç ndodhë me pacientet me gama globulinemi të sëmundjet hepatike. Efekti citotoksik i limfociteve T kufizohet në reagimin e qelizave të klasës së parë të sistemit HLA. Mendohet se sistemi HLA luan rol të madh në determinimin e qelizave të mëlçisë (52). Pacientet, në qelizat e mëlçisë të cilëve ka vetëm prodhim të HBsAg, kanë zakonisht më pak sëmundje inflamatore të mëlçisë sepse caku i forcave imunologjike mundet të jetë antigjeni i kores.

Infeksioni akut nga virusi i hepatitit B mundet të vetë kufizohet deri me zhdukje të plotë ose mundet të zhvillohet me tej në sëmundje kronike dhe alterim malinj.

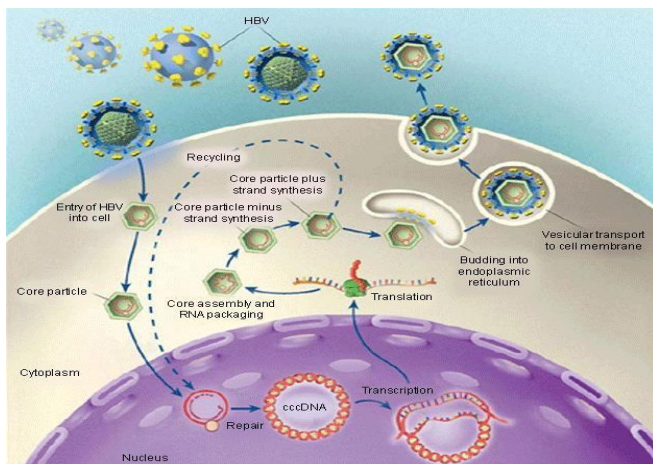
Fazat e zhvillimit të procesit kronik

Zhvillimi i procesit kronik hepatic varet shumë nga shkalla e përgjigjes imunitare, kjo vlen para se gjithash të pacientet e infektuar në javën e parë të jetës (52). Nëse infektimi ndodh kur sistemi imunitar është i pa zhvilluar, përgjigja imunologjike fillestare ndaj VHB është e ulët ose mungon.

Niveli i HBV ADN në serum të këto raste është shumë i lartë, qelizat hepatike përmbajnë një numër të madhe të HBsAg dhe HBeAg, por në biopsitë e mëlçisë kanë rezultuar një numër shumë i vogël i qelizave hepatike të nekrotizura, çka vjen për shkak të përgjigjes imunitare të pa mjaftueshme. Një gjëndje e tillë vazhdon për një kohë të pacaktuar derisa sistemi imunitar të fillojë të reagojë ndaj AND virale, e atëherë do të vijë deri të reduktimi i ngarkesës virale në serum, por në mëlçi do të vijojë rritja e aktivitetit nekro-inflamator e për rrjedhojë do të kemi dëmtime të mëlçisë. Prania e aktivitet inflamator dhe i qelizave të vdekura çon në procesin e fibrozës së mëlçisë. Nganjëherë kur kjo fazë ka filluar atëherë kemi këto situata: Ose përgjigja imunologjike është e mjaftueshme që virusi të bëhet jo aktiv e më pas ai të eliminohet ose, përpjekja e organizmit për eliminimin e virusit që të çoj në formimin e një fibroze hepatike duke shkatërruar strukturën normale të mëlçisë dhe në vdekje si pasoje e ndërlikimeve nga cirroza hepatike (11, 51, 52, 53).

Faza e tretë është forma agresive e infeksionit me VHB, kur virusi është i pa aktivizuar dhe nuk është zhdukur në tërësi. Kjo formë karakterizohet me HbsAg pozitiv ose me negativizim të HBsAg dhe me prani të gjenomit viral në qelizat hepatike. Virusit do të jetë i pranishëm në disa forma mutante. Dihet që këto specie mutante mund të aktivizohen në prani të përgjigjes adekuate imunologjike, duke çuar në shfaqjen e HBV- ADN në serum dhe në dëmtim progresiv hepatic. Format me vargjet mutante mund të shpjegojnë përsëritjen e infeksionit me VHB në 60 % të rasteve.

Fig.3: Patogjeneza e Hepatitit B:



Nga: Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 2004; 350:1118-1129; (used with permission).

Meqë fazat e dëmtimit hepatic nga virusi i HB kanë rendësi në rrjedhjen e trajtimit të HBV, ne do ta përshkruajmë atë me hollësi.

1) Faza e tolerancës imunitare

Karakterizohet me prani të vlerave të ritura në serum të HbeAg dhe HBV- ADN. Transaminazat janë me vlera normale ose të zvogëluara. Reaksioni nekrotizues dhe inflamator është i pranishëm lehtë ose në disa raste i pa pranishëm, gjithashtu vërehet përparim i ngadalshëm i procesit fibrotic (2, 3, 6 8). Gjatë kësaj faze mundësia e eliminimit spontan të HbeAg është shumë e vogël. Kjo fazë është më shumë e pranishme në pacientët e infektuar në periudhën perinatale ose në vitet e para të jetës. Për shkak të ngarkesës virale të lartë këta pacient kanë shkallë të lartë infeksioziteti.

2) Faza imune reaktive me HBeAg pozitiv

Kjo fazë karakterizohet me prani të HbeAg, me shkallë relativisht të ulur të shumëzimit viral krahasuar me fazën e tolerancës imunitare (vlerat e HBV- ADN-së janë të ulura), vërehen vlera të rritura të transaminazave dhe reaksion të moderuar ose të lartë nekro-inflamator si dhe një progresion i shpejtë i procesit fibrotic krahasuar me fazën e tolerancës imunitare (2, 4, 6, 8,).

Kjo fazë mundet të ndodhë disa vjet pas fazës së tolerancës imunitare dhe është më e shpeshtë dhe zhvillohet në mënyrë më të shpejtë të moshat e rritura si dhe zhvillimi i saj shkon paralelisht me pjekjen e imunitetit specifik kundër HBV infeksionit. Kjo fazë mund të zgjasë për disa javë deri në disa vite. Mundësia e eliminimit spontan të HbeAg është e mundur. Përfundimi i kësaj faze është serokonversioni me anti -HBe.

3) Faza e bartësve jo aktivë të HBV

Kjo fazë përcillet me serokonversionin nga HBeAg në anti-HBe. Karakterizohet me koncentrim shumë të vogël ose të pa detektuar të HBV- ADN-së dhe me vlera normale të transaminazave në serum. Duhet të bëhet përcjellja në dinamikë e transaminazave minimum për një vjet çdo 3 deri 4 muaj dhe përcjellja e vlerës së HBV-ADN-së në mënyrë që pacienti të klasifikohet si bartës jo aktiv i HBV infeksionit. Vlerat e transaminazave duhet të jenë nën vlerën 40 UI dhe vlera e HBV-ADN-së duhet të jetë nën vlerën e 2000 UI/ml. Disa bartës jo aktivë mundet të kenë vlerë mbi 2000 UI/ml. deri në vlerën 20.000 UI/ml, por gjithsesi vlerat e transaminazave nuk duhet të jnë më të larta se 40 UI/ml (14-17). Te pacientet me vlerë të HBV-ADN-së > 2000 UI/ml është indikacion të bëhet biopsia e mëlçisë me qëllim të njohjes së shkallës të dëmtimit të mëlçisë. Si rezultat i përgjigjes imunitare të kontrolluar, forma e HBV infeksionit jo aktiv ka ecuri të favorshme të sëmundjes, duka pasur rrezik shumë të vogël të përparimit të sëmundjes në cirrozë dhe në karcinomë hepatocelulare (HCC).

Eliminimi i HBsAg dhe konversioni i tij në anti-HBs është i mundur në mënyre spontane në 1-3 % të rasteve në ç'do vit, dhe kjo arrihet zakonisht pasi të mos diktohet HBV-ADN në serum për disa vite me radhë (18-20)

Progresioni në Hepatiti kronik është i mundur zakonisht edhe me HbeAg negative dhe për këtë formë inaktive e HBV infeksionit duhet të përcillet me përcaktimin e vlerave të ALT ç'do 6 muaj pas vitit të parë dhe të matjes periodike të HBV-ADN-së (14). Përcaktimi i nivelit të HBV-ADN-së duhet të bëhet edhe te

pacientët me vlerën nën 2000 UI/ml dhe duhet të përcillet procesit qoftë përmes procedurave jo invazive apo edhe biopsia e mëlçisë mundet të vijë në konsiderim (14). Është raportuar se te forma jo aktive vlera e HBsAg është >1000 UI/ml, por një vlerë e tillë është vërejtur edhe te pacientet me Hepatiti Kronik B (HKB) (22).

4) Faza e Hepatiti Kronik B (HKB) me HBeAg negativ

Kjo fazë e përcjellë serokonversionin nga HBeAg në Anti- HBe gjatë fazës imune reaktive, ose mundet të zhvillohet edhe pas disa vitesh ose dekadave të fazës jo aktive. Kjo paraqet fazën e vonshme imunoreaktive të rrjedhjes natyrale të HKB dhe karakterizohet me riaktivizim periodik dhe luhatje te vlerave të HBVADN-së dhe transminazave duke çuar në hepatit aktiv (4, 23, 25). Hepatiti Kronik B (HKB) me HBeAg negativ ka përmirësime spontane te ngadalshme (4, 23). Është shumë e rëndësishme dhe nganjëherë shumë e vështirë të bëhet diferencimi në mes të formës jo aktive të HBV infeksionit me formën aktive të HKB me HBeAg negativ. Vështirësi paraqiten në vlerësimin e fazës së sëmundjes që është prezent, dhe të vërtetohet se a është duke ndodhur përmirësimi spontan i sëmundjes.

Te forma me përmirësim spontan prognoza është e favorshme dhe komplikimet hepatike janë në shkallë shumë të ulët. Pacientët me formë aktive të sëmundjes kanë rrezik të lartë të avancimit të procesit fibrotik duke çuar në cirrozë dhe në formën e cirrozës së dekompensuar, si dhe në fund të fundit edhe në karcinomë hepatocelulare.

Është e nevojshme që forma jo aktive të përcillet për një vit me radhë vlera e ALT për ç' do 3 deri 4 muaj dhe të përcaktohet HBV- ADN nëse dyshohet në formën aktive të HKB me HBeAg negative (23).

5) Faza e HBsAg negative

Kjo faze paraqitet pasi eliminohet HBsAg në serum dhe karakterizohet me shkallë të ultë të shumëzimit viral dhe detektim të HBV-ADN-së në mëlçi (26). Marrë në përgjithësi HBV- ADN nuk diktohet në serum. Janë të pranishëm antitruptat Anti-HBc me ose pa Anti-HBs. Nëse vije deri te eliminimi i HBsAg para se procesi të përparoi në cirrozë, atëherë zvogëlohet rreziku i kalimit në cirrozë të dekompensuar dhe alterimit malinj në karcinomë hepatocelulare (KHC).

Rëndësia klinik e infeksioni okult me HBV (detektimin e HBV –ADN-së në mëlçi me vlerën >200 UI dhe në mos detektimin e HBV ADN-së në serum) është ende i pa qartë (26). Imunosepresioni i këtyre pacientëve mundet që të çojë në riaktivizimin e sëmundjes (27, 28). Nëse procesi cirrotik zhvillohet para eliminimit spontan ose terapeutik të HBsAg, atëherë mundësia e alterimit malinj në KHC mbetet prezente dhe për këtë arsye duhet të bëhet mbikëqyrje në vazhdimësi e këtyre pacientëve (2).

Veçoritë klinike të Hepatit B

Hepatiti akut B

Faza jo ikterike përshkruhet me mungesë të ikterit dhe varet nga mënyra dhe koha e transmisionit të virusit. Transmisioni vertikal i sëmundjes nga nëna te fëmija po thuhet se gjithmonë është pa shenja klinike të sëmundjes, ndonëse shkakton sëmundje kronike të fëmijët.

Rreth 30 % e rasteve të infektuara ,që janë raportuar se rruga e perhapjes ka qenë përmes përdorimit të drogave intravenoze , kan pasur manifestim klinik ikterin . (52, 53).

Shënjat kryesore të formës pre ikterike janë: humbja e oreksit, lodhje, plogështi, dhimbje barku në kuadratin e sipërm të djathtë, shpesh pacientet ankohen për kokë-dhimbje. Po thuhet se në përgjithësi këto shënja dhe simptoma klinike vete reduktohen përderisa të filloj të paraqitet ikteri. Forma akute mundet të shoqërohet edhe me manifestime në organe te tjera si pankreasi, ndonëse vlerat e rritura te amilazave janë vërejtur vetëm në 30 % te rasteve, por te format e hepatitit fulminant në autopsi janë vërejtur dëmtime në pankreas deri 50 % te rasteve. Gjithashtu vërehen edhe pleurite, miokardite, anemi aplastike dhe encefalite. Ekzaminimi fizikal në formën anikterike zakonisht është në kufirin e normales, por vërehet rritje e mëlçisë në 10 % te rasteve, të shprekës në 5 % dhe të gjendrave limfatike në 5 % (52).

Në aspektin laboratorik kemi rritje të vlerave të transaminazave deri 100 herë më të larta se normalja.

Transaminazat janë një test i mirë që paraqesin dëmtimin akut te mëlçisë. Në hemogramë kemi ndryshime ku në 10 % te rasteve kemi leukopeni nën 5000. Në disa raste kemi edhe anemi dhe trombocitopeni (52, 56).

Në hepatitin viral akut imunoglobulinat munden te kenë një rritje jo specifike në mënyre që pas dy javësh të rikthehen në vlerat e normales. Një numër i vogel i pacienteve te hepatitit akut viral B manifestojnë ndryshime në forme të një holestaze dhe ikteri mundet të qëndrojë i pranishëm deri në 8 jave., nga fillimi i sëmundjes hepatale.

Forma fulminante e hepatitit viral B është e rrallë dhe përshkohet me ikter dhe encefalopati të avancuar deri në përfundim letal. Shkalla e rritjes se vlerave te transaminazave nuk është e lidhur me rrezikun e dëmtimit te mëlçisë.

Ne këte faze kemi edhe prekje te faktorëve të kuagulimit të gjakur. Rritja e kohës se protrombines madje edhe në rastet kur pacienti ka një pasqyrë klinike te mirë dhe nuk ka encefalopati, duhet të konsiderohet si shenjë e keqe dhe pacienti duhet të ndiqet shumë për së afërmi.

Zvogëlimi i vlerave te glicemisë është një parametër tjetër i mundësisë së hepatitit fulminant.

Në Klinikën Infektive nga viti 2000 deri 2009, manifestimi fulminant i hepatitit është regjistruar në 13 raste. Shkaktari më i shpeshtë ishte virusi i hepatitit B në 5 pacientë., virusi i hepatitit A në 2 pacientë dhe nga medikamentet në 2 raste. Të pa konfirmuar serologjikisht ishin 4 raste. 7 prej 13 pacientëve kanë përfunduar me exitus letalis ose 53.8%.

Hepatiti Kronik B

Prania e vlerave jo normale të transaminazave më shumë se 6 muaj me prezencë të HbsAg konsiderohet se është hepatiti kronik. Në praktikën klinike pjesa më e madhe e pacientëve janë pa shënja klinike dhe me parametra jo normal biokimik dhe serologjik, ose me shënja të cirrozës. Virus i hepatitit B shkakton sëmundje kronike të mëlçisë në masë të konsiderueshme, në ata pacientë që në 5 % të rasteve mbesin HbsAg pozitiv në 5 vitet në vijim të infeksionit akut (72).

Pjesa më e madhe e pacientëve që kanë hepatiti kronik janë pa shenja klinike, dhe shpesh ata nuk kanë dijeni për infeksionin.

Ndër shenjat klinike të cilat janë më të shprehura janë lodhja, plogështia, humbje peshe, humbje oreksi dhe shenjat tjera, që shoqërohen me tepër nga dëmtimet e organeve tjera sesa nga vet sëmundja e mëlçisë. Sido qoftë, këto shenja çojnë në uljen e cilësisë së jetës dhe në invaliditet.

Ekziston edhe mundësia e manifestimeve ekstra hepatike të shoqëruar me Poliartrit nodoz, rash, dhembje të kyçeve. Është e mundur të provohet edhe prania e kompleksit HbsAg -Anti HBs në qarkullimin e gjakut si dhe në muret e enëve të gjakut (73). Është e mundur edhe paraqitja e glumerulonefritit, i cili haset shumë rrallë dhe mendohet se është pasojë e depozitimit në membranën glomerulare të komplekseve imune.

Hepatiti kronik mundet të kalojë në cirroze hepatike.

Manifestimet klinike të cirrozës hepatike janë ikteri, encefalopatia, asciti, hemorragjitë gastrointestinale si pasojë e rritjes së hipertensionit portal. Në sëmundjen kronike hepatike mund të jenë të pranishme shënjat klinike si: spider nevus, gjinekomastia, atrofia testikulare dhe rënia e qimeve.

Një ndër komplikime të vonshme të sëmundjes kronike hepatike pas infeksionit me virusin e hepatitit B është edhe karcinoma e mëlçisë. Karcinoma e mëlçisë mundet të shfaqet si dekompenzim i pa pritur i një sëmundje të më parëshme të stabilizuar të mëlçisë, ose me dhembje të barkut në kuadrantin e sipërm djathtas duke u përhapur ndaj edhe metastazat e saj më së shpeshti janë vërejtur në mushkëri dhe në kocka. Të gjitha këto shenja klinike të lartë-shënuara paraqiten në fazën e vonëshme të sëmundjes dhe mund të ndërkohë pacientët të jenë pa simptoma klinike. Format kronik të Hepatitit viral B, posaqerishte cirroza hepatale e avancuar, kërkon ditë të shtuara në spital dhe rrjedhimisht rritë shpenzimin e derivate të gjakut dhe rritë kushtet e trajtimit.

Një rendësi të madhe paraqet aplikimi i biospise se cakt të mëlçisë për diferencimin e formacioneve rrethore hepatale, për diferencim të saktë natyres së tyre, se a janë nga procesi cirrotik apo nga alterimi malign. Ky diferencim qon në aplikimin e sakt terapeutik dhe është i domosdoshëm.

Diagnoza

Për qëllim të diagnostikimit të Hepatitit viral B përdoren testet, të cilat evidentojnë antigenët e vet virusit ose anti-trupthat e prodhuar nga organizmi me qëllimin e mbrojtjes së tij nga infeksioni. Interpretimi i këtyre testeve është mjaft kompleks dhe përkon me statet e zhvillimit të sëmundjes (74).

HbsAg është markuesi më i shpeshtë që përdoret për skrinimin e pranisë së infeksionit. Është antigeni i parë që detektohet gjatë infeksionit. Si do që të jetë, në fazat fillestare të infeksionit ky markues mundet të mos detektohet, gjithashtu mundet të jete i pa detektueshëm me edhe në fazat e vonëshme të infeksionit duke u eliminuar kështu nga organizmi.

Në brendinë e vironit është e pranishme partikula infektuese, e cila përbehet nga kapsula që mban te mbyllur gjenomin viral. Kjo kapsule ka formë 6 këndeshe dhe në të janë të vendosura 180 deri 240 kopje të proteinave të kores, të cilat quhen antigjene të kores ose HBcAg. Në periudhën e pranisë së infeksionit pa HBsAg janë antikorpët e klasës IgM kundër antigenit HBcAg të vetmit markues serologjik, që tregojnë praninë e infeksionit. Për këtë shumica e paneleve të diagnostikimit të hepatitit viral përfshihet nga HbsAg, Anti HBcTotal, dhe Anti HBcIgM (75).

Zakonisht prania e HBeAg tregon për shkallë të lartë të viremisë dhe njëkohësisht edhe për mundësi të infektimit të lartë, meqënëse ekzistojnë variante të virusit të hepatiti B, të cilat nuk e prodhojnë HBeAg (76). Gjatë ecurisë natyrore të sëmundjes HBeAg mundet të serokonvertohet me Anti –HBe, i cili shoqërohet me zvogëlim të replikimit viral. Nëse organizmi ka mundësi të eliminojë HbsAg, atëherë krijohen antitrupta të klasës IgG kundër HbsAg dhe Anti-HbcAg.

Koha nga momenti i eliminimit të HBsAg dhe shfaqja e anti-HbsAg, quhet periudha dritare. Personat janë HbsAg negativ dhe Anti-HbsAg pozitiv konsiderohen ose janë të vaksinuar ose janë të shëruar nga infeksioni. Bartësit e HbsAg me shumë se 6 muaj quhen bartës kronik.

Për të ardhur në përfundim se kemi të bëjmë me hepatit kronik, duhet që edhe vlerat transaminazeve ALT të jenë të larta në kohëzgjatje më shumë se 6 muaj të pranisë së HBsAg dhe komponentit inflamator të mëlçisë.

Pacientet me serokonvercion me Anti-HBeAg, të cilët janë të infektuar në moshën e rritur kanë ngarkese virale të vogël, dhe ndoshta kanë shkallë më të vogël të rrezikut për tu komplikuar sëmundja, si dhe mundësia për të përhapur infeksionin në presona tjerë është me e vogël (77).

Testi i PCR është zhvilluar për detektimin dhe për matjen e vlerës së ADN virusale të virusit të Hepatitit B, që në praktike emërtohet si “viral load”.

Me anë të testit të PCR bëhet diagnostikimi i infeksionit dhe monitorimi i trajtimit. Personat të cilët kanë vlerë të lartë të ngarkesës virale kanë edhe prani të komponentit inflamator të prekjes së mëlçisë, dukuri e cila vërehet edhe përmes biopsisë.

Për diagnostikim e shkallës së fibrozës hepatike sot përdoren edhe parametra laboratorik si Fibrotesti, ku parametrat laboratorik-biokimik nëpërmjet ekuacioni nga kompania Bioprelectiv Francë kalkulohen në softwer,

Vlerate fituara të Apolipoproteines A1, Alfa 2 macroglobulines, Haptoglobines, ALT, mosha gjina dhe gGT futen në softwerin dhe pastaj dalin rezultatet e shkalles së fibrozës hepatale. Një vëmendje të madhe duhet kushtuar rekomandimeve në mënyrë që gjaku të mos jetë i hemolizuar dhe hiperlipemi

Ndonëse kjo metodë ka përparësitë e saja prapë se prapë, procedura e artë diagnostike edhe me tutje vazhdon të jetë biopsia e mëlçisë.,

Elastografia si procedure jo invazive ka një rol të rëndësishëm në përcaktimin e fibrozës hepatike. Në plotësimin e diagnostikimit të hepatiteve virale, një rol të rëndësishëm në punën e përditshme klinike ka eksonografika dhe imazheria angiologjike CT si dhe Rezonanca magnetike.

Edhe shewave elastography është procedure e thjeshtë e lirë dhe mjaft praktike për determinimin e fibrozës hepatale, si prediktorë i shkallës së demitimit hepatal dhe rrejdhimishtë edhe suksesit terapeutik.

Parandalimi

Mënyra me efikase e parandalimit në ambiente spitalore është aplikimi i masave standarde të parandalimit dhe kontrollit të infeksioneve.

Aplikimi i programeve të ndryshme të informimit të papullates përmes edukimit dhe informimit me kohë dhe sakt të popullatës gjithashtu paraqet një mënyrë të mirë dhe të sigurtë të parandalimit të infeksionit me VHB

Parandalimi i infeksionit me virusin e hepatitit B bëhet përmes sero-profilaksisë dhe vaksino-profilaksisë. Para ekspozimit ndaj virusit aplikohet vaksino-profilaksia.

Vaksinimi i të porsalindurve në mënyrë rutinore ka filluar për herë të parë në vitin 1991 në SHBA, kurse në Kosovë ai ka filluar në vitin 2003. Shumë nga vaksinat të cilat aplikohen japin në tri doza në distancë kohore një muajsh. Përgjigje mbrojtëse konsiderohet nëse vlera e anti-HBs është mbi 10 UI/ml. Vaksina është me efikase të fëmijët dhe ka efikasitet në 95 % të rasteve. Te moshat deri në 40 vjeç ka efikasiteti shkon deri 90 % të rasteve, kurse mbi 60 vjeç deri 75 % të rasteve. Vaksinimi i të porsalindurve është i rekomanduar dhe i detyrueshëm. Në Kosovë një procedurë e tillë aplikohet në të gjitha institucionet e vendit që nga viti 2003.

Mbrojtja pas ekspozimit bëhet përmes sero-profilaksisë duke aplikuar imunoglobulina kundër hepatitit B, qoftë të personat që kanë rënë në kontakt me gjakun ose lëngjet trupore të personave të infektuar nga hepatiti B, po ashtu edhe të fëmijët e porsa lindur kur nëna është diagnostikuar me Hepatit B.

Trajtimi i Hepatitit kronik B

Deri në vitin 2009 në Kosovë trajtimi i hepatiti Viral B është bërë vetëm me trajtim simptomatik. Ka pasur raste kur pacientë nga Kosova janë trajtuar në vende tjera me antiviralë kryesisht në shtetet perëndimore.

Nga viti 2009 ka filluar në shkallë më të gjërë të aplikohet trajtimi me Peg Interferon 2 alfa (Pegasus) në Klinikën Infektive të Qendrës Klinike Universitare të Kosovës.

Aktualisht trajtimi i hepatitit kronik B bëhet edhe me Pegasys edhe me Tenefovir, te siguruara për te gjithë pacientet e vendit tonë nga Ministria e Shëndetësisë e Republikës së Kosovës.

Ne do te fokusohemi në këtë studim në shtjellimin e trajtimit me Peg Interferon 2 alfa (Pegasys).

Caku i terapisë

Terapia duhet të sigurojë shkallë të tillë të supresionit të replikimit viral, që të vijë deri te përmirësimi i parametrave biokimik dhe përmirësimi histologjik duke parandaluar komplikimet e mundëshme.

Caku ideal i terapisë do te ishte eliminimi i HBsAg, e cila mundësi jo gjithmonë është e arritshme me terapinë që sot ne posedojmë.

Cak më real i terapisë do të ishte arritja e zvoglimit të vlerave te ngarkeses virale dhe mbetja kohë të gjatë e vlerave të uleta të ngarkeses virale që qon në përmirësim në vazhdimësi (1, 2, 3,45).

Te pacientët me HbeAg pozitiv dhe ata me HbeAg negative caku ideal dhe i qëndrueshëm i terapisë do të ishte eliminimi i HBsAg dhe serokonversioni anti-HBs, madje edhe pa seroconversion, pa krijim te antitrupthave kunder HBsAg

Në mënyre definitive do të shoqërohej me remisjon të aktivitetit të HKB (mos detektimi i HBV-ADN në serum in me metodat sensitive të PCR), dhe do të çoj në një përmirësim për një kohë të gjatë.

Te pacientët me HbeAg pozitiv në të cilët është arritur serokonversioni në anti-HbeAg dhe te ata pacientë që në fillim ishin HBeAg negative, nëse do të arrihet efekti terapeutik i cili çon në induktimin e përgjigjes virale dhe normalizimin e parametrave biokimike, kjo do të ishte arritje e kënaqshme e caktit terapeutik.

Mbajtja e përmirësimit viral (mos detektimi i HBV -ADN-së me metodë të PCR sensitive) për një kohë të gjatë të terapisë me antiviral te pacientet me HBeAg pozitiv pa serokonversion në anti-HBeAg, edhe te pacientët me HBe Ag negative është një arritje tjetër e dëshirueshme e caktit terapeutik.

Definicioni i përgjigjes

Përgjigjia ndahet në: biokimike, serologjike, virologjike dhe histologjike.

Përgjigjet duhen vlerësuar gjatë kohës së përshkrimit të terapisë dhe në fund të trajtimit.

Përgjigjia terapeutike varet nga koha pas terapisë dhe nga tipi i terapisë së dhënë.

Dy lloje barërash mundet te jepen te pacientet me HKB: terapia me interferon alfa konvencional dhe të pegiluar (INF ose PEG-INF) dhe me analog nukleozid neukleotid, që së bashku referohen në këtë punim si ANs.

Përgjigjia biokimike

Definohet si normalizim i vlerave të ALT. Duhet të përcillet vlera e ALT-së disa herë gjatë terapisë, në fund dhe pas përfundimit të trajtimit. Përcjellja e vlerave të ALT-së duhet të bëhet një vit pas përfundimit të terapisë në ç'do tre muaj. Në këtë mënyrë konfirmohet qëndrueshmëria e përgjigjes biokimike. Duhet të themi si mbikëqyrja e përgjigjes së qëndrueshme biokimike nganjëherë është e vështirë, sepse vlera e ALT ndryshon duke u rritur (zakonisht tre muaj pas ndërprerjes së terapisë) në vitin e parë të ndërprerjes së terapisë, prandaj në këto raste është e indikuar të bëhet përcjellja e vlerave të ALT-së për dy vite me radhë. Në këtë mënyrë kemi arritur të konfirmojmë saktësisht përmirësimin biokimik të trajtimit.

Përgjigjia serologjike për HbeAg

Vlen vetëm për pacientët me HBeAg pozitiv në HKB dhe definohet me eliminimin e HBeAg dhe serokonversionin në anti-HBe.

Përgjigjia serologjike për HBsAg vlen për të gjithë pacientët me HBsAg pozitiv të HKB, dhe definohet me eliminimin e HBsAg dhe serokonversionin në anti-HBs.

Përgjigjia virologjike ndaj terapisë IFN/PEG-IFN

Mos përgjigjia primare ende është e pa qartësuar. Përgjigjia virologjike definohet kur koncentrimi HBV ADN-së është nën 2000 U/ml. Kjo gjë zakonisht evoluon pas gjashtë muajsh të aplikimit të terapisë. Duhet bërë vlerësimi i evoluimit të përgjigjes virale edhe pas 6 e 12 muajsh të përfundimit të terapisë

Përgjigjia virologjike e qëndrueshme definohet kur vlera e HBV-ADN-së është nën 2000 UI/ml edhe 12 muaj pas përfundimit të terapisë.

P

Përgjigjia virologjike ndaj terapisë me N/A:

Mos përgjigje primare

Definohet kur vlera e HBV-ADN-së është më pak se 1 log₁₀ IU/ml e HBV ADN-së, se vlera që kishte pacienti në fillim të terapisë, pas një periudhe tre mujore të trajtimit.

Përgjigjia virologjike

Definohet kur HBV –ADN nuk detektohet me anë të provës sensitive të PCR. Zakonisht duhet të bëhet evoluimi i PCR- HBV –ADN- së në ç’do 3 deri 6 muaj, në vartësi nga shkalla e dëmtimit të mëlçisë dhe nga tipi trajtimit të marur.

Përgjigjia virologjike parciale

Definohet si zvogëlim i vlerës së HBV –ADN –së për më shumë se 1 log₁₀ IU/ml, në 6 muajt e fundit, por ende kemi detektim tw HBV –ADN –së te pacientwt e trajtuar.

Gjetje e madhe virologjike

Definohet kur konfirmohet rritja e vlerës sw HBV –ADN –së për më shumë se 1 log₁₀ IU/ml, e krahasuar kjo me vlerën me te ulët të PCR- HBV –ADN- së gjatë dhënies së terapisë. Mundet që t’i paraprijë rritjes së vlerave të ALT. Shkaktari kryesorë i gjetjes së madhe virologjike në terapinë me analog të nukleozideve NA është aderenca e varfër terapeutike, ose përzgjedhja e varianteve rezistente të Hepatitit Viral B-A1.

Përgjigjia histologjike

Definohet si zvogëlim i aktiviteti nekro-inflamatorë (>2 pikë të HAI ose të sitemit Ishak), pa anuar kah procesi fibrotik të krahasuar me gjetjen histologjike para trajtimit.

Perigjigje complete

Definohet si përgjigje virologjike e qëndrueshme së bashku me eliminimin e HBs Indikacionet për trajtim

Indikacionet për trajtim të HKB në përgjithësi janë të njëjta si për pacientët me HBeAg negative, ashtu edhe për ata me HBeAg pozitiv. Në përgjithësi bazohet në kombinimin e tri kriterëve kryesore.

- 1- Niveli i HBV-ADN -së në serum;
- 2- Niveli i ALT në serum;
- 3- Shkalla e sëmundjes së mëlçisë.

Trajtimi duhet fillohet kur vlera e HBV-ADN -së është mbi 2000 UI/ml, vlera e ALT është mbi kufirin e normales, dhe kur shkalla e dëmtimit të mëlçisë është e moderuar deri te e rëndë në aspektin e aktivitetit nekro-inflamator. Fillimi i trajtimit duhet të bëhet edhe kur ka prani te ulët ose të moderuar

të procesit fibrotik. Për përcaktimin e shkallës së ndryshimeve histologjike hepatike përdoret biopsia e mëlçisë ose markuesit jo invaziv, duke përdorur sistemin standard të vlerësimit. Te pacientët që i përmbushin kriteret e sipër-përmendura për HBV -ADN dhe shkallën e ndryshimeve histologjike të mëlçisë, trajtimi mundet të filloj madje edhe nëse ALT është në kufirin e normales. Në përcaktimin e indikacionit për trajtim duhet marrë parasysh moshën e pacientit, statusi shëndetësor, të dhënat familjare për cirrozë dhe karcinomë hepatocelulare, si dhe manifestime tjera ekstrahepatike. Indikacioni për biopsi të mëlçisë dhe trajtimin duhet konsiderohet i ndarë në këto subgrupe të pacientëve (1,2,3,)

Pacientët imunotolerantë: Pacienti me HBeAg -pozitiv me moshë më të re se 30 vjeçar, me vlera normale të ALT-së në mënyrë persistente dhe me nivel të lartë të HBV-ADN -së, pa pasur të dhëna për sëmundje të mëlçisë dhe pa të dhëna për anamnezë familjare pozitive për cirrozë ose KHC. Te këto raste nuk duhet kërkuar biopsia e as fillimi i menjëhershëm i terapisë. Është e domosdoshme të bëhet përcjellja për 3 deri 6 muaj. (B1). (1,2,3,4,5,)

Biopsia e mëlçisë ose edhe terapia mundet të merret në konsideratë vetëm te pacientët me moshë mbi 30 vjeç, dhe te ata që kanë të dhëna anamnestike për prani të anëtarëve të familjes të sëmure me cirrozë dhe me KHC.

Pacienti me HBeAg –negativ: me zgjatje të vlerave normale të ALT-së (duhet përcjellë vlera e ALT-së ç'do 3 muaj së paku për një vit), vlerat e HBV-ADN -së kur janë mbi 2000 UI/ml dhe nën 20.000 UI/ml, si dhe kur nuk ka të dhëna për sëmundje të mëlçisë. Te këto raste nuk duhet kërkuar biopsia dhe as fillimi i menjëhershëm i terapisë (B1). Përcjellja në dinamikë e vlerave të ALT ç'do tre muaj dhe e HBV -ADN -së ç'do 6 deri 12 muaj për së paku tri vite me radhë është e domosdoshme (C1). Pas periudhës tre vjeçare këta individë duhet të përcillen përgjatë gjithë jetës, sikurse të gjithë bartësit kronik të VHB jo aktiv. Përcjellja e evoluimit të procesit fibrotik mundet të bëhet me metoda jo invazive siç është fibroskani, i cili mundet të jetë i dobishëm në këto raste. (1,2,3,4,5,6,)

Pacientët me hepatit kronik aktiv të qartë: HBeAg pozitiv dhe HBeAg negativ, me vlera të ALT-së të rritura dy herë më të larta se vlera normale e tyre si dhe me HBV-ADN mbi 20.000 UI/ml, mundet të fillohet terapia edhe pa e bërë biopsinë e mëlçisë (B1). Te këta pacientë, biopsia e mëlçisë mundet të na ofrojë informata tjera shtesë, por zakonisht ajo nuk ndikon në vendimin për trajtim. Metoda jo invazive që përdoren për vlerësimin e përfshirjes së procesit fibrotik janë shumë të rëndësishme, për t'a përjashtuar praninë e cirrozës dhe janë jashtëzakonisht të dobishme për pacientin tek të cilët fillohet terapia pa biopsi të mëlçisë (B1). (1,2,3,4)

Pacientët me cirrozë të kompensuar: dhe me HBV-ADN të detektuar në serum, aplikimi i terapisë mund të merret në konsideratë vetëm atëherë, kur vlerat e ALT-së janë në kufirin e normales.

Pacientët me cirrozë të dekompensuar: dhe me HBV-ADN të detektuar në serum, kërkohet trajtim urgjent antiviral me NA(s). Përmirësimi i dukshëm klinik mundet të arrihet duke pasur nën kontroll shumëzimin viral (60, 62). Megjithatë, terapia me antiviral mundet të mos jetë e suksesshme te disa pacientë me sëmundje shumë të avancuar të mëlçisë, dhe te këta pacientë njëkohësisht duhet të merret në konsiderim transplantimi i mëlçisë. (1,2,3)

Rezultate e terapisë aktuale:

Barërat të cilët përdoren në trajtimin e Hepatitit kronik B janë: Interferoni, Interferoni i pegiluar dhe gjashtë

NAs. NAs në trajtimin e HKB klasifikohen në analoget nukleozid (Lamivudine, Telbivudin, Emtricitabine, Entecavir) dhe në analogë nukleotidë (Adefovir dhe Tenofovir). PEG-INF 2 b dhe Emtricitabin nuk janë të licencuara në shumë vende të Evropës për trajtimin e HKB. (1,2,3,4)

Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Telbivudin dhe Tenofovir janë aprovuar në Evropë për trajtimin e HVB si dhe kombinimi i Tenofovirit me Emtricitabin në një tablet, që ka qenë e licencuar për trajtimin e infeksionit nga HIV. Efikasiteti i këtyre barërave është vlerësuar përmes kontrollit të rastësishëm për një vit me radhë si dhe 2 vite për Telbivudine. Rezultatet e fituara pas studimeve për një kohë të gjatë janë arritur nga disa grupet dhe nëngrupe të randomizuara të pacientëve. (1,2,3)

Pacientët me HBeAg pozitiv

Me PEG-INF përgjigja terapeutike është përcjellur pas muajit të 6 dhe të 12 (63, 70). Anti-HBe konversioni është arritur në 30 % të rasteve të terapisë PEG-INF në 6 muajt e parë të dhënies së terapisë (63 - 72). Mundësia e konversionit anti-HBe rritet me vazhdimin e mëtejshëm të terapisë me NA (73, 78), por vetëm nëse nuk krijohet rezistenca. Serokonversioni anti-HBe është më pak i qëndrueshëm kur bëhet ndërprerja e terapisë me NA sesa e terapisë me PEG-INF (79, 82). Rezultatet e eliminimit të HBsAg 12 muaj pas trajtimit me terapi ishin 3-7 % në Peg Interferon. Largimi i HBsAg është më i madhe pas mbarimit të dhënies të Peg-Interferonit të pacientet, të cilët kanë qëndrueshmëri të përgjigjes virale (72, 86, 88).

Pacientët me HBeAg negativ

Është përshkruar përgjigja në terapi me PEG-INT pas 1 dhe 6 muajsh, dhe është vërejtur se në 20 % të rasteve në 6 muajt e parë të terapisë me PEG-INT pati një përgjigje virale (90, 92, 94, 95). Rastet e eliminimit të HBsAg ishin 3 % me PEG-INT (6 muaj pas marrjes së terapisë). Eliminimi i HBsAg është i mundur të arrihet në 9 % të rasteve pas 3 vitesh dhe në 12 % të rasteve pas 5 vitesh të marrjes së PEG-INT (97, 98).

Parashikuesit e përgjigjes

Në përgjithësi janë identifikuar prediktorët ose parashikuesit për fillimin e terapisë dhe përgjigjen ndaj terapisë. Prediktoret ndaj përgjigjes terapeutike varen nga agjenti i përshkruar janë të dobishëm në inicimin dhe mbajtjen e terapisë.

Trajtimi i bazuar në PEG-INT, faktorët para trajtimit:

Prediktorët në përgjigjen terapeutike varen nga medikamenti i përshkruar dhe janë të dobishëm në inicimin dhe mbajtjen e terapisë. Te pacientet me HBeAg pozitiv, parashikues i anti-HBe serokonversionit është ngarkesa virusale (HBV ADN nën 2×10^8 IU/ml), vlera e rritur e ALT për 2-5 herë, gjenotipi i HBV-së dhe shkalla e aktivitetit të treguar nëpërmjet biopsisë së mëlçisë (63, 64,101,102).

Është vërejtur se gjentotipi i VHB-A dhe B janë përshkruar me shkallë më të lartë të serokonversionit Anti-HBe dhe eliminimit të HBsAg në terapinë me PEG-INT, se sa gjentotipi C dhe D (63, 64, 103, 104). Te pacientët me HBeAg negativ të HKB, nuk ka parashikues të fortë të përgjigjes virale.

Faktorët gjatë trajtimit:

Te pacientët me HBeAg pozitiv në HKB, kur kemi zvogëlim të vlerave të HBV-ADN nën 20000 UI/ml në javën e 12 të trajtimit të shoqëruar me 50 % të serokonversionit anti-HBe, dhe me zvogëlim të vlerave të ALT-së (106). Të dhënat e sotme flasin se vlera e HBV-ADN-ne 1500 UI shoqërohet më së shpeshti me serokonversion anti-HBe (107, 108). Ndërsa vlera HBsAg mbi 20000UI/ml, ose vlera e HBsAg pa u zvogëluar në 12 javë ka besueshmëri të vogël se do të ndodhë serokonversioni anti-HBsAg (107-198). Vlera e HBeAg në javën e 24 gjithashtu mundet të parashikoj serokonversionin anti-HBe (105).

Te pacientët me HKB dhe HBeAg negativ, zbritja e vlerës së HBV-ADN-së nën 20.000UI/ml në javën e 12, është raportuar se do të ketë 50 % shanse të përgjigjes ndaj terapisë (110).

Nëse vlera e HBsAg-së nuk bije dhe nëse vlera e HBV-ADN-së nuk bije nën 2 log₁₀ IU/ml, të dy këta prediktorë tregojnë mos përgjigje ndaj terapisë të pacientët Evropianë me HBeAg negativ të gjentotipit D (111, 112).

Disa raporte flasin se zvogëlimi i vlerës së HBsAg është prediktori i qëndrueshmërisë së trajtimit me përgjigjen përkatëse virale dhe me eliminim të HBsAg (113, 115).

Gjithsesi nevojiten edhe më tej studime që të tregojnë mbi rrolin e përcaktimit të vlerës së HBsAg-së, në praktiken e përditshme klinike të trajtimit të Hepatitit kronik B.

STRATEGJIA E TRAJTIMIT

Aktualisht e ekzistojnë dy strategji të trajtimit të HKB: në rastet me ata të sëmurë me HBeAg pozitiv dhe te ata të sëmurë me HBeAg negativ, trajtimi me kohë të caktuar me PEG-INT dhe trajtimi afatgjatë me NA(s). Në aspektin teorik, përparësia kryesore e terapisë me PEG-INT është se ajo nuk krijon rezistencë dhe ka potencial për ndërmjetësimin imunitar, në kontrollin e infeksionit të VHB me mundësi të arritjes së përgjigjes terapeutike të qëndrueshme pas ndërprerjes së terapisë, si dhe ekziston mundësia e eliminimit të HBsAg te pacientët që kanë arritur të kenë HBV- ADN të pa vërejtur.

Efektet e shpeshta anësore dhe injektimi nën lëkurë janë e meta kryesore e përdorimit të terapisë me PEGINT.

Trajtimi me PEG-INT është i kundërindikuar te pacientët me cirrozë nga HVB të dekompensuar, HKB, të sëmundjet autoimune, te pacientët me formë të rëndë të pa kontrolluar të depresionit, të psikozat dhe të shtatzënat.

Strategjia e trajtimit përfundimtarë me PEG-INT ose me NAs, qëndron në atë që të arrihet një qëndrueshmëri në përgjigjen virale.

Përparësia e aplikimit të PEG-Interfronit në raport me Interferonin standard qëndron në atë se PEG-INT jepet një herë në javë. Trajtimi 48 javor rekomandohet për pacientet me HBeAg pozitiv si mundësia më e mire e serokonversionit anti-HBe. Gjithashtu PEG-Interfroni mundet të përdoret edhe te pacientet me HBeAg negativ.

Parandalimi

Parandalimi ndaj infeksionit me virusin e hepatitit B bëhet përmes seroprofilaksis dhe vaksinoprofilaksis. Para ekspozimit aplikohet vaksinoprofilaksa. Vaksinimi i porsalindurve në mënyrë rutinore ka filluar nga vitin 1991 në SHBA, kurse në Kosovë ka filluar në vitin 2003. Shumë nga vaksinat që aplikohen jepen në tri doza në distancë kohore një mujore. Përgjigje mbrojtëse konsiderohet nëse vlera e anti-HBs është mbi 10 UI/ml. Vaksina është më efikase të fëmijët dhe ka efikasitet në 95 % te rasteve. Te moshat deri në 40 vjeçare ka efikasitet deri 90 % të rasteve, kurse mbi 60 vjeç deri 75 % te rasteve. Vaksinimi i të porsalindurit është i rekomanduar dhe në Kosovë, duke u aplikuar në të gjitha institucionet shëndetësore të vendit që nga viti 2003. Mbrojtja pas ekspozimit bëhet përmes seroprofilaksis duke dhënë imunoglobulina kundër hepatitit B, qoftë te personat që kanë rënë në kontakt me gjakun ose me lëngjet trupore të personave të infektuar nga hepatiti B, apo te fëmijët e porsalindur kur nëna është diagnostikuar me hepatit B.

Në ambientet spitalore aplikimi i procedurave standarde është i domosdoshëm për parandalimin para ekspozimit dhe jetësimi i parimeve të përgjithshme të kontrollit të infeksioneve brënda spitalore, ka çuar në zvogëlimin në masë të madhe të mundësisë së infeksionit me hepatit B.

II - QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

Problematika e trajtimit të hepatit kronik është evidente kur dihet edhe vështirësitë e mëdha ekonomike nëpër të cilën është duke kaluar vendi ynë.

Nevoja për trajtimin bashkëkohor të pacientëve me Hepatit kronik është shumë më e madhe se sa që aktualisht ka kapacitete vendi ynë. Vështirësitë tjera paraqiten në mungesën e laboratorëve përkatëse kështu që në shumë raste, pacientët detyrohen që herë pas here diagnostikimin molekular ta bëjnë jashtë vendit. Kjo gjendje kërkon mobilizim të vete familjareve në sigurimin e fondeve shtesë për diagnostikim dhe për trajtim duke e rënduar edhe më shumë ekonominë familjare.

Kjo situatë kërkon monitorime të vazhdueshme të gjendjes epidemiologjike të sëmundjes në ngritjen e vetëdijes të popullatës nga rreziku i sëmundjes, vaksinimi i rregullt dhe vaksinimi i grupeve të rrezikut si: punonjësit e shëndetësisë, familjarët që kanë ndonjërin prej anëtarëve të familjes të infektuar me virusin e hepatitit B.

Një problematikë e tillë komplekse kërkon edhe ngritjen e kapaciteteve diagnostikuese në përcaktimin dhe matjen e ngarkesës virale të hepatitit si dhe në përcjelljen e shkallës së fibrozës së mëlçisë duke bërë monitorimin dinamik të sëmundjes.

A-Qëllimi i studimit ka qenë:

“Të përcaktohet efikasiteti i përdorimit të Per-Interferon 2 Alpha (Pegasys) në trajtimin e hepatitit kronik B gjatë periudhës 2009 deri 2011”

B - Objektivat:

1. Të analizohen aspektet epidemiologjike, klinike, laboratorike.
2. Të analizohet ngarkesa virale në etapa të ndryshme kohore në fillim të terapisë në muajin e tretë dhe në fund të dhënies së terapisë.
3. Të analizohet aspekti serologjik dhe serokonversioni.
4. Të tregohet përgjigja virologjike të subjeteve me HbeAg pozitiv dhe ato me HbeAg negativ gjatë dhe pas trajtimit.
5. Të krahasohen rezultatet tona të fituara pas trajtimit me rezultatet e vendeve të tjera.

LLL METODOLOGJIA

Studimi i “Vlerësimi i efikasitetit të Pegasys në trajtimin e Hepatitit kronik B, periudha 2009-2011” është punim prospektiv, ku janë përfshirë gjithsej 61 pacienë të trajtuar në Klinikën Infektive të Prishtinës në Qendrën Klinike Universitare të Kosovës (QKUK) në periudhën kohore 2009-2011.

Për realizimin e punimit janë marrë të dhënat nga historitë mjekësore të pacientëve duke analizuar të dhënat anamnesitike, ekzaminimin objektiv, aspektet klinike laboratorike dhe imazherike të sëmundjes. U analizua dhe dinamika e sëmundjes për mes formularit të standardizuar për këtë qëllim.

Analizat laboratorike biokimike janë bërë në Institutin e Biokimisë në QKUK, analizat serologjike janë bërë në Institutin Kombëtar të Shëndetit Publik të Kosovës (ISHKP), dhe në disa raste edhe në Laboratorë privatë të licencuara nga MSH, kurse ngarkesa virale në më të shumtën e rasteve në laboratorin “Paster Cerba” Francë dhe në Akademinë Mjekësore në Shkup – Maqedoni.

Në studim nuk janë përfshirë pacientët me bashkë-infeksion me viruset tjerë hepatotropë si: HDV, HCV. Gjithashtu nuk janë përfshirë pacientët me sëmundje të tjera shoqëruese qofte të mëlçisë, si hepatiti autoimune, steatoza hepatike dhe ato shoqëruese metabolike ose malinje.

Kriteri i përzgjedhjes ka qënë prania e infeksionit me virusin e Hepatitit B të dokumentuar më shumë se 6 muaj, niveli i transaminazave që sugjeron për hepatopati prezente dhe vlera e ngarkesës virale mbi 20.000UI/ml, që ishte në 2009 si kriter i aprovuar nga EASL.

Në 20 raste kemi arritur të përcaktojmë shkallën e fibrozës së mëlçisë përmes fibro-testit, por për shkak të kostos nuk kemi arritur ta sigurojmë atë për të gjithë pacientët.

Në 3 raste ne kemi aplikuar biopsinë e mëlçisë për të vërtetuar nëse ndryshimet në mëlçi janë apo jo cirrotike, pas dyshimit që kishim gjatë ekzaminimit me ultratingull.

Analiza e të dhënave: për përpunim statistikor janë marrë 61 raste të trajtuara me Pegasys nga viti 2006 deri 2011. Gjatë analizës së të dhënave të gjitha parametrat u futën në EXCEL e me pas në SSPS versioni 19 Chikago Illinois. Për variabla të vazhdueshme si mosha, gjinia, etj, është gjetur mesatarja aritmetike dhe devijimi standard. Për të vënë në pah më mirë rezultatet e studimit janë përdorur tabela dhe grafikë. Është analizuar dinamika e parametrave biokimikë dhe hematologjikë si tregues të efektit real të terapisë përmes metodës statistikore. Gjithashtu përcjellja e kinetikës së ngarkesës virale është përcaktuar duke bërë të mundshme të kuptuarit e efektit terapeutik

IV - REZULTATET

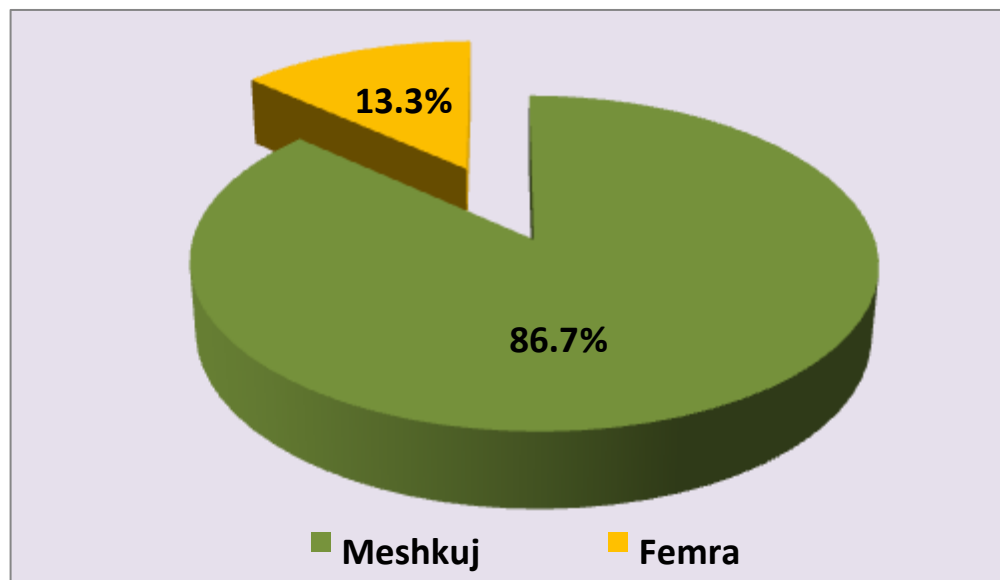
KARAKTERISTIKAT SOCIAL-DEMOGRAFIKE

Në total, 85% e subjekteve ishin meshkuj dhe 13% ishin femra, ashtu sic paraqitet në tabelën e mëposhtme:

Tab.1 Shpërndarja gjinore:

		Gjinia			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Meshkuj	52	85.2	86.7	86.7
	Femra	8	13.1	13.3	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
Total		61	100.0		

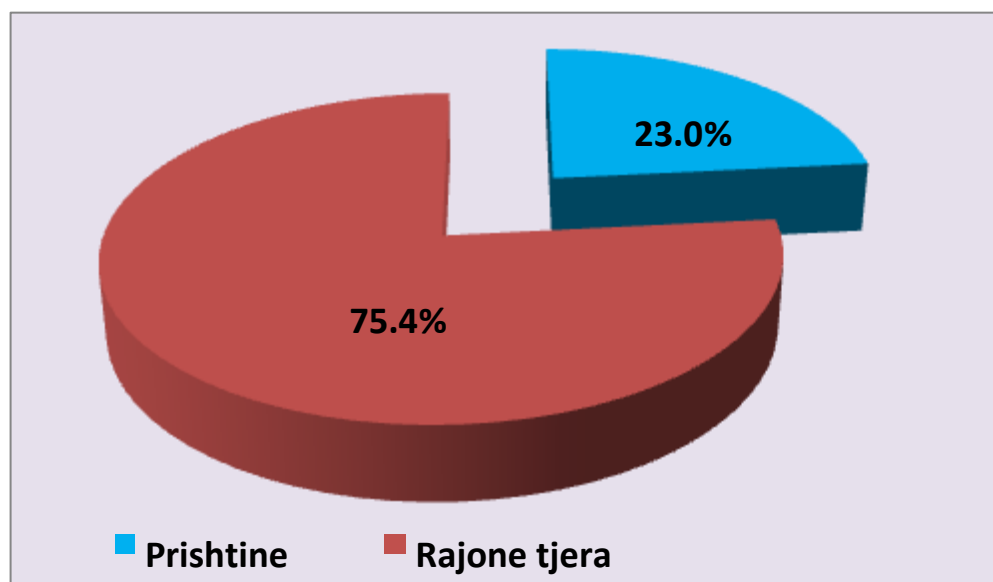
Graf. 1 Shpërndarja gjinore:



Përsa i takon vendbanimit, në total, 23% e subjekteve banonin në Prishtinë në krahasim me 75% të individëve, që banonin në rajonet e tjera të Kosovës, ashtu sikundër paraqitet në tabelën e mëposhtme: Tab.2 Shpërndarja e vendbanimit të subjekteve në studim

Vendbanimi					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Prishtine	14	23.0	23.3	23.3
	Tjeter	46	75.4	76.7	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
	Total	61	100.0		

Graf. 2 Shpërndarja e vendbanimit të subjekteve në studim:



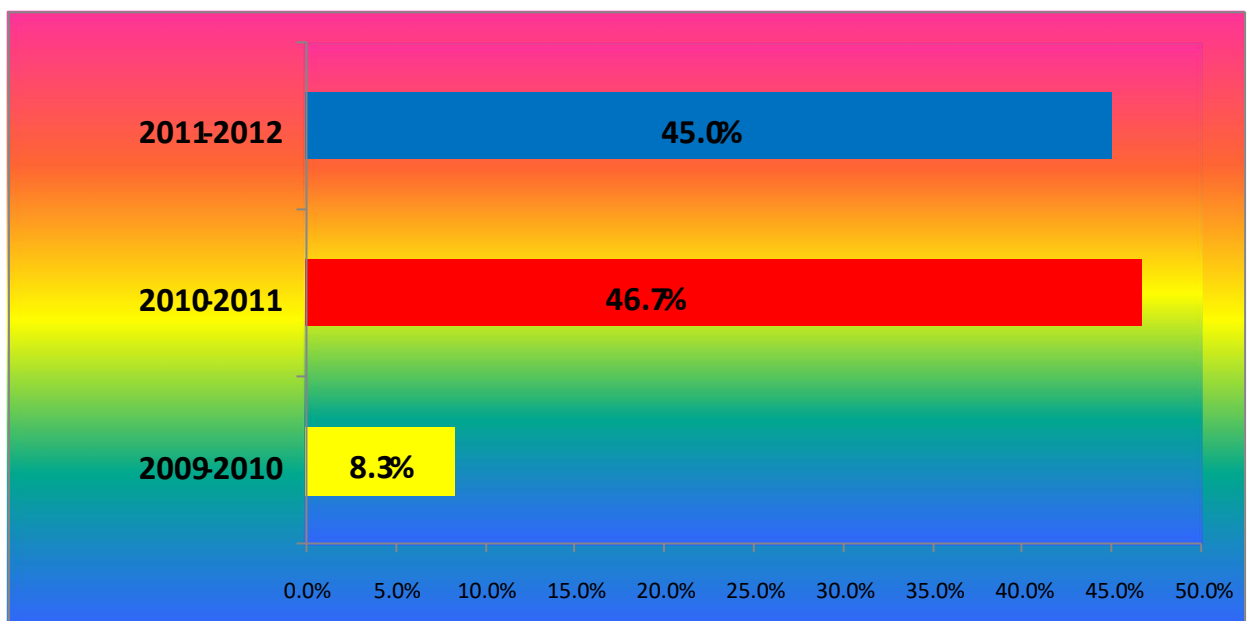
Përsa i takon vitit të studimit, në tërësi, 8% e subjekteve i përkisnin periudhës 2009-2010, ndërkohë që 46% ishin në periudhën 2010-2011 dhe 44% ishin në periudhën 2011-2012.

Këto të dhëna paraqiten në tabelën e mëposhtme:

Tab.3 Shpërndarja e subjekteve sipas vitit të studimit

		Viti i studimit			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2009-2010	5	8.2	8.3	8.3
	2010-2011	28	45.9	46.7	55.0
	2011-2012	27	44.3	45.0	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
Total		61	100.0		

Graf.3 Shpërndarja e subjekteve sipas vitit të studimit:



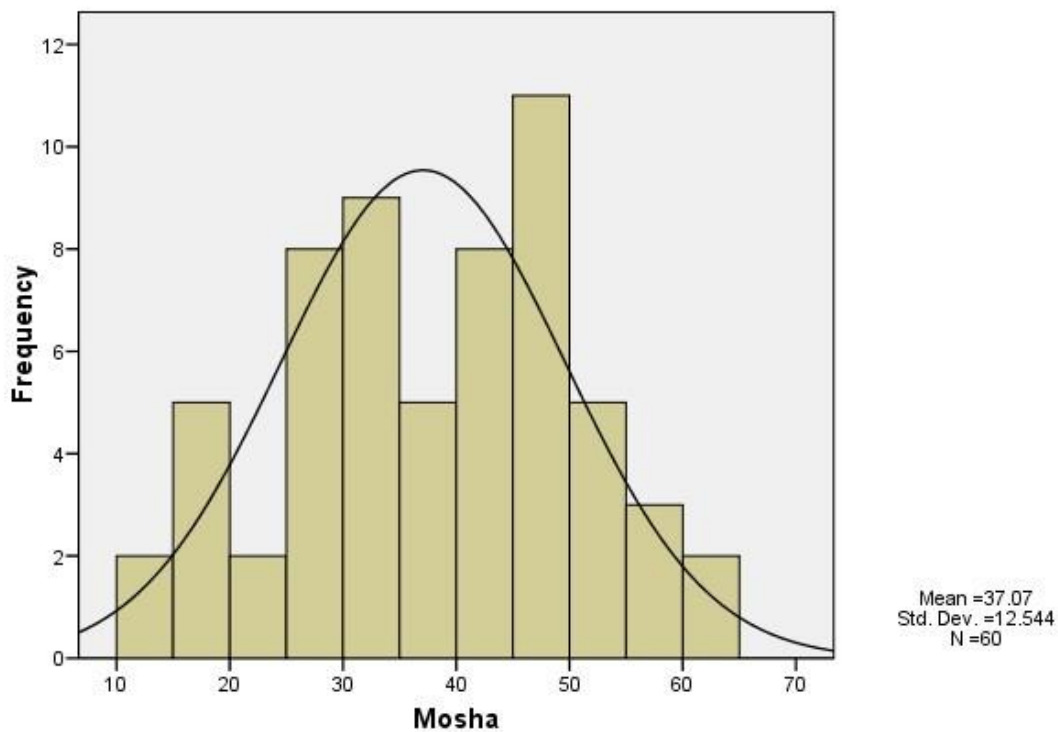
Mosha mesatare e subjekteve ishte 37.1 ± 12.5 vjec, ndërsa mediana ishte 38 vjec. Personi me i ri në moshë ishte 11 vjec ndërsa subjekti më i vjetër ishte 61 vjec.

Shpërndarja e moshës së subjekteve në studim paraqitet në tabelën 4 dhe në grafikun e mëposhtëm:

Moshë		
N	Valid	60
	Missing	1
Mean		37.07
Median		38.00
Std. Deviation		12.544
Minimum		11
Maximum		61

Tab.4

Histogram



Graf.4

SE në fillim të studimit, pas 3 muajsh mjekim, pas 6 muajsh mjekim, dhe në fund të mjekimit

		SE_0	SE_3	SE_6	SE_fund
N	Valid	40	27	20	19
	Missing	21	34	41	42
Mean		11.7500	16.1481	19.5000	26.6316
Median		6.0000	12.0000	12.0000	20.0000
Std. Deviation		13.82816	15.55067	16.01808	26.06660
Range		74.00	72.00	60.00	114.00
Minimum		1.00	2.00	5.00	6.00
Maximum		75.00	74.00	65.00	120.00

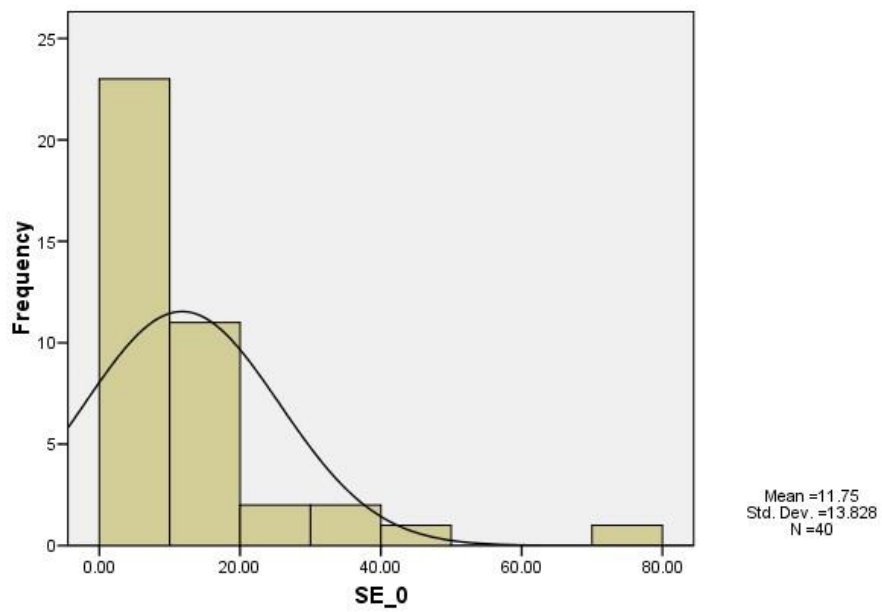
Tab.5

Ka një rritje lineare statistikisht sinjifikative në nivelin e SE përgjatë cikleve të ndryshme të terapisë (testi Friedman: $P=0.028$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën 5

N	3
Chi-Square	3.800
df	3
Asymp. Sig.	.028

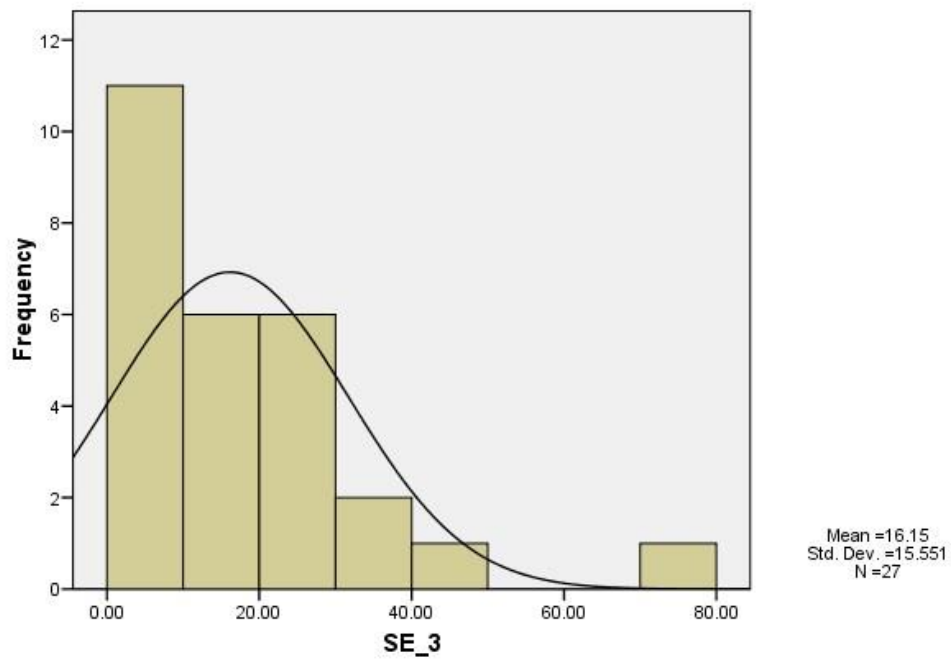
a. Friedman Test

SE_0



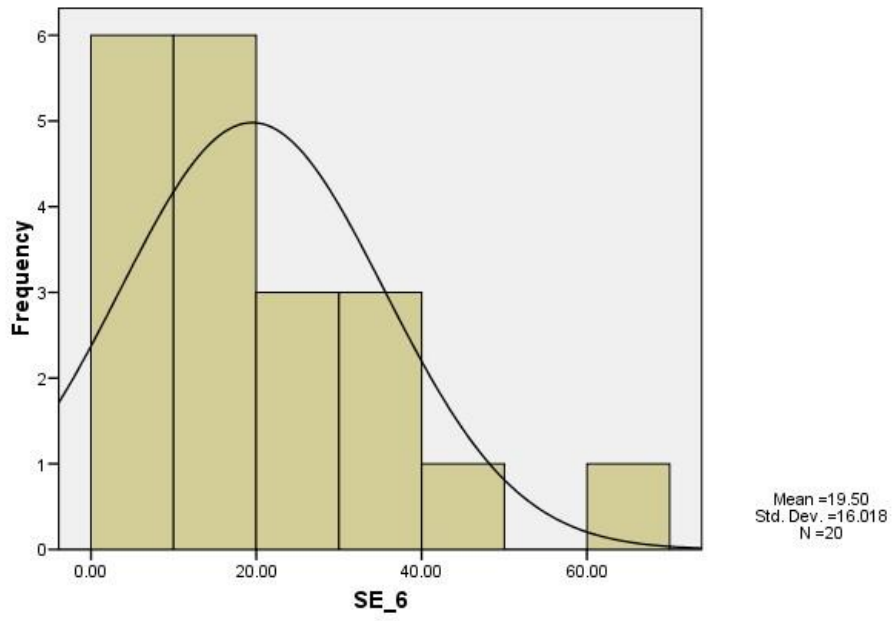
Graf.5

SE_3



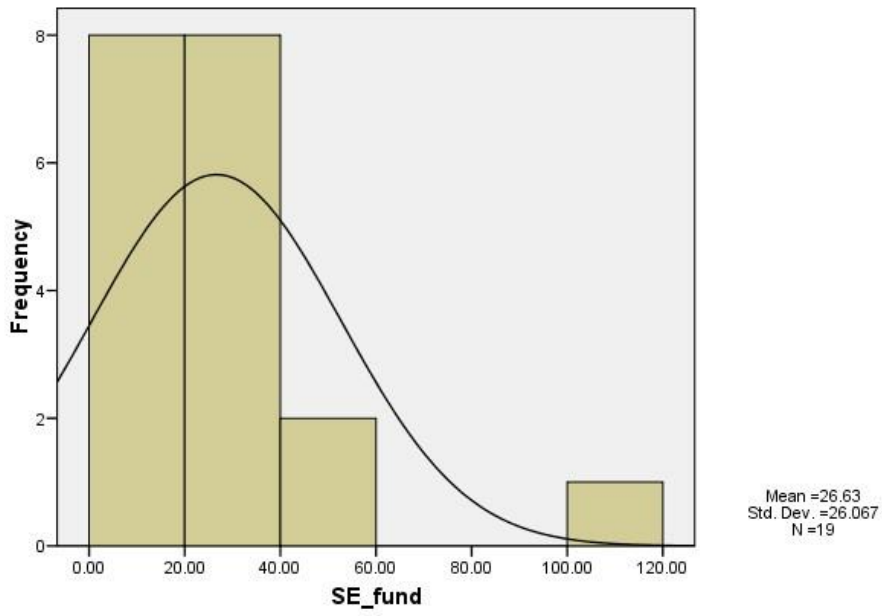
Graf.6

SE_6



Graf.7

SE_fund



Graf.8

Er në fillim të studimit, pas 3 muajsh mjekim, pas 6 muajsh mjekim, dhe në fund të mjekimit:

		Er_0	Er_3	ER_6	Er_fund
N	Valid	59	60	58	58
	Missing	2	1	3	3
Mean		4.7085	4.4600	4.3278	4.2034
Median		4.8000	4.4000	4.3000	4.2000
Std. Deviation		.62126	.59836	.60160	.57795
Range		3.30	3.00	3.50	3.30
Minimum		2.60	2.80	2.00	2.00
Maximum		5.90	5.80	5.50	5.30

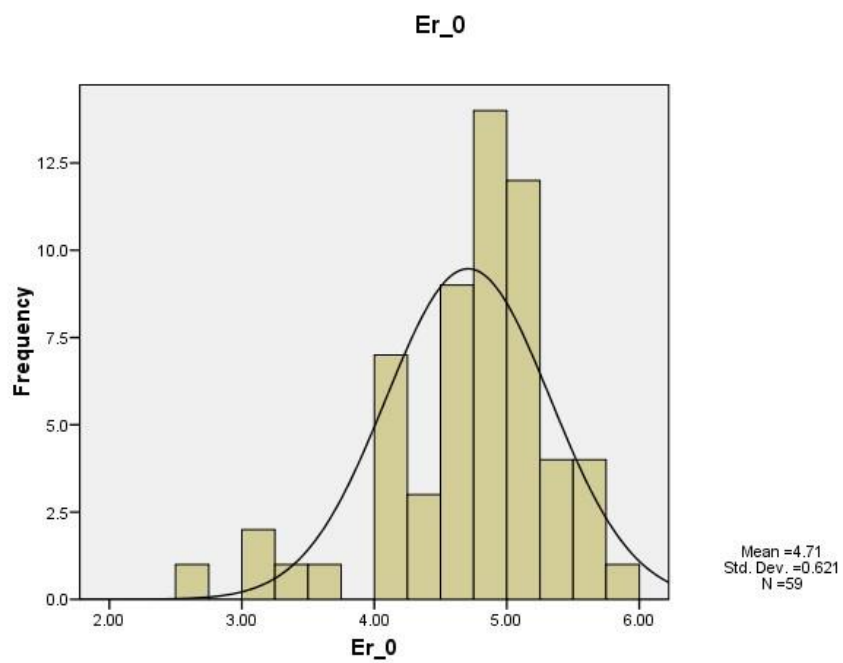
Tab.6

Ka një rënie të Er në fund të mjekimit krahasuar me fillimin e studimit dhe ky ndryshim është statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P < 0.001$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën 6:

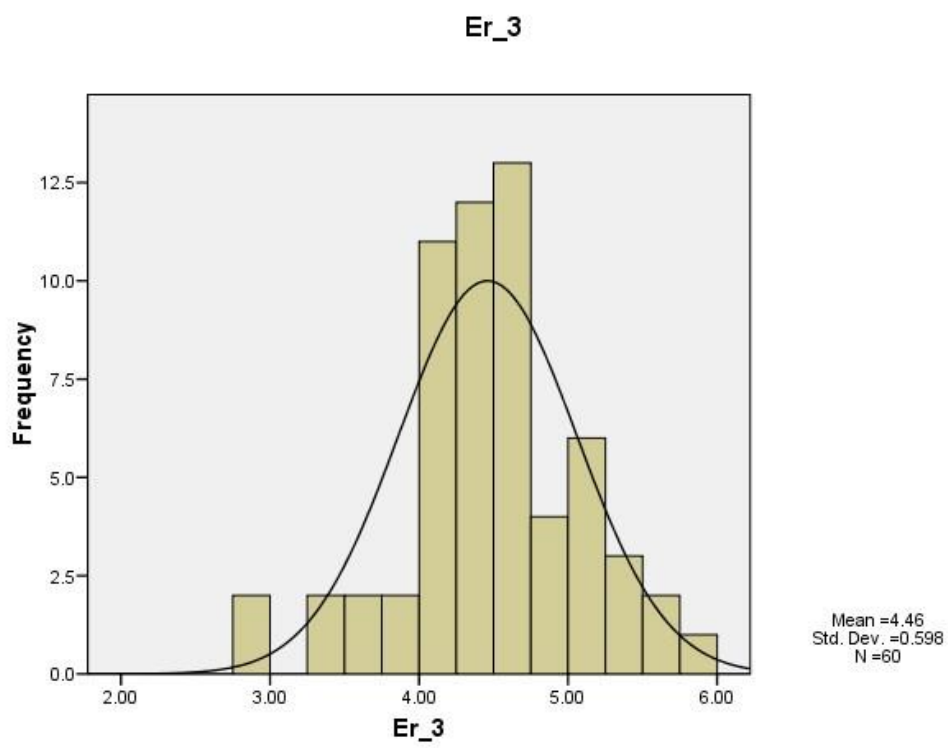
Test Statistics^a

N	56
Chi-Square	50.549
df	3
Asymp. Sig.	.000

a. Friedman Test

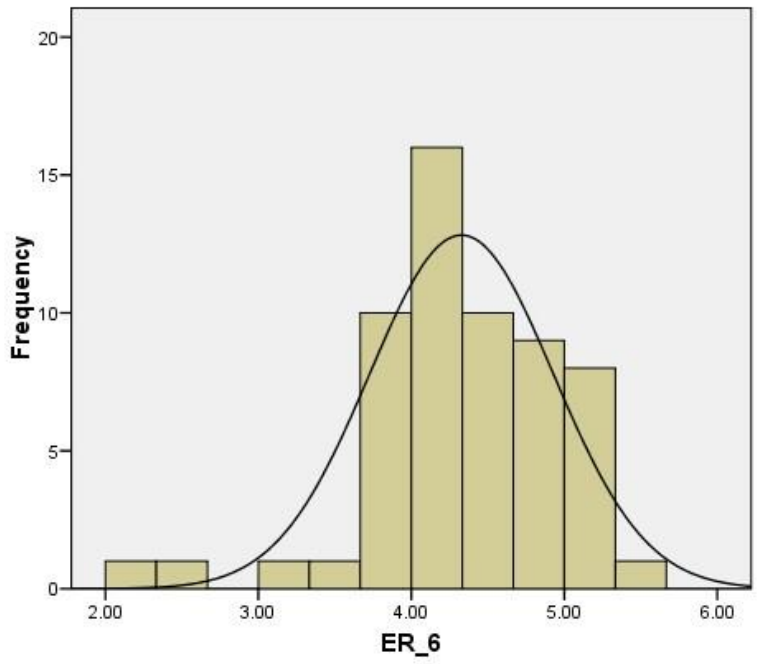


Graf.9



Graf.10

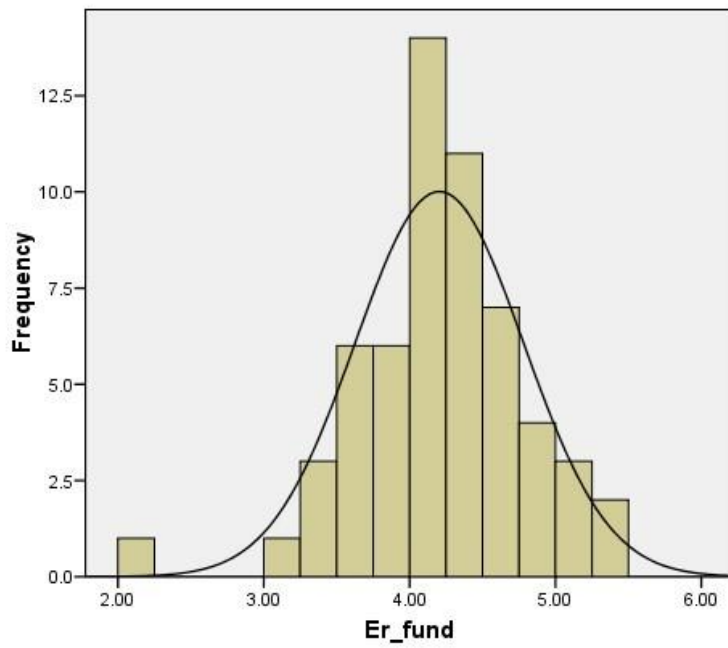
ER_6



Mean =4.33
Std. Dev. =0.602
N =58

Graf.11

Er_fund



Mean =4.20
Std. Dev. =0.578
N =58

Graf.12

Hbg në fillim të studimit, pas 3 muajsh mjekim, pas 6 muajsh mjekim, dhe në fund të mjekimit:

		Hgb_0	Hgb_3	Hgb_6	Hgb_fund
N	Valid	60	61	59	59
	Missing	1	0	2	2
Mean		117.7817	120.7607	109.0847	107.1203
Median		143.5000	136.0000	132.0000	126.0000
Std. Deviation		58.29564	47.89701	52.85549	49.94628
Range		178.50	186.50	155.10	164.90
Minimum		10.50	8.50	6.90	7.10
Maximum		189.00	195.00	162.00	172.00

Tab.7

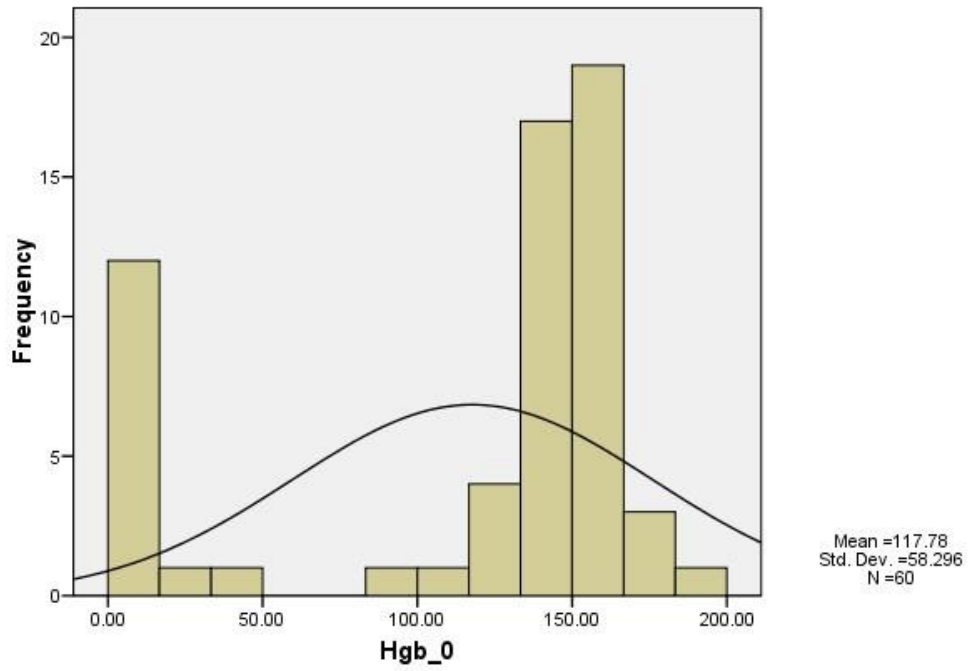
Hbg ka pësuar oshilacione të theksuara përgjatë fazave të ndryshme të mjekimit. Në tërësi, ka patur një rënie të Hbg në fund të mjekimit krahasuar me fillimin e studimit, dhe ky ndryshim është statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P < 0.001$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën 7:

Test Statistics^a

N	58
Chi-Square	43.233
df	3
Asymp. Sig.	.000

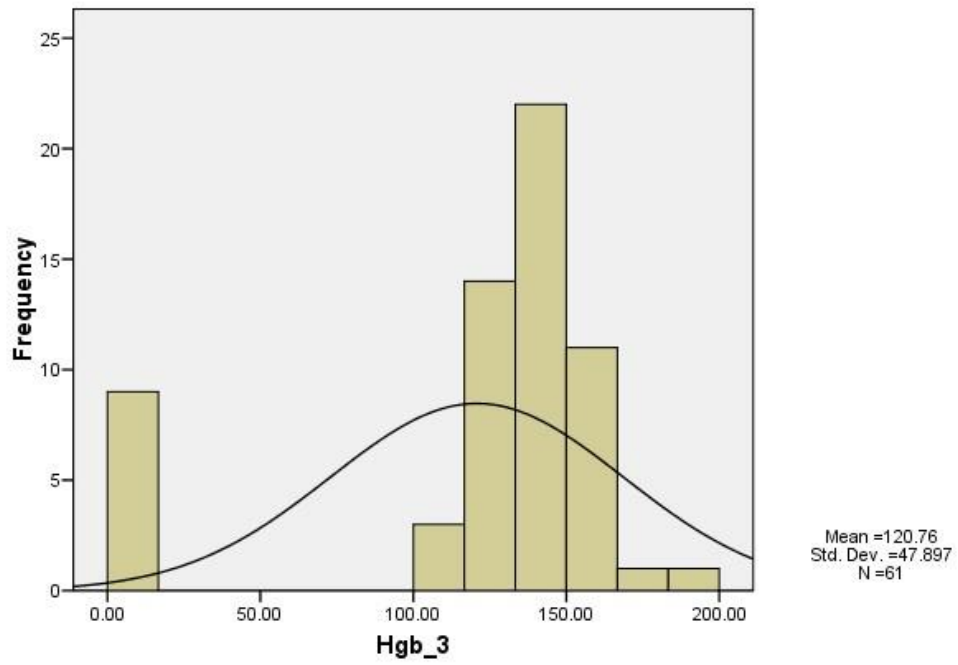
a. Friedman Test

Hgb_0

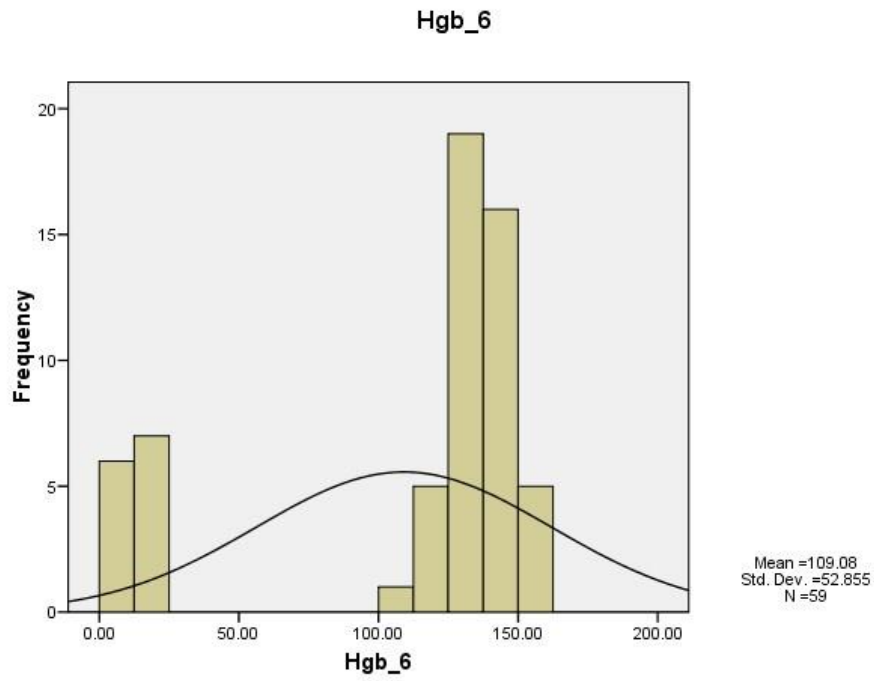


Graf.13

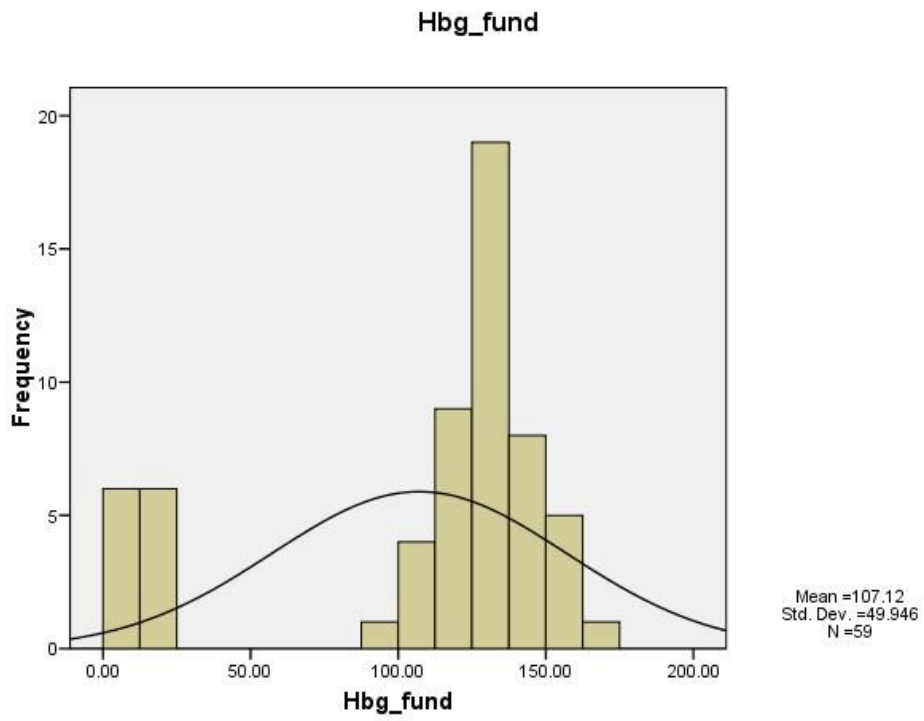
Hgb_3



Graf.14



Graf.15



Graf.16

Le në fillim të studimit, pas 3 muajsh mjekim, pas 6 muajsh mjekim, dhe në fund të mjekimit:

		Le_0	Le_3	Le_6	Le_fund
N	Valid	60	61	59	59
	Missing	1	0	2	2
Mean		6.5367	4.2377	4.1305	3.9085
Median		6.2500	4.0000	4.0000	4.0000
Std. Deviation		2.13478	1.54112	1.62409	1.20820
Range		11.20	7.10	11.30	5.10
Minimum		2.20	1.50	1.70	2.00
Maximum		13.40	8.60	13.00	7.10

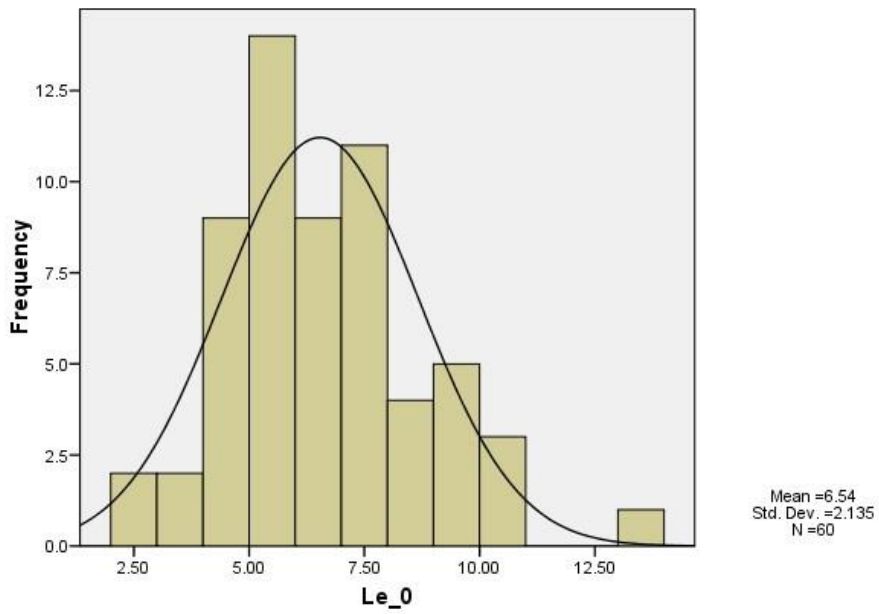
Tab.8

Edhe Le ka pësuar oshilacione përgjatë fazave të nrryshme të mjekimit. Në tërësi, ka patur një rënie të Le në fund të mjekimit krahasuar me fillimin e studimit dhe ky ndryshim është statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P < 0.001$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën 8

N	58
Chi-Square	68.710
df	3
Asymp. Sig.	.000

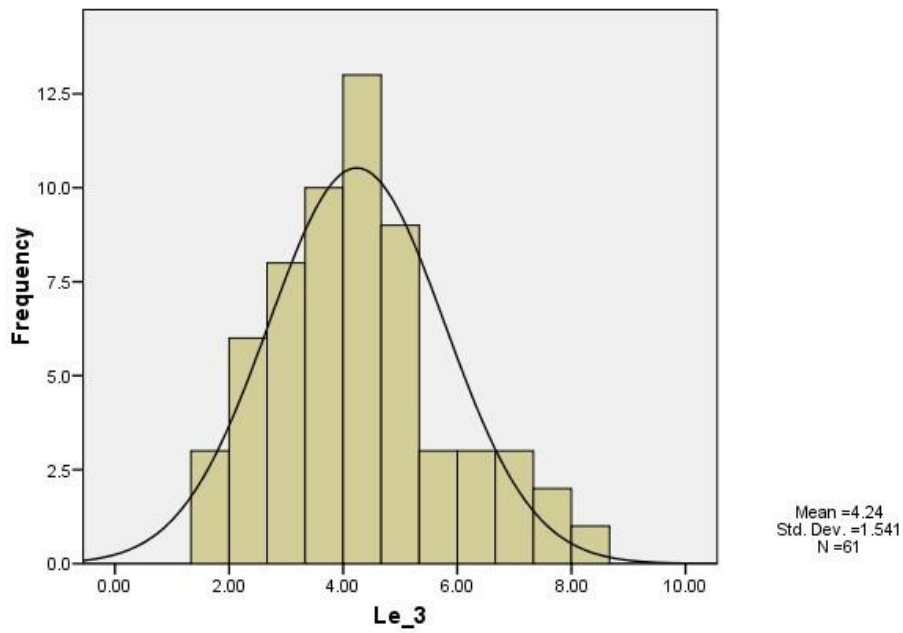
a. Friedman Test

Le_0



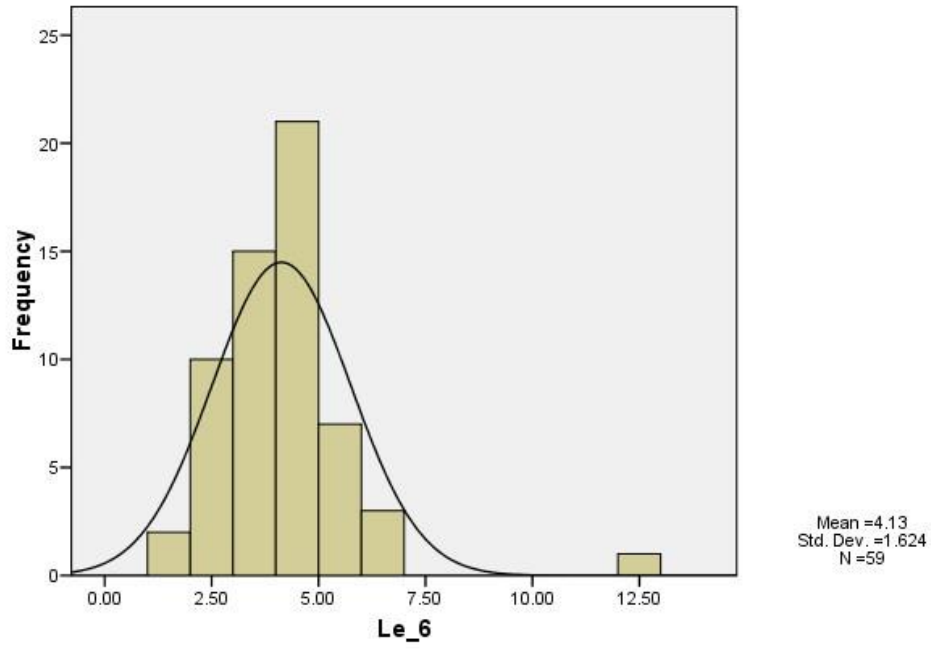
Graf.17

Le_3



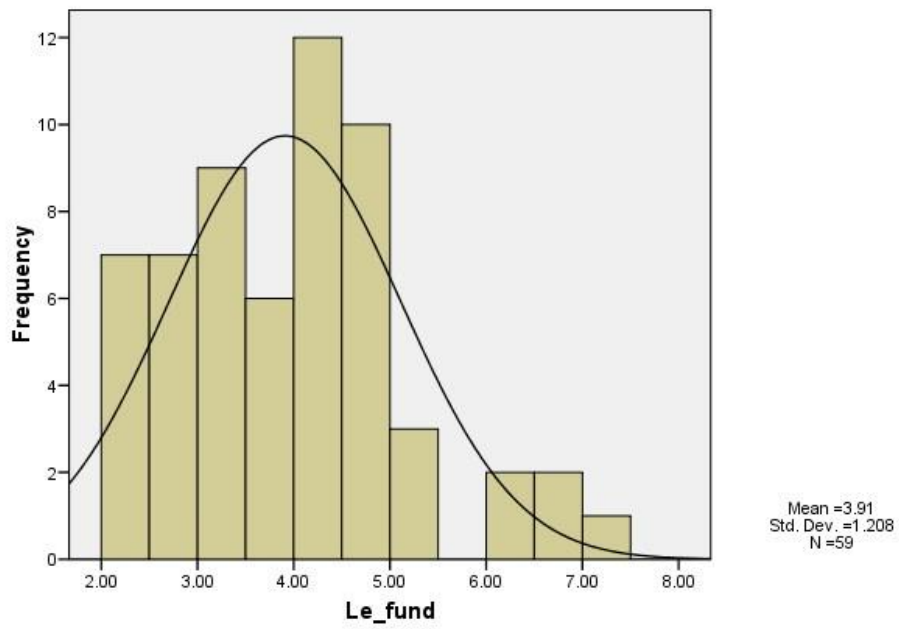
Graf.18

Le_6



Graf.19

Le_fund



Graf.20

Tr në fillim të studimit, pas 3 muajsh mjekim, pas 6 muajsh mjekim, dhe në fund të mjekimit:

		Tr_0	Tr_3	Tr_6	Tr_fund
N	Valid	36	35	33	35
	Missing	25	26	28	26
Mean		179861.1	128857.1	121393.9	121857.1
Median	172000.0 112000.0	111000.0	108000.0	Std. Deviation	
	60543.33 52643.16	43314.21	51028.33		
Range		252000.00	203000.00	198000.00	
Minimum		58000.00	52000.00	50000.00	62000.00
Maximum		310000.00	255000.00	248000.00	
	283000.00				

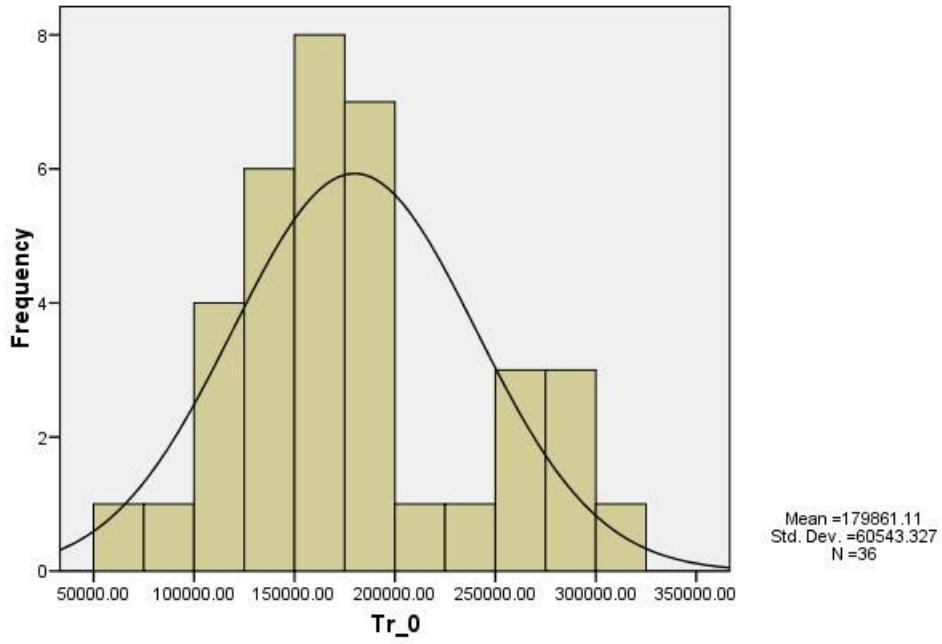
Tab.9

Tr ka pësuar një rënie të lehtë në fund të mjekimit krahasuar me fillimin e studimit, por gjithsesi ky ndryshim i vogël është statistikisht sinjifikativ (testi Friedman: $P < 0.001$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën 9

N	24
Chi-Square	30.416
df	3
Asymp. Sig.	.000

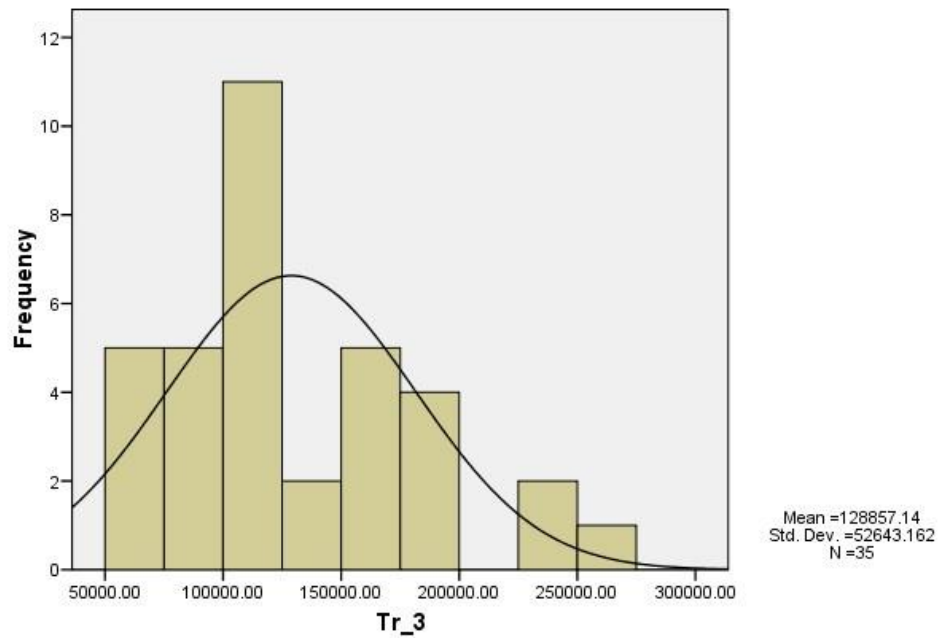
a. Friedman Test

Tr_0



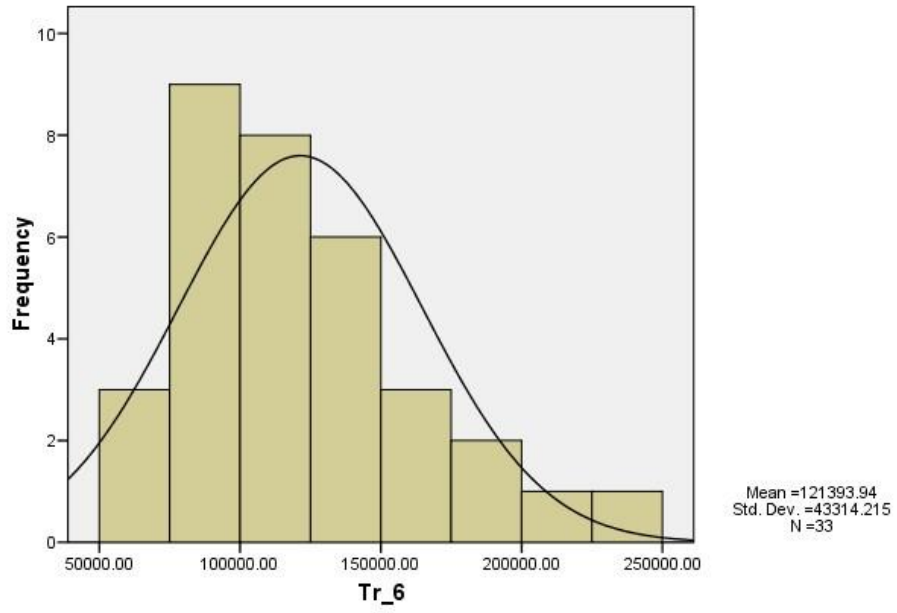
Graf.21

Tr_3

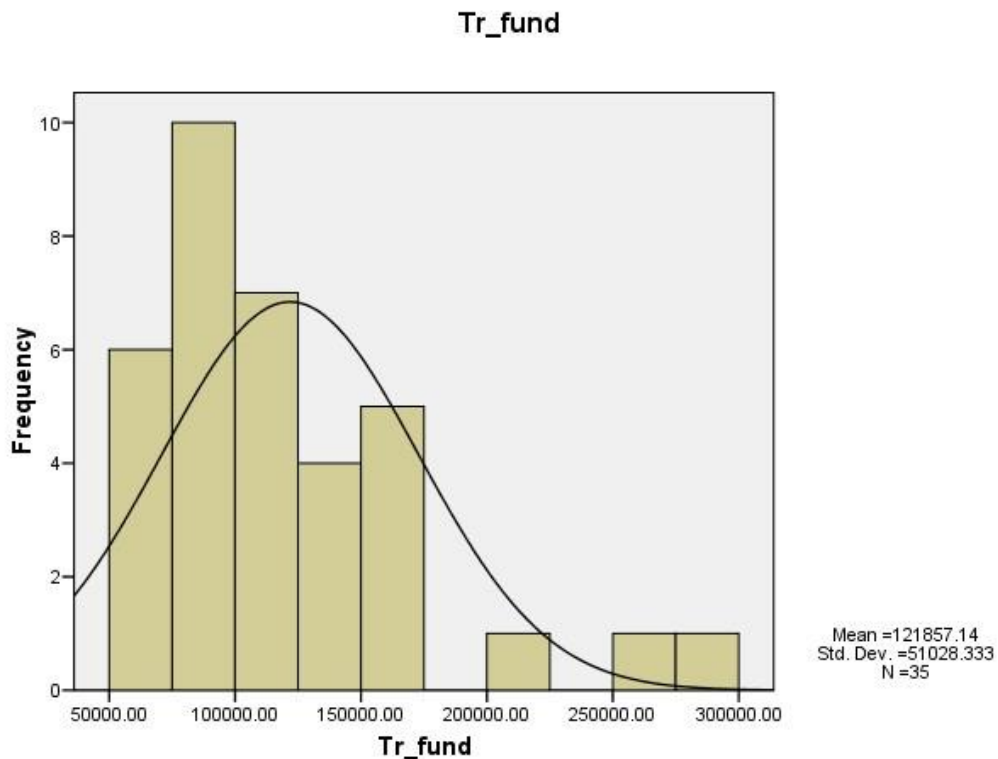


Graf.22

Tr_6



Graf.23



Graf.24

BILIRUBINA DIREKTE

Edhe bilirubina direkte ka pësuar një rënie sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit: vlera mesatare e bilirubinës direkte në fillim të studimit ishte 4.5 ± 4.7 , ndërsa pas tre muajve të mjekimit ishte 4.0 ± 2.3 .

Pas gjashtë muajve të mjekimit, vlera mesatare e bilirubinës direkte ishte 3.3 ± 1.9 , ndërsa në fund të mjekimit ishte 3.1 ± 1.3 .

Këto të dhëna paraqiten në tabelën 10:

		Bilirubine_ direkte_0	Bilirubine_ direkte_3	Bilirubine_ direkte_6	Bilirubine_ direkte_fund
N	Valid	51	46	39	41
	Missing	10	15	22	20
Mean		4.5165	3.9891	3.3541	3.1000
Std. Deviation		4.73844	2.32132	1.95577	1.29711

Tab.10

Ndryshimi i vlerave mesatare të bilirubinës direkte ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P=0.019$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën e mëposhtme:

N	21
Chi-Square	9.943
df	3
Asymp. Sig.	.019

a. Friedman Test

AST

AST ka pësuar një rënie sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit: vlera mesatare e AST në fillim të studimit ishte 69.0 ± 87.9 ndërsa pas tre muajve të mjekimit ishte 59.9 ± 55.7 .

Pas gjashtë muajve të mjekimit, vlera mesatare e AST ishte 50.6 ± 32.4 , ndërsa në fund të mjekimit ishte 42.0 ± 21.2 .

Këto të dhëna paraqiten në tabelën 11:

		AST_0	AST_3	AST_6	AST_fund
N	Valid	56	55	51	44
	Missing	5	6	10	17
Mean		68.9643	59.9127	50.5980	42.0045
Std. Deviation		87.91964	55.72749	32.37533	21.21003

Tab.11

Ndryshimi i vlerave mesatare të AST ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P=0.019$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën e mëposhtme:

N	34
Chi-Square	4.251
df	3
Asymp. Sig.	.024

a. Friedman Test

ALT

AST ka pësuar një rënie sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit: vlera mesatare e ALT në fillim të studimit ishte 84.1 ± 103.4 ndërsa pas tre muajve të mjekimit ishte 82.8 ± 97.7 .

Pas gjashtë muajve të mjekimit, vlera mesatare e ALT ishte 79.4 ± 80.0 , ndërsa në fund të mjekimit ishte 66.9 ± 57.0 .

Këto të dhëna paraqiten në tabelën 12

		ALT_0	ALT_3	ALT_6	ALT_fund
N	Valid	57	55	52	45
	Missing	4	6	9	16
Mean		84.1456	82.8182	79.3788	66.8911
Std. Deviation		103.40554	97.69032	79.96457	56.99482

Tab.12

Ndryshimi i vlerave mesatare të ALT ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman: $P=0.019$), ashtu sikundër paraqitet në tabelën e mëposhtme:

N	37
Chi-Square	3.730
df	3
Asymp. Sig.	.182

a. Friedman Test

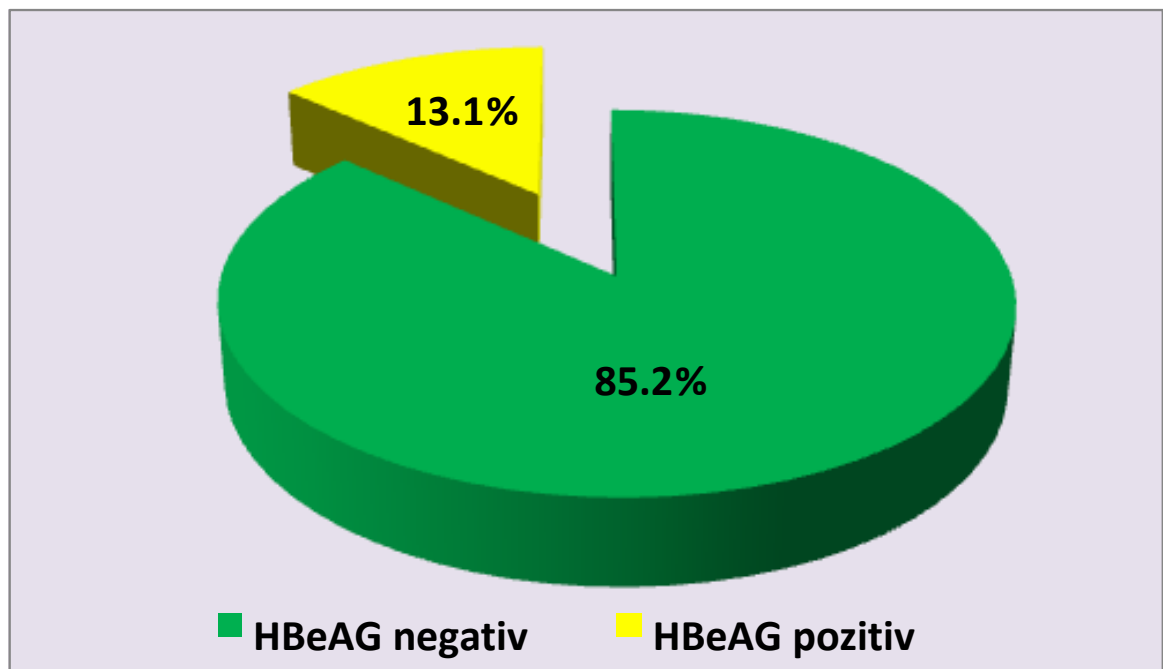
HBeAG

Në total, 85.2% e subjekteve në studim ishin HBeAG negativ, ndërsa 13.1% ishin HBeAG pozitivë.

Këto të dhëna paraqiten në tabelën 13 dhe në grafikun e mëposhtëm:

		HBeAG			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negativ	52	85.2	86.7	86.7
	Pozitiv	8	13.1	13.3	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
Total		61	100.0		

Tab.13



Graf.25

Analizimi i ngarkesës virale për gjatë trajtimit hepatitis kronik B:

	Mesatare	STDEV	T tes	95% C.I. of difference	P value
Në fillim (Nr=53)	6.54	2.12			Reference group
Pas tre muajsh(Nr=49)	2.27	2.82	8.69	3.295 to 5.245	0.00001
Pas 6 muajsh (Nr=30)	0.88	1.83	12.26	4.741 to 6.579	0.00001

Tab.14

Nga tabela e mësipërme vihet re se vlerat mesatare të PCR janë të larta në fillim të terapisë me Pegasys me 6.54 ± 2.12 në subjektet të marra në studim, por pas tre muajsh këto vlera rane në 2.27 ± 2.82 dhe në fund të gjatë muajorit vlerat mesatare të PCR rane ndjeshëm në 0.88 ± 1.83

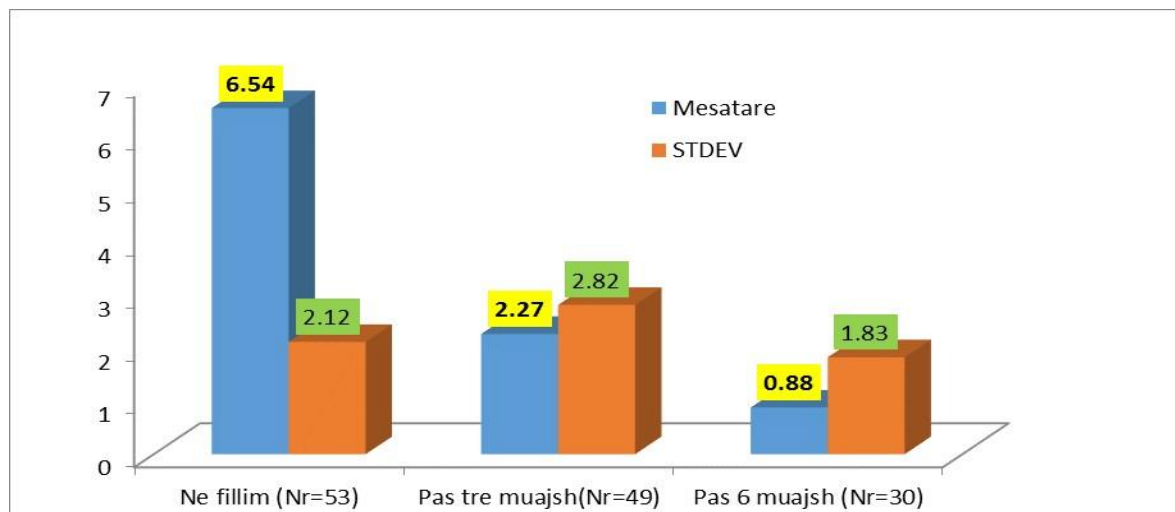
Krahasimi e vlerave mesatare të PCR në fund të tre muajve dhe 6 muajve duke i krahasuar me vlerat fillestare në momentin e fillimit të studimit tregoi për një signifikancë shumë të lartë të përfillshmërsë statistikore ($p=0.00001$), gjë që flet shumë qartë për efikasitetin e mjekimit.

Paraqitja tabelare e vlerave mesatare të PCR të subjektet e studiuar:

	Mesatare	STDEV	T tes	95% C.I. of difference	P value
Pas tre muajsh(Nr=49)	2.27	2.82			Reference
Pas 6 muajsh (Nr=30)	0.88	1.83	2.40	0.348 to 2.432	0.01

Ne krahasuam për qellim të studimit tonë edhe vlerat tre mujore dhe ato 6 mujore duke marrë si referencë ato të tre muajorit të parë. Vlerat e PCR në fund të 6 muajorit u ulen ndjeshëm në 2.6 herë më pak me një signifikancë statistikore të përfillshme ($p=0.01$)

Paraqitja grafike e vlerave mesatare dhe STDEV të PCR në subjektet e marra në studim: Graf.26



Paraqitja grafike shpreh ndjeshem uljen e vlerave mesatare të PCR për të gjithë tre muajt e marrë në studim.

Serokonverzioni i HbsAg

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	HBsAg	52	85.2	86.7	86.7
	HBeAg	8	13.1	13.3	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
Total		61	100.0		
HBsAg	Neg pas terapise	8	13.1		
HBsAg	Seroconversion	2	3,27		

Nga të dhënat tona del se në fund të terapisë 8 pacientë ose 13.11 % e rasteve, patën negativizim të HBsAg-së, kurse në dy raste ose 3.27 % kemi pasur serokonverzion me anti-HBsAg.

Ne nuk kemi regjistruar ndonjë rast të negativizimit të HBsAg-së as serokonverzion nga subjektet me HBeAg pozitiv.

Serokonversioni i HBeAg

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Negativ	52	85.2	86.7	86.7
	Pozitiv HBeAg	8	13.1	13.3	100.0
	Total	60	98.4	100.0	
Missing	System	1	1.6		
Total		61	100.0		
	HBeAg Seroconversion	2	25		

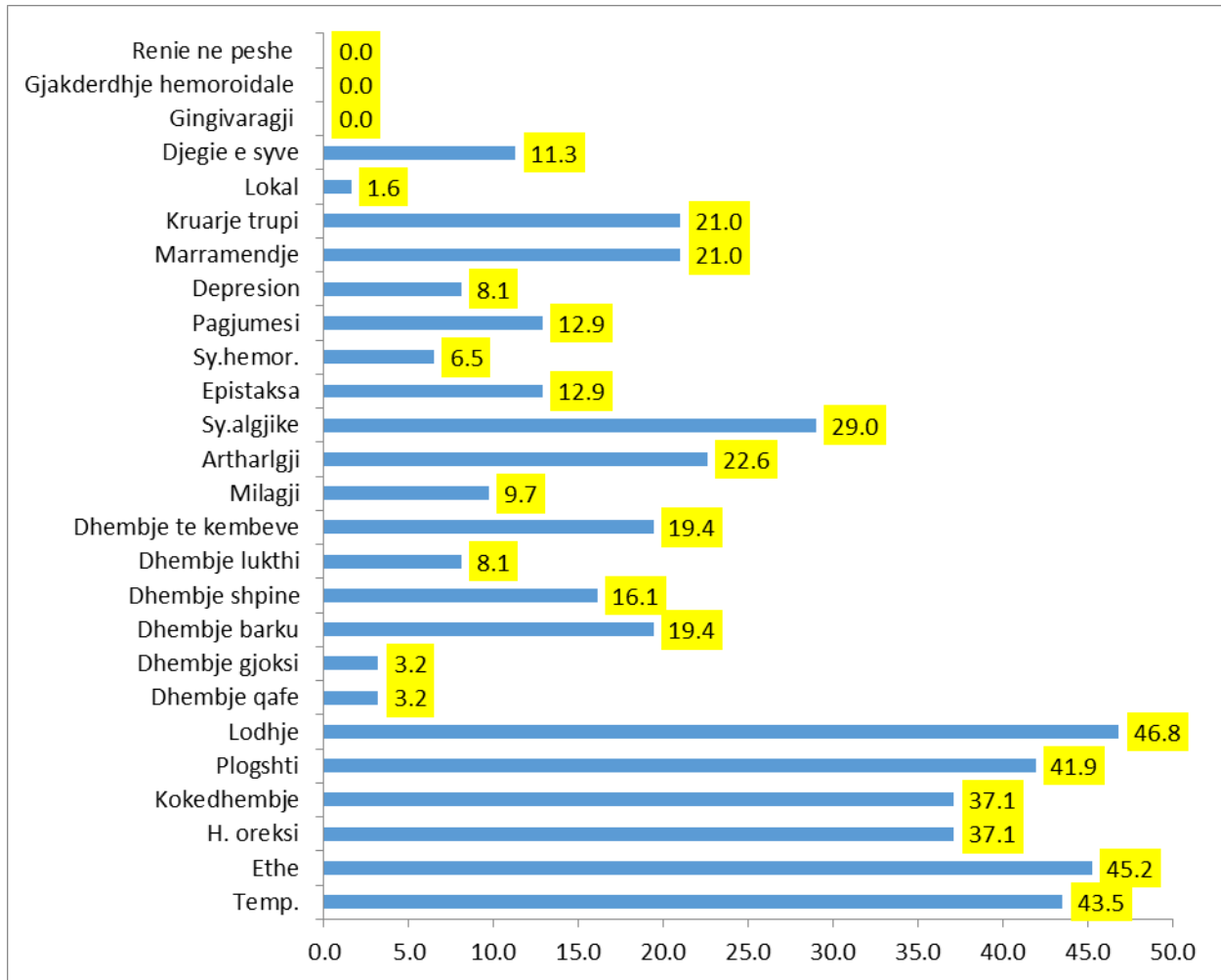
Nga 8 pacientë që ishin me HBeAg pozitiv, pas përfundimit të terapisë është mbrëritur serokonversioni në Anti HBe në dy raste ose 25%.

Te rastet tona serokonversioni u arrit në një subjekt në majin e tretë të terapisë, kurse në një subjekt tjetër në fund të terapisë

Komplikacionet ose efektet anësore të shprehura në përqindje në subjektet e marra në studim:

Graf.27

Nga ky grafik ne vërejmë që lodhja ka dominuar më së shumti me 46.8%, më pas ethta me 45.2% e më



V- DISKUTIMI

Ne shkallë botërore infeksioni me virusin e hepatitit B ka një prevalencë mjaft të lartë dhe afro 2 miliard njerëz janë infektuar me virusin e hepatitit B, ku prej tyre 350-400 milion njerëz manifestojnë formën kronike të sëmundjes, duke e ritur kështu morbiditetin dhe mortalitetin me dëmtime të avancuara hepatike.

Afërsisht 0.5 deri 1 milion njerëz në vit humbin jetën nga kjo sëmundje.

Mundësia e trajtimit bashkëkohor në shumë vende të botës është e kufizuar dhe kjo është arsyeja që ekziston një shkallë kaq e lartë e vdekjeve në botë nga hepatitit B.

Trajtimi i hepatitit viral B paraqet një sfidë mjaft të madhe për shkak se deri me tani nuk posedojmë medikamentin optimal për të kontrolluar aktivitetin viral në organizëm, si dhe mekanizmat imunitarë të përgjigjes së organizmit tonë pas infeksionit, gjithashtu është vërejtur se relapset janë prezentë në shkallë të lartë gjatë terapisë antivirale.

Pacientët me Hepatit kronik B kanë një shkallë të lartë të riskut për të përparuar sëmundja në cirrozë, si rezultat i komponentës inflamatorë dhe procesit fibrotik të vazhdueshëm. Është vërejtur se depërtimi i virusit në qelizën e mëlçisë çon në aktivizimin e përgjigjes inflamatorë në mëlçi, kurse ndërprerja e shumëzimit viral përmirëson histologjinë hepatike.

Niveli i lartë i HBV- ADN (viral load) shoqërohet me përparimin e sëmundjes, që nënkupton se duke u reduktuar niveli i shumëzimit viral në qelizën e mëlçisë, zvogëlohet edhe rreziku i përparimit të sëmundjes në cirrozë, kancer të mëlçisë dhe në përfundim letal.

Qëllimi i trajtimit të pacientëve me hepatit kronik B është arritja e jetesës kualitative të mbijetuarit duke e parandaluar avancimin e sëmundjes në cirrozë, pastaj në dekompenzim të cirrozës dhe në fund në karcinom hepatocelulare dhe vdekjen. Ky qëllim do të arrihet duke e ndërprere shumëzimin e virusit të hepatitit B, e që shoqërohet me zvogëlim të aktivitetit inflamator të mëlçisë si dhe zvogëlon mundësinë e avancimit të sëmundjes në cirrozë duke e zvogëluar mundësinë e paraqitjes së karcinomës hepatocelulare në veçanti të pacientët pa cirrozë (3). Qëllim afatgjatë i terapisë është eliminimi i virusit, parandalimi i përparimit në cirrozë dhe kancer si dhe rritja e mbijetesës (1, 3, 5).

Kemi tri kategori të përgjigjes ndaj terapisë antivirale: Përgjigja biokimike, virologjike dhe histologjike.

Te pacientët me HBeAg pozitiv trajtim efektiv konsiderohet arritja e serokonvesionit me prani të anti- HBeAg dhe me zvogëlim të HBV-ADN në vlerën nën 2000 UI/ml .

Përgjigja biokimike arrihet përmes normalizimit të vlerave të ALT-së në mase të konsiderueshme.

Përgjigja histologjike arrihet kur indeksi nekro-inflamator është i reduktuar dhe kur kemi shkallë të qëndrueshme të fibrozës përmes biopsisë së mëlçisë. Për më tepër, eliminimi i HbsAg çon në rritjen e mbijetesës dhe zvogëlimin e rrezikut për karcinomë hepatocelulare.

Eliminimi i HBsAg është qëllim përfundimtar i terapisë por jo gjithmonë e mundëshme, ndaj për këtë është e nevojshme edhe gjetja e medikamenteve tjera edhe më efikase (1, 2, 3, 6).

Aktualisht janë dy strategji në trajtimin e hepatitit kronik B në të dy format me HBeAg pozitiv dhe HbeAg negativ.

Trajtimi në Interferon të peguiluar dhe trajtimi me Nukleozide analoge për një periudhë të gjatë kohore (1).

Ndonëse trajtimi në Peg-Interferon 2 alfa ka gjetur zbatim në trajtimin e hepatitit kronik B dhe në përgjithësi është i sigurtë, janë vërejtur edhe efekte anësore të barit me manifestime në lëkurë dhe mukoza të dukshme (1, 6).

Në studimin tonë ne kemi fokusuar në trajtimin e pacientëve me Interferon të Peguiluar (Pegasys).

Trajtimi i hepatitit viral B është mjaft kompleks dhe kërkon një infrastrukturë të avancuar laboratorike si dhe fonde të shumta për përballimin e kostos së trajtimit, ku vendet në zhvillim dhe tranzicion siç është edhe Kosova kanë vështirësi shumë të mëdha në sigurimin e mjeteve të domosdoshme për trajtim.

Në harkun kohor 2000-2008, në klinikën infektive janë regjistruar 2482 raste me sëmundje të mëlçisë nga to 24% janë diagnostikuar me Hepatiti B, por deri në vitin 2009 vetëm një numër i vogël i pacientëve ka qenë e mundur të trajtohen me terapi antivirale në institucion jashtë Kosovë, në pamundësi të trajtimit të tyre. Ne nuk kemi pasur qasje në dokumentacionin mjekësor të tyre.

Infrastruktura mbështetëse laboratorike luan rrol shumë të rëndësishëm në trajtimin e hepatiteve virale. Nga viti 2011 në Institutin Kombëtar të Shëndetit Publik bëhet analiza e PCR për hepatitin B dhe nga viti 2016 edhe gjenotipizimi i virusit të hepatitit B.

Kosova dhe Ballkani përëndimor sipas raporteve dhe hartave të CDC-së, radhiten në vendet me prevalencë mesatare të pranishme të infeksionit me hepatit viral B, në vlerën 2 -7 %. Lëvizjet e popullsisë shpesh të pa kontrolluara, emigrimi dhe kushtet e rënuara sociale janë faktorë që ndikojnë në mundësinë e përhapjes së sëmundjes, andaj parandalimi, kontrolli dhe trajtimi i hepatitit viral është një sfidë mjaft e madhe për sistemin shëndetësor të vendit tonë.

Gjatë periudhës 3 vjeçare nga viti 2009 deri 2011 ne kemi analizuar gjithsejt 61 pacientë të trajtuar me Pegasys në Klinikën Infektive në Prishtinë.

Në fillim në kishim sasi të limituar të medikamenteve në vitin 2009 kemi trajtuar 5 pacient ose 8.2%, në vitin 2010 kemi trajtuar 28 pacientë ose 46 %, dhe në vitin 2011 kemi mjekuar 27 pacientë ose 45% të të gjithë pacientëve.

Pacientët janë trajtuar me Pegasys me dozën 180 mikrogram, subkutan një herë në javë për 48 javë.

Në Shqipëri në vitin 2009 ishin trajtuar 25 të sëmurë me Interferon alfa 2- a dhe 30 të sëmurë me interferon alfa- 2b (Prof. J. Basho).

Në studimin tonë, 85 % të subjekteve ishin meshkuj kurse 13% ishin të gjinisë femërore.

Përsa i përket shtrirjes gjeografike kryesisht ka dominuar komuna e Prishtinës me 76,4 %, kjo ngase është komuna më e madhe dhe ka dyndje të popullatës në kryeqytet. Pastaj vjen Prizreni, Gjakova e deri në komunat më të vogla të vendit tonë.

Përsa i përket moshës, moshja mesatare e subjekteve ishte 37.1 vjeç, ndërsa moshja mesatare ishte 38 vjeç. Personi më i ri ishte 18 vjeç kurse me i moshuari ishte 61 vjeç.

Te të gjithë pacientet e trajtuar janë përjashtuar ko-infeksioni me viruset hepatotrope HCV dhe HDV si dhe infeksioni me HIV. Gjithashtu janë përjashtuar nga studimi edhe pacientët me sëmundjet tjera hapatike jo infektive si: hepatiti autoimune, steatozat dhe sëmundjet tjera metabolike.

Në të gjithë subjektet janë bërë matjet e funksionit të gjendrës tiroide dhe janë përfshirë vetëm pacientët që kanë patur vlera normale të hormoneve të tiroides.

Te të gjithë pacientët në fillim të terapisë janë bërë analizat laboratorike serologjike dhe ato molekulare, janë bërë edhe eksonografika e mëlçisë si dhe janë informuar të sëmurët në mënyrë të hollësishme mbi ecurinë e trajtimit dhe efektet e mundshme anësore të trajtimit. Pas këtij informimi të hollësishëm dhe pajtimit të tyre për të u trajtuar, konsensusit të mbritur në kemi filluar trajtimin e tyre.

Përmes analizave imazherike në rradhë të parë eksonografisë, në të gjitha rastet është bërë eksonografia dhe nuk janë vërejtur formacione të dyshimta hepatike të cilat flasin për sëmundje maligne,

Te pacientët e përfshirë në studim nuk është vërejtur prani e likidit të lirë në abdomen çka do të sugjeronte për formën e dekompenzuar të cirrozës hepatike. Përmes ultrazërit diagnostik nuk janë konstatuar ndërrime në organet tjera abdominale në forme të tumefakteve apo ndryshimeve të tjera.

E analizuar Sedimentimin e eritrociteve ku ka një rritje lineare statistikisht sinjifikative në nivelin e SE përgjatë cikleve të ndryshme të terapisë (testi Friedman: $P=0.028$), Vlera mesatare e Sedimentimit të eritrociteve ishte 11 për të shkuar në drejtim të rritjes në fund të terapisë me 16. Vlen të shtohet se te pacientet të cilët kishin vlera të sedimentimit të lartë në fillim 75 në fund të terapisë patën rritje me vlerën 120

Në analizimin e hemogramës, kemi analizuar vlerat e eritrociteve në etapa të ndryshme kohore kemi vërejtur që ka patur zvogëlim të vlerave të Eritrociteve në fund të mjekimit në krahasim me fillimin e terapisë dhe ky ndryshim është sinjifikativ (testi Fridman: $p < 0.001$). Vlera mesatare e eritrociteve ka qene në fillim 4,70 kurse në fund të terapisë 4.20. Vlera me e ulet u regjistrua në fillim të terapisë 2,6 dhe në fund të terapisë 2,0.

Te këto forma në kemi ordinuar edhe derivate të gjakut dhe në disa raste edhe kemi bërë ndërprerjen e terapisë. Te pacientet të cilët kishin vlera normale të Eritrociteve nuk kemi vërejtur ankesa të theksuara, por te pacientet me vlera të ulëta ky oscilim ishte i përcjelle me ankesa objektive të anemisë

Gjatë analizës së leukociteve ka pasur oshilacione për gjatë fazave të ndryshme të mjekimit. Në tërësi ka pasur rënje të leukociteve në fund të mjekimit, krahasuar me fillimin e studimit dhe ku ndryshimi është statistikiisht shumë sinjifikativ (testi Fridman: $P < 0.001$).

Dhënie e terapisë e kemi bërë duke përcjellë vlerat e leukociteve në vazhdimësi, e sipas rekomandimeve të prodhuesit të Pegasys kur vlerat e neutrofileve < 750 , në kemi dhënë 135 mikrogram/sc. Kurse për vlerat e Neutrofileve nën 500, në e kemi ndërpre terapisë deri sa është arritur vlera 1000, dhe me pas kemi rifilluar terapisë me dozë 90 mcg/sc.

Me leukopeni nën $4.5 \times 10^9/L$ në fillim të terapisë ishin 2 raste (3,27 %), në javën e 12-të 10 raste ose 16.39 %, dhe në fund të terapisë 20 pacientë ose 23.78 %. Ndërprerja e terapisë për shkak të leukopenisë u bë në 2 raste që kishin vlera të neutrofileve më pak se 500. Vlera me e lartë e regjistruar ka qenë 13 në fillim të terapisë dhe 7 në fund të terapisë

Hemoglobina ka pasur oshilacione të theksuara përgjatë fazave të ndryshme të mjekimit. Në tërësi pati një rënje të hemoglobinës në fund të mjekimit, e krahasuar me fillimin e studimit dhe ky ndryshim është statistikiisht shumë sinjifikativ (testi Fridman: $p < 0.001$).

Pas tre muajsh terapie nën vlerën 100 g/l kemi regjistruar 3 pacient ose 4.91 %, kurse në fund të terapisë 2 ose 2.27%.

Te pacientet pa sëmundje kardiovaskulare vlerat nën 8.5 g/dl duhet reaguuar në terapi kurse te pacientët me sëmundje kardiovaskulare stabile duhet ndërpreë terapia edhe për vlera nën 12 g/dl (55, 56, 32).

Rekomandimet nga literatura dhe të prodhuesit e medikamentit flasin se te vlerat e trombociteve $< 50,000 /mm^3$, duhet të bëhet reduktimi i terapisë për 90 mcg një herë në javë. Kurse për vlerat $< 25.000 /mm^3$, duhet të ndërpritet terapia.

Përcjellja e vlerave të trombociteve ka qenë në dinamikë duke shënuar një rënje të lehtë të vlerave në fund të trajtimit, krahasuar me ato të fillimin të studimit, ky ndryshim i vogël është statistikiisht sinjifikativ (testi Fridman $p < 0.001$).

Rankimi i matjes ka qenë me vlera referente $133-144 \times 10^9/l$.

Në fillim të terapisë kemi pasur vetëm një rast me vlerë të trombociteve nën 100×10^9 dhe mbi 50.000. Në muajin e tretë të trajtimit 21 pacientë ose 34.42% patën vlera të ulura të trombociteve. Në këtë fazë në 4 pacientë ose 6.60 % të rasteve kemi ndërprerë terapinë ngase të sëmurat kanë manifestuar shënja hemorragjike dhe kishin vlera të trombociteve nën 25.000, kurse te dy pacientë është reduktuar terapia.

Në fund të terapisë kishim 21 pacienë ose 35 %, me vlerë të ulur të trombociteve nën 100.000. Vlen te përmendet se nga numri i gjithëmbarshtëm, 12.9 % e të trajtuarve kanë manifestuar epistaksis.

Përcaktimi Procesi fibrotik si një përgjigje natyrore ndaj infeksionit, ka rëndësi të madhe në vlerësimin real të gjëndjes fillestare të mëlçisë së pacientet me hepatit kronik.

Gjithashtu edhe përcjellja në dinamikë dhe pas përfundimit të terapisë është e rëndësishme për te treguar përgjigjen ndaj terapisë.

Nga 61 pacient në kemi arritur te realizojme vetëm në 20 prej tyre, ose 32 % te pacienteve shkallën e fibrozës hepatike para fillimit të terapisë nëpërmjet Fibrotestit, duke bërë përlogaritjen e vlerave te Apolipoproteinës A1, haptoglobinës, Alfa 2 macroglobulinës, GGT-së, AST-së, moshës dhe gjinisë, ne kemi përcaktuar vlerën e fibrozës hepatike sipas ekuacionit “Boprotectiv”.

Nga 20 pacientët e analizuar, 4 pacientë ose 20 % e tyre, kanë pasur vlerë mbi F 3 sipas autorit Metavir 89).

Ndonëse sot ekzistojnë metoda të shumta të përcaktimit të shkallës së fibrozës si: elastografia, fibroskaneri, fibrotesti, gjithsesi biopsia e mëlçisë mbetet të këtë një rrol te rëndësishëm në përcaktimin qoftë të shkallës së fibrozës apo edhe të aktivitetit nekro-inflamator (1, 2, 3, 4, 22, 23). Në 3 raste ose 4,91 %) të rasteve, kemi realizuar biopsinë e mëlçisë për te përjashtuar mundësinë e cirrozës hepatike, dhe të dhënat histopatologjike i kanë përjashtuar ndryshimet cirrotike.

Analiza e hepatogramës është bërë në dinamikë ku Bilirubina ka pësuar një rënje të ndjeshme përgjatë cikleve të mjekimit. Kështu që vlera mesatare e bilirubinës totale në fillim te studimit ishte 13.3 ± 4.3 mg/dl, ndërsa pas tre muajve ajo ishte 12.3 ± 2.9 mg/dl. Pas gjashtë muajsh të mjekimit, vlera mesatare e bilirubinës totale ishte 9.8 ± 3.9 mg/dl dhe në fund të mjekimit ajo ishte 8.3 ± 4.2 mg/dl. Të gjitha këto të dhëna janë pasqyruar në mënyre tabelare. Ndryshim i vlerave mesatare te Bilirubinës totale ishte statistikisht shumë sinjifikative (testi Fridman: $P < 0.001$).

Edhe bilirubina direkte ka patur një rënje sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit. Vlera mesatare e bilirubinës direkte në fillim te studimit ishte 4.6 ± 4.7 mg/dl ndërsa pas tre muajve te mjekimit ishte 4.0 ± 2.3 mg/dl. Pas gjashtë muajsh të mjekimit vlera mesatare e bilirubinës direkte ishte 3.3 ± 1.9 mg/dl ndërsa në fund te mjekimit 3.1 ± 1.3 mg/dl. Ndryshimi i vlerave mesatare te bilirubinës direkte ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi Friedman=0.019).

Këto oscilime të vlerave të bilirubines që kanë qar në rënjen e vlerave i atribuohen efektit të barit që ka qar në reduktimin e komponentes nekroinflamatore.

Është cekur edhe më lart se përgjigja biokimike definohet si normalizim i vlerave të ALT-së. Duhet të vlersohet vlera e ALT-së disa here gjatë terapisë në fund dhe pas përfundimit të terapisë.

Përcjellja e vlerave të ALT-së duhet të bëhet një vit pas përfundimit të terapisë në ç' do tre muaj. Në këtë mënyrë konfirmohet qëndrueshmëria e përgjigjes biokimike (1, 2, 3, 44, 32). Duhet të themi si evaluimi i përgjigjes së qëndrueshme biokimike nganjëherë është i vështirë sepse vlera e ALT-së ndryshon duke u rritur zakonisht tre muaj pas ndërprerjes së terapisë, si dhe më pas në vitin e parë të ndërprerjes së terapisë. Në këto raste duhet të bëhet përcjellja e vlerave të ALT-së për dy vite me radhë dhe në këtë mënyrë kemi mundur të konfirmojmë përmirësimin biokimik të trajtimit (1, 2, 34, 31).

Te rritja progresive e transaminazave gjatë trajtimit, duhet të bëhet zvogëlimi i dozave të mjekimit. Në rastet kur vërehet se kemi një rritje të vlerave të transaminazave si dhe të bilirubinave e ndërkohë vërejmë dekompensim hepatic, atëherë trajtimi duhet ndërprerë (1, 3, 5, 32).

Nëse vlera e transaminazave është 5 herë më e lartë se normalja, atëherë jepet doza 135 mcgr ose bëhet edhe ndërprerja e përkohshme e terapisë. Kurse nëse ka rritje të vlerave të transaminave mbi 10 herë vlerën normale të tyre, atëherë bëhet ndërprerja e terapisë.

Në studimin tonë, AST-ja ka patur një rënje sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit. Vlera mesatare në fillim të studimit ishte 69.0+/-87.9 UI/L dhe pas tre muajsh të mjekimit ajo ishte 59.9. +/-55.7 UI/L. Gjashtë muaj pas fillimit të mjekimit vlera mesatare e AST-së ishte 50.6+/-32.4 UI/L, ndërsa në fund të mjekimit kjo vlerë ishte 42.0+/-21.2 UI/L.

Ndryshimet e vlerave mesatare të AST-së ishin statistikiisht shumë sinjifikative (testi Fridman P=0.019). Me vlera 5 herë më shumë se normalja në fillim të terapisë në patëm 2 pacientë ose 3.27 % të rasteve. Në muajin e tretë të trajtimit janë regjistruar 2 pacientë ose 3.27 % të rasteve me vlera 5 herë më shumë se normalja. U regjistrua vetëm një pacient ose 1, 3 % të rasteve, me vlerë të transaminazave 10 herë më shumë se normalja.

Ndonëse në total ka pasur rënje të vlerave të AST-së në fund të terapisë, në 5 raste janë regjistruar vlera të AST-së 5 herë më të larta se normalja, si dhe në dy raste 10 herë më të larta se normalja.

Edhe ALT-ja ka pasur një rënje sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit. Vlera mesatare e ALT-së në fillim të mjekimit ishte 84.1 +/-103 UI/L ndërsa pas tre muajve të mjekimit ishte 82.8+/-97.7 UI/L. Pas gjashtë muajve të mjekimit vlera mesatare e ALT-së ishte 79.4+/-80.0 UI/L, ndërsa në fund të mjekimit ajo ishte 66.9+/-57.0 UI/L. Ndryshimet e vlerave mesatare të ALT-së ishin statistikiisht shumë sinjifikative (testi Fridman P=0.019).

Kemi analizuar edhe vlerat mesatare të transaminazave te subjektet me HBeAg pozitiv, ku ka rezultuar se vlerat mesatare ALT në fillim te terapisë ishin të 142 UI/L, me vleren më të ulët 43 UI/L kurse me të lartën 178 UI/L. Normalizimi i vlerave të transaminazave në 8 pacientë që ishin HBeAg pozitiv, është arritur vetëm në 3 pacientë ose në 37.5 % të rasteve. Kemi mbritur në përfundimin se vlera e ALT-së te subjektet me HbeAg pozitiv ishte më e lartë. Është verejtur se edhe vlerat e AST-së ishin më të ritura te subjektet me HbeAg pozitiv, ku në fillim të terapisë ato ishin 88.0+/-10.2 UI/L, pas tre muajsh të mjekimit ishin 62.9. +/-58.3 UI/L. Pas gjashte muajve të mjekimit vlera mesatare e AST-së ishte 40.6+/-36.2 UI/L ndërsa në fund të mjekimit 46.0+/-24.2 UI/L.

Pra te subjektet HBeAg pozitiv vlerat e transaminazave AST dhe ALT përgjatë cikleve të trajtimit ishin me të rritura se sa në subjektet me HBeAg negativ.

Në të gjitha rastet është punuar në fillim profili serologjik me markuesit hepatikë dhe është analizuar dinamika e përgjigjes serologjike në fillim dhe në fund te terapisë.

Përgjigja serologjike për HBeAg: Vlen vetëm për pacientët me HBeAg pozitiv të HKB dhe definohet me eliminimin e HBeAg dhe serokonversionin në anti-HBe (1, 2, 3, 4).

Nga totali prej 61 pacientësh, 85.2% subjekteve në studim ishin HBeAg negative, kurse 13.1% ose 8 pacientë ishin HbeAg negativ. Nga 8 pacientë që ishin me HBeAg pozitiv, pas përfundimit të terapisë është mbriritur serokonversioni në Anti HBe në dy raste ose 25%.

Nga të dhënat në literaturë serokonversioni i HBeAg-së në anti HBe arrihet në 30 % te rasteve (1, 2, 3, 69). Në 6 muajt e parë të terapisë serokonversioni nga HBeAg në Anti HBe arrihet nga 27 deri 32% (1, 2, 3, 69).

Kurse pas terapisë prej 48 javësh serokonversioni në anti -HBe arrihet në 41 % te rasteve.

Te rastet tona serokonversioni u arrit në një subjekt në majin e tretë të terapisë, kurse në nje subjekt tjetër në fund të terapisë. Në rastet tona serokonversioni në anti-HBe përputhet me të dhënat e marura nga literatura.

Nga një punim “Efficacy and Safety of Peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-positive Chronic Hepatitis B Patients” i Florin Alexandru Căruntu¹ me bashkëautorë (66), ka rezultuar se pas terapisë me Pegasys serokonversioni është mbriritur në 4, 65 % te rasteve nga gjithsejt 43 pacientë të përfshirë në studim.

Te pacientët me HbeAg-pozitiv ne kemi vërejtur se vlera mesatare e transaminazave në fillim të terapisë ka qënë me vlerën mesatare 142 UI/L, përkundër vlerës mesatare te të gjithë pacientët e përfshirë në studim që ishte 57 UI/L.

Gjithashtu te këta pacientë edhe vlera mesatare ngarkesës virale varironte nga pacientet HBeAg negativë, për cka do te diskutojmë më vonë.

Përgjigja serologjike për HBsAg vlen për të gjithë pacientët me HBsAg pozitiv të HKB dhe definohet me eliminimin e HBsAg dhe serokonversionin në anti-HBsAg (1, 2, 3, 4, 5, 22, 32, 68, 69).

Në një punim “High rates of HBsAg loss and seroconversion result from prolonged course of pegasys treatment”, 2011, Li MH me bashkëautorë thuhet se: “Nga 217 raste të trajtuara për 48 javë me Pegasys, kanë rezultuar me eliminim e HBsAg-së në 13,4 % të rasteve”.

Në të dhënat nga literatura (1, 2, 68, 69), thuhet se në deri 30 % të rasteve është arritur serokonversioni në Anti-HBsAg pas një përudhe të gjatë të folloë-up. Te pacientët me HBeAg kanë vërejtur se 9.5 % kanë arritur ta eliminojnë HBsAg ose të kenë serokonversion (1, 2, 3, 68, 69).

Nga të dhënat tona del se në fund të terapisë 8 pacientë ose 13.11 % e rasteve, patën negativizim të HBsAg-së, kurse në dy raste ose 3.27 % kemi pasur serokonversion me anti-HBsAg.

Ne nuk kemi regjistruar ndonjë rast të negativizimit të HBsAg-së as serokonversion nga subjektet me HBeAg pozitiv.

Ne kemi vërejtur se te pacientët të cilët kanë patur serokonversion kishin vlera me të ulëta të ngarkesës virale dhe vlerave të transaminazave në muajin e tretë, e kjo e dhënë konsiderohet edhe si predikator real i përgjigjes ndaj terapisë. Ngarkesa virale është parametër i rëndësishme i efektit real të Pegasys, sepse është vërtetuar që te pacientët me vlera më të ulta të ngarkesës kanë aktivitet nekro-inflamator më të ulët hepatic pas analizës histopatologjike. Mos përgjigja primare ende është e pa qartësuar (1, 2, 3, 22, 32, 34).

Përgjigja virologjike definohet kur koncentrimi i HBV-ADN-së është nën 2000 U/ml. Kjo zakonisht evoluohet pas gjashtë muaj të aplikimit të terapisë. Duhet bërë evoluimi i përgjigjes virale edhe pas 6 e 12 muajsh të përfundimit të terapisë (1, 2, 3, 4, 13, 15, 18, 22, 24, 26, 32). Përgjigja virologjike e qëndrueshme definohet kur vlera e HBV-ADN-së është nën 2000 UI/ml, 12 muaj pas përfundimit të terapisë.

Aktualisht kriter për fillim të terapisë është kur vlerat e HBV-ADN-së janë mbi 2000 UI/ml. Në periudhën e studimit tonë si kriter ka qënë vlera e HBV-ADN-së mbi 2000 UI dhe në këtë kriter e kemi marrë për bazë.

Kemi vërejtur se vlerat mesatare të PCR në fillim të terapisë ishin të larta 6.45 ± 2.12 në subjektet e mara në studim, por pas tre muajsh këto vlera kanë rënë në 2.27 ± 2.82 , dhe në fund të terapisë kanë ndjeshëm në 0.88 ± 1.83 .

Pas krahasimit të vlerave të PCR-së në fund të muajit të tretë dhe në fund të terapisë me vlerat e fillimit të terapisë kemi vërejtur një ndryshim statistikisht të lartë (p=0.00001). gjë që flet shumë qartë për efikasitetin terapeutik në zvogëlimin e vlerës së ngarkesës virale.

Kur i analizuam vlerat e PCR-së te subjektet me HBeAg pozitiv mbritëm në përfundimin se në fillim të terapisë vlera mesatare e PCR ishte 7.72 log UI/ml, në muaji e tretë ajo ishte 5.4 log UI/ml, ndërsa në fund te terapisë ajo 3.31 log UI/ml.

Te subjektet me HBe-Ag negativ vlera e PCR-së në fillim te terapisë ishte 5.6 log UI/ml, pra për 2.12 log UI/ml më e vogël, kurse në fund të terapisë 0.6 logUI/ml, krahasuar me subjektet me HbeAg pozitiv që kishin vlerë 3.31 log UI/ml.

Përgjigjia virologjike në mos detektimin e vlerave të PCR-së në fund të terapisë patëm në 88.5 % te pacientët me HBeAg negative, kurse te pacientët me HBeAg pozitiv në 11.5% të rasteve.

Përgjigjia terapeutike me negativizim të PCR-së në muajin e tretë regjistruam në 26 raste ose 42.6 %, pas 6 muajsh në 34 raste 55.7%. Pas përcjelljes një vjeçare të fillimit të terapisë, HBV-ADN ishte pozitive në 16 raste ose 9.83 %.

Ne kemi vërejtur se që nga fillimi i terapisë deri te periudha një vjeçare e follow up pas terapisë, HBV-ADN-ja ishte negative në 33 raste ose 54.09%

Të dhënat nga literatura flasin se pas periudhës një vjeçare vlera e PCR-së nën 2000UI/ml është në 31 % te rasteve, në mesin e tyre 88% e kanë këtë përgjigje, dhe për 5 vitet e ardhshme dhe 28 % kane eliminim të HBsAg-së në 5 vitet e ardhshme (1, 2, 69).

Sipas literaturës rekomandohet që në javën e trete të bëhet vlerësimi i ngarkesës virale, gjë që edhe në e kemi bërë.

Paneli i eksperteve rekomandon që edhe ngarkesa virale në javën 12 dhe të 24 është nëse ajo është nën 60 log UI/ml të vazhdohet terapia, gjë që prapë në e kemi bërë.

Nese pas 6 muajsh terapie me vlera nën 6,0 log UI/ml, kemi vlera mbi 6,0 log UI/ml të vazhdohet për një vit e njëjta terapi. Edhe në rastet kur vlerat janë prej 6,0-20 log UI/ml, të vazhdohet për 48 javë terapia.

Për pacientet te cilët edhe për kundër terapisë 24 javësh patën vlera me te larta të PCR-së 2000 UI /ml, rekomandohet të ordinohet terapi me potente, për ç'ka në periudhën 2009 deri 2012 ne nuk kemi pasur mundësi ta sigurojmë këtë terapi (1, 2, 3, 24, 68).

Te subjektet me HBeAg pozitiv, vlerat e PCR-së nën 20.000 log UI/ml ishin në 37,5% te rasteve në muajin e tretë dhe në 25% të rasteve në fund te follow up një vjeçar.

Efektet anësore ishin prezentë gjatë aplikimit të terapisë në kemi përcjellë përgjatë të gjitha etapave dhe kemi vërejtur në 11.5% të subjekteve kanë pasur djege të syve e cila ka qene e moderuar, në 21 % të rasteve kanë patur prurit në trup me manifestime klinike në forme te ekskoracioneve.

Marramendja ishte prezentë në 21% të subjekteve e cila ishte e një intensiteti të ulët në shumicën e rasteve dhe në 7 % me intensitet të mesëm.

Në 8.1% të subjekteve është vërejtur depresioni i manifestuar në formë të indisponimit të përgjithshëm, pagjumësi, humbjes së motivimit. Pagjumësia dominoj në 12.9 % të subjekteve.

Si efekt anësore epistaksis ishte prezent në 12.9 % të subjekteve e përcjellë me ndryshime në pasqyrën gjakut, ku në 4 raste e kemi ndërprerë terpinë si pasojë e vlerave te ulëta te trombociteve. Syndroma alergjike ishte e shpeshtë dhe është regjistruar në 29 % të rasteve

Marë në total ka dominuar me se shumti artralgjia në 22.6% te subjekteve, më past mialgjia në 9.7 %. Dhëmbja e ekstremiteteve të poshtme ishte prezente në 19.4% te rasteve, dhimbje e cila ishte e një intensiteti të ulët.

Kemi vërejtur presencë të dhëmbjes së barkut në 16.1% të rasteve dhe dhëmbje me propagim më tepër në lukth në 8.1 % të rasteve. Dhëmbja në shpinë ishte në 16,1% të rasteve, kurse në gjoks dhe në qafë më e rralle në 3.2 % të rasteve.

Ndër simptomat më e shpeshta ka qenë lodhja, e cila u regjistrua në 46.8 % të rasteve, pastaj plogështia në 41.9 % të rasteve, dhëmbja në 37 % dhe humbja e oreksit në 37.1%.

Ethet ishin prezente në 45.7% të rasteve kurse temperaturat deri 38°C janë regjistruar në 43 % të rasteve. Nuk kemi regjistruar raste me simptoma klinike të intensiteteve të larta në propagim më tepër në lukth në 8.1 % të rasteve. Dhëmbja në shpine ishte në 16.1% të rasteve, kurse në gjoks dhe në qafe më e rrallë në 3.2% të rasteve.

VI - PËRFUNDIME

Analiza e epidemiologjike dhe shperndarja gjeografike:

- Hepatiti viral B është sëmundje virale që kalon në kronicitet duke avancuar në cirrozë hepatohepatike dhe në karcinome të mëlçisë.
- Kosova renditet në grupin e vendeve me prevalencë të mesme të pranishme të Hepatitit B me 2-7 %.
- Në studimin tonë 85 % të subjekteve ishin meshkuj kurse femra 13 %.
- Sa i përket moshës, mosha mesatare e subjekteve ishte 37.1 vjeç, ndërsa mosha mesatare ishte 38 vjeç. Personi më i ri ishte 18 vjeç kurse më i moshuari ishte 61 vjeç.
- Sa i përket shtrirjes gjeografike kryesisht ka dominuar komuna e Prishtinës me 76.4 %, Kjo ngase është komuna me e madhe dhe ka dyndje të popullatës në kryeqytet. Pataj vinë të sëmurët nga Prizreni, Gjakova e nga komunat më të vogla të vendit tonë.

Karakteristikat klinike dhe laboratorike biokimike:

- Te pacientet e përfshirë studim nuk është vërejtur prana e likidit të lirë në abdomen, çka do të sugjeronte për formën e dekompenzuar të cirrozës hepatohepatike.
- Përmes ultrazërit diagnostik nuk janë konstatuar ndryshime në organet tjera abdominale në formën e tumefaksioneve apo të ndryshimeve tjera.
- Në analizimin e hemogramës kemi vërejtur që ka patur zvogëlim të vlerave të Eritrociteve në fund të mjekimit, e krahasuar kjo me fillimin e terapisë, si dhe fakti që ky ndryshim është sinjifikativ (testi Fridman: $p < 0.001$). Në fillim të terapisë ishte 1 pacient me vlerë nën $3,5 \times 10^9/L$, pas tre muajsh 2 kursë në fund të terapisë 2 të tillë ose 3.27 %.
- Gjatë analizës së Leukociteve ka pasur oshilacione për gjatë fazave të ndryshme të mjekimit. Në tërësi ka pasur rënje të leukociteve në fund të mjekimit krahasuar me fillimin e studimit dhe ky ndryshim është statistikisht shumë sinjifikativ (testi Fridman: $P < 0.001$).
- Përcjellja e vlerave të trombociteve është bërë në dinamikë duke shënuar një rënje të lehtë të vlerave në fund të trajtimit e krahasuar me fillimin e studimit, ky ndryshim i vogël është statistikisht sinjifikativ (testi Fridman $p < 0.001$).
- Nga 61 pacientë në kemi arritur të realizojmë shkallen e fibrozës hepatohepatike përmes Fibrotestit, vetëm në 20 ose 32 % të pacientëve para fillimit të terapisë. Nga 20 pacientë të analizuar, 4 pacientë ose 20 % kanë patur vlerë mbi F 3 sipas autorit Metavir (89)
- Në 3 raste ose 4.91 % të rasteve të përfshira në studim, ne kemi realizuar biopsinë e mëlçisë për të përjashtuar mundësinë e cirrozës hepatohepatike, ku edhe të dhënat histopatologjike e kanë përjashtuar atë.
- Analiza e hepatogramës është bërë në dinamikë, ku Bilirubina ka pësuar një rënje të ndjeshme gjatë cikleve të mjekimit. Kështu vlera mesatare e bilirubinës totale në fillim të studimit ishte $13.3 \pm 4.3 \text{ mg/dl}$, ndërsa pas tre muajve ajo ishte 12.3 ± 2.9

mg/dl. Pas gjashtë muajsh mjekim, vlera mesatare e bilirubinës totale ishte 9.8+/-3.9 mg/dl dhe në fund të mjekimit ajo ishte 8.3+/-4.2 mg/dl. Të gjitha këto të dhëna janë pasqyruar në mënyre tabelare. Ndryshimi i vlerave mesatare të Bilirubinës totale ishte statistikisht shumë sinjifikativ (testi Fridman: $P < 0.001$).

- Duke analizuar transaminazat vërejtëm se AST-ja ka patur një rënje sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit. Vlera mesatare në fillim të studimit ishte 69.0+/-87.9 UI/L, pas tre muajsh të mjekimit ajo ishte 59.9. +/-55.7 UI/L. Pas gjashtë muajve të mjekimit vlera mesatare e AST-së ishte 50.6+/-32.4 UI/L, ndërsa në fund të mjekimit ajo ishte 42.0+/-21.2 UI/L.

- Edhe ALT-ja ka patur një rënje sinjifikative përgjatë cikleve të mjekimit. Vlera mesatare e ALT-së në fillim të mjekimit ishte 84.1 +/-103 UI/L, ndërsa pas tre muajve të mjekimit ajo ishte 82.8+/-97.7 UI/L. Pas gjashtë muajve të mjekimit vlera mesatare e ALT-së ishte 79.4+/-80.0 UI, ndërsa në fund të mjekimit ajo ishte 66.9+/-57.0 UI/L.

Të analizohet ngarkesa virale në etapa të ndryshme kohore, në fillim të terapisë në muajin e tretë dhe në fund të përkrahimit të terapisë:

- Kemi vërejtur se vlerat mesatare të PCR-së në fillim të terapisë ishin të larta 6.45 +/- 2.12 log UI/ml në subjektet të marra në studim, por pas tre muajsh këto vlera ranë në 2.27 +/- 2.82 log UI/ml, dhe në fund të terapisë ato ranë ndjeshëm në 0.88+/-1.83 log UI/ml.

- Pas krahasimit të vlerave të PCR-së në fund të muajit të tretë dhe në fund të terapisë duke i krahasuar me vlerat e fillimit të terapisë, kemi vërejtur një shprehje të lartë statistikore ($p=0.00001$), gjë që flet shumë qartë për efikasitetin terapeutik në zvogëlimin e vlerës së ngarkesës virale.

- Pas përcjelljes një vjeçare të të sëmurve pas terapisë, HBV-ADN ishte pozitive në 16 raste ose 9.83%. Në kemi vërejtur se që nga fillimi i terapisë deri të periudha një vjeçare e follow up pas terapisë HBV-ADN ishte negative në 33 raste ose 54.09%.

Të tregohet përgjigja virologjike të subjeteve me HBeAg pozitiv dhe anti-HBeAg negativ, gjatë dhe pas trajtimit:

- Kur i analizuam vlerat e PCR-së të subjeteve me HBeAg pozitiv, mbrëmë në rezultatin se në fillim të terapisë vlera mesatare e PCR-së ishte 7.72 log UI/ml, në muajin e tretë ishte 5.4 log UI/ml, ndërsa në fund të terapisë ajo ishte 3.31 log UI/ml.

- Te subjektet me HBe Ag negativ, vlera e PCR-së në fillim të terapisë ishte 5.6 log UI/ml, pra 2.12 log UI/ml më e vogël, kurse në fund të terapisë ajo ishte 0.6 log UI/ml, e krahasuar me subjektet me HBeAg pozitiv, të cilët kishin një vlerë 3.31 log UI/ml.

- Përgjigjia virologjike në mos detektim të vlerave të PCR-së në fund të terapisë pati në 88.5 % te pacientët me HBeAg negativ, ndërsa te pacientët me HBeAg pozitiv në 11.5% te rasteve.
- Përgjigje ndaj terapisë me negativizim të PCR-së në muajin e trete regjistruam në 26 raste ose 42.6 %, dhe pas 6 muajsh në 34 raste ose 55.7 %.

Të analizohet aspekti i serologjike dhe serokonvertsi dhe krahasimi i rezultateve tona me literaturë:

- Nga totali prej 61 pacientësh, 85.2% subjekteve në studim ishin HBeAg negativ kurse 13.1% ose 8 pacientë ishin HbeAg negativ.
- Nga 8 pacientët që ishin me HBeAg pozitiv, pas përfundimit të terapisë është arritur serokoneversioni në Anti –HbeAg në dy raste ose 25%.
- Nga të dhënat e literaturës, serokonversioni i HBeAg në anti HBeAg arrihet në 30 % të rasteve dhe në 6 muajt e parë të terapisë serokonversioni nga HBeAg në Anti HBeAg arrihet nga 27 deri 32% (1, 2, 3, 69). Pas terapisë prej 48 javësh serokonversioni në anti-HBeAg arrihet në 41 % të rasteve.
- Në rastet tona serokonversioni u arrit në një subjekt në muajin e tretë të terapisë kurse në një subjekt tjetër në fund të terapisë.
- Në rastet tona serokonversioni në anti–HBeAg përputhet me të dhënat e marura nga literatura.
- Në pacientët me HBeAg pozitiv kanë vërejtur se 9.5 % e tyre kanë arritur ta eliminojnë HBsAg ose të kenë serokonversion (1, 2, 3, 68, 69).
- Në të dhënat e literaturës, thuhet se deri në 30 % te rasteve është arritur serokonversioni në Anti HBsAg pas një periudhe të gjatë të follow-up (1, 2, 68, 69).
- Nga të dhënat tona del se në fund të terapisë 8 paciente ose 13,11 % të rasteve patën negativizim të HBsAg-së, kurse në dy raste ose 3.27 %, kemi pasur serokonversion me anti-HBsAg.
- Ne nuk kemi regjistruar ndonjë rast të negativizimit të HBsAg-së dhe as serokonversion nga subjektet me HBeAg pozitiv.

ABSTRACT

Treatment of chronic hepatitis B patients with Peg-Interferon (Pegasys) started for the first time in 2009 in the Public Institutions of Republic of Kosovo.

Aim: To present real efficacy Peg Interferon alfa-2a (Pegasus) therapy in chronic hepatitis B patients treated at the Infectious Diseases Clinic in Prishtina during the period 2009-2011, and to determine the clinical and laboratory aspects of disease.

In this study does are not included other Co-infections with hepatotropic virus infections and chronic liver diseases.

Materials and methods: The study included patients treated with chronic hepatitis B at the Infectious Diseases Clinic of the University Clinical Center of Kosova during the period of time between 2009 and 2011. The study analyzed the serological and laboratory aspects and followed serum hepatitis B virus

HBV- DNA level at the beginning of therapy, after 24 weeks and at the end of treatment, as well as one year after the therapy.

Results: The study included 61 patients, 85 % of them were males and 15% females. All patients were HBsAg positive, and over 18 years of age. Mean age of the patients was 37.1 years old. The majority of individuals 85.2% were HBeAg negative. Serum AST level during treatment was significantly reduced and the baseline was 69 IU/L, after three months it was 59 IU/L and at the end of treatment it was 50.6 IU/L. ALT was in baseline 84 IU/L, after three month it was 82 IU/L and at the end of therapy it was 66.9 IU/L.

In patients with HBeAg negative, the HBV-DNA viral-load in baseline was 6.45 log UI/ml before the therapy and 0.88 logUI/ml after the therapy. In patients with HBeAg positive, median HBV-DNA level at baseline was 7.72 log IU/ml and 3.31 log UI/ml after the therapy. After the therapy, from 61 patients the HBV-DNA was undetectable in 88.5% patients with HBeAg negative, and in 11,5 % of patients with HBeAg positive. Seroconversion of HBeAg patients in anti HBe-Ag was reached from in 2 patients or 25 % of all 8 patients. At the end of therapy patients with HbsAg negative were 13.11% and seroconversion in anti- HBsAg was 3.2 %.

ABSTRAKTI

Trajtimi i Hepatiti kronik ka filluar për herë të parë në vitin 2009 në Institucionet Publike në Republikën e Kosovës.

Qëllimi i punimit: Është të tregohet ekifkasiteti i terapisë me Peg –Interferon 2 alfa (Pegasus) te pacientët e trajtuar me Hepatitit kronik B në Klinikën Infektive në periudhën kohore 2009 -2011, dhe të tregohen aspektet klinike dhe laboratorike në këta të sëmurë.

Në këtë studim nuk janë përfshire ko-infeksionet me viruse të tjera hepataotrope si dhe sëmundjet e tjera kronike hepatike.

Materiali dhe metodat: Në studim janë përfshirë pacientet e trajtuar me hepatiti kronik B në Klinikën Infektive në periudhën kohore 2009-2011. Është analizuar aspekti epidemiologjik dhe klinik i sëmundjes, është bërë matja e vlerave të HBV-ADN-së në fillim të terapisë, në javën e 24 dhe në fund të terapisë si dhe një vit pas përfundimit të trajtimit.

Rezultatet: Në studim janë përfshirë 61 pacientë, 85 % e tyre kanë qenë meshkuj kurse 15 % femra. Të gjithë pacientët ishin HBsAg pozitiv dhe me moshë mbi 18 vjeç Moshë mesatare e pacientëve ishte 37.1 vjeç Shumica e pacientëve ose 85.2% etyre ishin HBeAg negative. Vlerat e AST ishin zvogëluar në mënyrë signifikante nga vlera në fillim 69 UI/L, pas tre muajsh 59 UI/L dhe në fund të terapisë 50.6 UI/L ALT në fillim të terapisë ishte 84 UI/L, pas tre muajsh 82 UI/L dhe në fund të trajtimit 66.9 UI/L.

Te pacientët me HBeAg negativ vlerat e HBVADN –së në fillim të terapisë ishin 6.45 log UI/ml, kurse në fund të terapisë 0.88 log UI/ml. Te subjektet me HBeAg pozitiv, vlerat e HBV-ADN – së në fillim te terapisë ishin 7.72 log UI/ml, kurse pas terapisë ishin 3.31 log UI /ml. Pas trajtimit 6 mujor, 88,5 % e pacientëve kishin vlerë negative të HBV-ADN-se te pacientët me HBeAg negativ, kurse te pacientët me HBeAg pozitiv është vërejtur se vlera negative e HBV -ADN-së është arritur në 11.5 % të rasteve. Nga 8 pacienët që ishin HBeAg pozitiv, serokonversioni në anti-HBeAg është arritur në dy raste ose 25 %. Në fund të terapisë HBsAg negativ ishin 13.11 %, kurse serokonversioni me anti-HBsAg nga numri total u arrit në 3.2% të rasteve.

VIII - LITERATURA

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50: 227242
Abstract | Full Text | Full Text PDF | PubMed | Scopus (972)
- [2] Fattovich, G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003; 23: 4758 CrossRef | PubMed
- [3] McMahon, B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004; 24: 1721
CrossRef | PubMed | Scopus (53)
- [4] Hadziyannis, S.J. and Papatheodoridis, G.V. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006; 26: 130141 CrossRef | PubMed | Scopus (95)
- [5] Ganem, D. and Prince, A.M. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350: 11181129
CrossRef | PubMed | Scopus (905)
- [6] Hoofnagle, J.H., Doo, E., Liang, T.J., Fleischer, R., and Lok, A.S. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007; 45: 10561075 CrossRef | PubMed | Scopus (319)
- [7] Liaë, Y.F. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 4047
CrossRef | PubMed | Scopus (48)
- [8] Lok, A.S. and McMahon, B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45: 507539
CrossRef | PubMed | Scopus (1259)
- [9] Zarski, J.P., Marcellin, P., Leroy, V., Trepo, C., Samuel, D., Ganne-Carrie, N. et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006; 45: 343346

Scopus (69)

[10] Prevalenca e infeksionit me virusin e hepatitis B te punonjesit shendetesore te QKUK-se-Punim magjistrature Arben Vishaj-2007. universiteti i Prishtines.Fakulteti I Mjekesisë. SO Vaccine. 2012 Mar;30(12):2212-9. Epub 2012 Jan 24.

[11] Estimations of eorldeide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic revieë of data published betëeen 1965 and 2013.

AU Schëeitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ
SO Lancet. 2015 Oct;386(10003):1546-55. Epub 2015 Jul 28

12. Viral hepatitis, HIV, human herpes virus and Treponema pallidum infection in haemodialysis patients from Kosovo,2005 G L Quaglio (gianluca.quaglio@azosp.vr.it)¹, C Pattaro², N Ramadani³, L Bertinato¹, Y Elezi⁴, P Dentico⁵, A Volpe⁵, M Ciotti⁶, G Rezza⁷, G Putoto¹

[13] Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., and Donato, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004; 127: S35S50 PubMed | Scopus (655)

[14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaë Y-F, Lok A. Folloë-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection ëith persistently normal ALT: a systematic revieë. J Hepatol 2012, in press.

[15] Martinot-Peignoux, M., Boyer, N., Colombat, M., Akremi, R., Pham, B.-N., Ollivier, S. et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol. 2002; 36: 543548 PubMed | Scopus (120)

[16] Manesis, E., Papatheodoridis, G.V., Sevastianos, V., Cholongitas, E., Papaioannou, C., and

Hadziyannis, S.J. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients ëith HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 22612267 PubMed

[17] Papatheodoridis, G.V., Manesis, E.K., Manolakopoulos, S., Elefsiniotis, I.S., Goulis, J., Giannousis, J. et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? Hepatology. 2008; 48: 14511459 CrossRef | PubMed | Scopus (51)

[18]de Franchis, R., Meucci, G., Vecchi, M., Tatarella, M., Colombo, M., Del Ninno, E. et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med. 1993; 118: 191194 CrossRef | PubMed

- [19] Tai, D.I., Lin, S.M., Sheen, I.S., Chu, C.M., Lin, D.Y., and Liaë, Y.F. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009; 49: 18591867
CrossRef | PubMed | Scopus (50)
- [20] Chen, Y.-C., Huang, S.-F., Chu, C.-M., and Liaë, Y.-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*. 2012; 19: 138146
CrossRef | PubMed | Scopus (9)
- [21] Papatheodoridis, G.V., Chrysanthos, N., Hadziyannis, E., Cholongitas, E., and Manesis, E.K.
Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2008; 15: 434441
CrossRef | PubMed | Scopus (32)
- [22] Brunetto, M.R., Oliveri, F., Colombatto, P., Moriconi, F., Ciccorossi, P., Coco, B. et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010; 139: 483490 PubMed | Scopus (91)
- [23] Hadziyannis, S.J. and Vassilopoulos, D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34: 617624
CrossRef | PubMed | Scopus (311)
- [24] Brunetto, M.R., Giarin, M., Oliveri, F., Saracco, G., Barbera, C., Parella, T. et al. e Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol*. 1991; 13: S82S86 PubMed
- [25] Brunetto, M.R., Oliveri, F., Coco, B., Leandro, G., Colombatto, P., Gorin, J.M. et al. Outcome of antiHBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol*. 2002; 36: 263270 PubMed | Scopus (234)
- [26] Raimondo, G., Allain, J.P., Brunetto, M.R., Buendia, M.A., Chen, D.S., Colombo, M. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008; 49: 652657 PubMed | Scopus (172)
- [27] Knoll, A., Pietrzyk, M., Loss, M., Goetz, E.A., and Jilg, E. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation*. 2005; 79: 16311633
CrossRef | PubMed | Scopus (30)

- [28] Marcellin, P., Giostra, E., Martinotpeignoux, M., Lorient, M.A., Jaeger, M.L., Eolf, P. et al. Redevelopment of Hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology*. 1991; 100: 14321434
PubMed
- [29] Huo, T.I., Eü, J.C., Lee, P.C., Chau, G.Y., Lui, E.Y., Tsay, S.H. et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*. 1998; 28: 231236
CrossRef | PubMed | Scopus (154)
- [30] Chen, Y.C., Sheen, I.S., Chu, C.M., and Liaë, Y.F. Prognosis folloëing spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients ëith or ëithout concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002; 123: 10841089
PubMed | Scopus (135)
- [31] Simonetti, J., Bulkoë, L., McMahon, B.J., Homan, C., Snoëball, M., Negus, S. et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected ëith hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010; 51: 15311537 CrossRef | PubMed | Scopus (47)
- [32] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G.E., Liberati, A. et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 10491051 CrossRef | PubMed
- [33] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., and Schunemann, H.J. Èhat is quality of evidence and ëhy is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995998 CrossRef | PubMed
- [34] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924926
CrossRef | PubMed
- [35] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Jaeschke, R., Helfand, M., Liberati, A. et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 11701173 CrossRef | PubMed

[36] Jaeschke, R., Guyatt, G.H., Dellinger, P., Schunemann, H., Levy, M.M., Kunz, R. et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines èhen consensus is elusive. *BMJ*. 2008; 337: a744DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744> | CrossRef | Scopus (30)

[37] Schunemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 11061110
CrossRef | PubMed

[38] Stelzl, E., Muller, Z., Marth, E., and Kessler, H.H. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 24452449 CrossRef | PubMed | Scopus (37)

[39] Thibault, V., Pichoud, C., Mullen, C., Rhoads, J., Smith, J.B., Bitbol, A. et al. Characterization of a neë sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients èith hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 39483953 CrossRef | PubMed | Scopus (24)

[40] Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Laperche, S., and Paëlotsky, J.M. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 17161723
CrossRef | PubMed | Scopus (24)

[41] Paëlotsky, J.M., Dusheiko, G., Hatzakis, A., Lau, D., Lau, G., Liang, T.J. et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008; 134: 405415
PubMed | Scopus (120)

[42]. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees.
Chironna M1, Germinario C, Lopalco PL, Carrozzini F, Quarto M.

[43] Prevalence of HBV and HCV among blood donors in Kosovo
Hajrullah Fejza1 and Skender Telaku2

[44]. unt, Richard (2007-11-21). "Hepatitis viruses". University of Southern California, Department of Pathology and Microbiology. Retrieved 2008-03-13.

[45]. *Mason, È.S.; et al. (2008-07-08). "00.030. Hepadnaviridae". ICTVdB Index of Viruses. International Committee on Taxonomy of Viruses. Retrieved 2009-03-13.*

- [46] Dupinay T, et al. (November 2013). "Discovery of naturally occurring transmissible chronic hepatitis B virus infection among *Macaca fascicularis* from Mauritius Island." *Hepatology*, **58** (5). pp. 1610–1620.
- [47]. Kramvis A, Keë M, François G (2005). "Hepatitis B virus genotypes". *Vaccine* **23** (19): 2409–23. doi:10.1016/j.vaccine.2004.10.045. PMID 15752827.
- [48]. Magnius LO, Norder H (1995). "Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene". *Intervirology* **38** (1–2): 24–34. PMID 8666521.
- [49]. ocarmini S (2004). "Molecular virology of hepatitis B virus". *Semin. Liver Dis.* **24** (Suppl 1): 3–10. doi:10.1055/s-2004-828672. PMID 15192795.
- [50]. Hoëard CR (1986). "The biology of hepadnaviruses". *J. Gen. Virol.* **67** (7): 1215–35. doi:10.1099/0022-1317-67-7-1215. PMID 3014045.
- [51] Guo GH, Tan DM, Zhu PA, Liu F (February 2009). "Hepatitis B Virus X protein promotes proliferation and upregulates TGF-beta1 and CTGF in human hepatic stellate cell line, LX-2". *Hbpd Int* **8** (1): 59–64. PMID 19208517.
- [52] Benhenda S, Ducroux A, Rivière L, Sobhian B, Èard MD, Dion S, Hantz O, Protzer U, Michel ML, Benkirane M, Semmes OJ, Buendia MA, Neuveut C (2013). "Methyltransferase PRMT1 is a binding partner of HBx and a negative regulator of hepatitis B virus transcription". *Journal of Virology* **87** (8): 4360–71. doi:10.1128/JVI.02574- [53] Semundjet Infektive johnatan Cohen
- [54] KhoruooMSÈan NA, Javid G et AlNengJ Med1997-337881
- [55] DnaMBar-Meir S Jeëab SHibolet S. Thyfoid hepatitis ëith imunoglobulins and complement deposits in bil canaliculi Arch int med 1982 142`48-9
- [56] Funk, M.L., Rosenberg, D.M., and Lok, A.S.F. Èorld-ëide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. J Viral Hepat. 2002; 9: 5261 CrossRef | PubMed | Scopus (207)
- [57] Fattovich, G., Bortolotti, F., and Donato, F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol. 2008; 48: 335352 PubMed | Scopus (259)
- [58] Saldanha, J., Gerlich, È., Lelie, N., Daëson, P., Heermann, K., and Heath, A. An international collaborative study to establish a Èorld Health Organization international

standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis*. 2001; 80: 6371 CrossRef | Scopus (145)

[59] Bedossa, P., Dargere, D., and Paradis, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 14491457 CrossRef | PubMed | Scopus (0)

[60] Myers, R.P., Tainturier, M.H., Ratziu, V., Piton, A., Thibault, V., Imbert-Bismut, F. et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003; 39: 222230
PubMed | Scopus (206)

[61] Poynard, T., Morra, R., Halfon, P., Castera, L., Ratziu, V., Imbert-Bismut, F. et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007; 7: 40 CrossRef | PubMed | Scopus (123)

[62] Marcellin, P., Ziol, M., Bedossa, P., Douvin, C., Poupon, R., De, L.V. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009; 29: 242247 CrossRef | PubMed | Scopus (155)

[63] Castera, L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 300314 CrossRef | PubMed | Scopus (61)

[64] Castera, L., Bernard, P.H., Le, B.B., Foucher, J., Trimoulet, P., Merrouche, E. et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 455465
CrossRef | PubMed | Scopus (13)

[65] Fraquelli, M. and Branchi, F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis*. 2011; 43: S25S31 Scopus (2)

[66] Cardoso, A.C., Carvalho-Filho, R.J., and Marcellin, P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011; 60: 759764 CrossRef | Scopus (10)

[67] Cardoso, A.C., Carvalho-Filho, R.J., Stern, C., Dipumpo, A., Giuily, N., Ripault, M.P. et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012; 32: 612621
CrossRef | PubMed | Scopus (12)

[68] Arena, U., Vizzutti, F., Corti, G., Ambu, S., Stasi, C., Bresci, S. et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008; 47: 380384 CrossRef | PubMed | Scopus (244)

- [69] Tsochatzis, E.A., Gurusamy, K.S., Ntaoula, S., Cholongitas, E., Davidson, B.R., and Burroughs, A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011; 54: 650659 PubMed | Scopus (59)
- [70] Liaë, Y.F., Sung, J.J., Choë, È.C., Farrell, G., Lee, C.Z., Yuen, H. et al. Lamivudine for patients ëith chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 15211531 CrossRef | PubMed | Scopus (1051)
- [71] Brechot, C., Hadchouel, M., Scotto, J., Fonck, M., Potet, F., Vyas, G.N. et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients ëith hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78: 39063910 CrossRef | PubMed | Scopus (68)
- [72] Brechot, C., Thiers, V., Kremsdorf, D., Nalpas, B., Pol, S., and Paterlini-Brechot, P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects ëithout hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely occult? *Hepatology.* 2001; 34: 194203 CrossRef | PubMed | Scopus (353)
- [73] Brechot, C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and neë paradigms. *Gastroenterology.* 2004; 127: S56S61 PubMed | Scopus (188)
- [74] Bonilla, G.R. and Roberts, L.R. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005; 42: 760777 Scopus (48)
- [75] Pollicino, T., Saitta, C., and Raimondo, G. Hepatocellular carcinoma: the point of vieë of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis.* 2011; 32: 11221132 CrossRef | PubMed | Scopus (14)
- [76] Shim, J.H., Lee, H.C., Kim, K.M., Lim, Y.S., Chung, Y.H., Lee, Y.S. et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients ëith hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 52: 176182 PubMed | Scopus (68)
- [77] Liaë, Y.F., Sheen, I.S., Lee, C.M., Akarca, U.S., Papatheodoridis, G.V., Suet-Hing, È.F. et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients ëith decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011; 53: 6272 CrossRef | PubMed | Scopus (78)
- [78] Liaë, Y.F., Raptopoulou-Gigi, M., Cheinquer, H., Sarin, S.K., Tanëandee, T., Leung, N. et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients ëith hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology.* 2011; 54: 91100 CrossRef | PubMed | Scopus (51)

- [79] Lau, G.K., Piratvisuth, T., Luo, K.X., Marcellin, P., Thongsäät, S., Cooksley, G. et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005; 352: 26822695
CrossRef | PubMed | Scopus (754)
- [80] Janssen, H.L., van, Z.M., Senturk, H., Zeuzem, S., Akarca, U.S., Cakaloglu, Y. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365: 123129
Abstract | Full Text | Full Text PDF | PubMed | Scopus (575)
- [81] Lai, C.L., Chien, R.N., Leung, N.É., Chang, T.T., Guan, R., Tai, D.I. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 6168
CrossRef | PubMed | Scopus (1492)
- [82] Dienstag, J.L., Schiff, E.R., Éright, T.L., Perrillo, R.P., Hann, H.É., Goodman, Z. et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999; 341: 12561263
CrossRef | PubMed | Scopus (1115)
- [83] Chang, T.T., Gish, R.G., de Man, R., Gadano, A., Sollano, J., Chao, Y.C. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354: 10011010
CrossRef | PubMed | Scopus (719)
- [84] Lai, C.L., Gane, E., Liaë, Y.F., Hsu, C.É., Thongsäät, S., Éang, Y. et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007; 357: 25762588
CrossRef | PubMed | Scopus (388)
- [85] Marcellin, P., Chang, T.T., Lim, S.G., Tong, M.J., Sievert, É., Shiffman, M.L. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003; 348: 808816
CrossRef | PubMed | Scopus (944)
- [70] Marcellin, P., Heathcote, E.J., Buti, M., Gane, E., de Man, R.A., Krastev, Z. et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008; 359: 24422455
CrossRef | PubMed | Scopus (379)
- [86] Liaë, Y.F., Jia, J.D., Chan, H.L., Han, K.H., Tanëandee, T., Chuang, É.L. et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology.* 2011; 54: 15911599
CrossRef | PubMed | Scopus (30)

[87] Van Zonneveld, M., Honkoop, P., Hansen, B.E., Niesters, H.G., Murad, S.D., de Man, R.A. et al.

Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B.

Hepatology. 2004; 39: 804810

CrossRef | PubMed | Scopus (180)

Liaë, Y.-F., Leung, N.É.Y., Chang, T.-T., Guan, R., Tai, D.-I., Ng, K.-Y. Et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2000; 119: 172180 PubMed

[89] <https://radiopaedia.org/articles/metavir-score-1>

Efficacy of Peg interferon alfa-2a in patients with HBeAg- positive in Chronic Hepatitis B Patients in Kosova

90 Arben VISHAJ, Sali Ahmeti, Hamdi Ramadani¹, B Halili, Lindita Ajazaj –Berisha, E. , Xhevat Jakupi

Albanian Journal of Medical and Health Sciences Nr 4/16 ISBN-9 770255679009

91. Viral Load as a predictor during and after peg interferon 2 alfa therapy in chronic hepatitis B

Arben Vishaj, Tritan Kalo, Sali Ahmeti, Barije Halili

Medical Journal, Journal of the Institute for Research and Development University Clinical Center Sarajevo

Nr4 2015-ISSN15125866

92 Manifestime lekurore gjatë trajtimit të hepatitis B me peg-interferon 2-alfa në Kosovë

Arben Vishaj¹, Tritan Kalo³, Salih Ahmeti¹, Bahrie Halili

Acta Dermatologica Albanica ISSN-1409-8946

93 **Infection control in Kosova** September 2006 [Journal of Hospital Infection](#) 63(4):361-4

[10.1016/j.jhin.2006.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.03.016) Source [PubMed](#)

L.Raka, D Zoutmand, Gj.Mulliqi, I Dedushaj, A Raka, M. Bajrami. S. Krasniqi, **A.Vishaj**

94. Prevalence of Nosocomial Infections in High-Risk Units in the University Clinical Center of Kosova

• May 2006 [Infection Control and Hospital Epidemiology](#) 27(4):421-3

[10.1086/503387](https://doi.org/10.1086/503387) Source [PubMed](#)

L. Raka, D Zoutmand, Gj.Mulliqi, S.Krasniqi, I, Dedushaj, N.Raka, S.Ahmeti, M.Shala, **A.Vishaj**

95. Dynamic of viral load during and after peginterferon alfa-2a therapy in chronic hepatitis B patients in Kosova

Arben VISHAJ, Salih Ahmeti, Hamdi Ramadani, Barie Halili, Lindita Ajazaj –Berisha, Emine Qehaja-Buç

Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM 2014), which is being held in Prague, Czech Republic, September 18 - 20, 2014.

96. TREATMENT AND FOLLOW UP OF CHRONIC HEPATITIS B IN KOSOVA IN PERIOD 2010-2011

Arben Vishaji, Salih Ahmeti, Hamdi Ramadani, Lindita Ajazaj –Berisha, Emine Qehaja-Bucaj

3rd Southeast Conference of Chemotherapy and infection 8-11 November Dubrovnik Croatia
8-11 November 2012\

Arben VISHAJ Sali Ahmeti, Hamdi Ramadani, Lindita Ajazaj-Berisha, Barie Halili

97. Prevalence of hepatitis C Genotype Among Chronic hepatitis C Patient in Kosova

The 5th Euroasia Congress of infectious Disease May 2013 Tirana Albani

Arben VISHAJ Sali Ahmeti, Hamdi Ramadani, Lindita Ajazaj-Berisha, Barie Halili

98. The Non-invasive Determination of Liver Fibrosis Level in Chronic Hepatitis B

Infection December **A. Vishaj**, S. Ahmeti, H. Ramadani, L. Ajazaj

2011 Conference: The 2nd Conference of the Kosova Infectologist Association At: Prishtina, Kosovo

99. Eksperienca jonë në aplikimin e biopsisë së caktit të mëlçisë nën percjellje ultrasonografike **A. Vishaj**, S. Ahmeti.

Menaxhimi i hepatiteve virale: protokollat bashkekohore të diagnozes dhe mjekimi 19 Nentor 2016 Tiranë

100 **Our Experiences in the Treatment of Viral Hepatitis with Pegasys** December 2011-

Conference: The 2nd Conference of the Kosova Infectologist Association At: Prishtina, Kosovo

I. Ajazaj, S. Ahmeti, E. Qehaja, **A. Vishaj**, V. Krasniqi, B. Halili, E. Shporta, N. Hasani, F. Totaj.

101. Fulminant Viral Hepatitis December 2010 Conference: The 1st Professional Conference of Kosova Association of Infectologists on Viral Hepatitis At: Prishtina, Kosovo

L. Ajazaj, S. Ahmeti, **A. Vishaj**, B. Halili

102 Ultrasonographic Findings of Liver and Lymph Nodes, and Biochemical Parameters in Children with Acute Viral Hepatitis B June 2008 Conference: 1st International Symposium of Kosovo Infectologists At: Prishtina, Kosovo

H. Ramadani, A. Zogaj, **A. Vishaj**, M. Mehmeti, Nj. Geca, S. Ahmeti

103-Fulminant Hepatitis in Kosova: 2000 – 2007 June 2008 Conference: The 1st International Symposium of Kosova Infectologists At: Prishtina, Kosovo

B.Halili.H.Ramadani, L.Ajazaj. **A.Vishaj**. E Qehaja. V. krasniqi. G. Morina.A.Ponusheci.V.Berisha,S.Ahmeti