



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B TANILI
HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YUSUF EMRE ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖMER FEHMİ TABAK

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B TANILI
HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YUSUF EMRE ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖMER FEHMİ TABAK

İSTANBUL-2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince her konuda bilgi ve tecrübesinden yararlandığımız, Anabilim Dalı başkanımız, çok değerli tez hocam Prof. Dr. Ömer Fehmi Tabak'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca bizlere büyük katkı sağlayan, çok değerli sayın hocalarım Prof. Dr Neşe Saltoğlu, Prof. Dr. Gökhan Aygün, Prof. Dr. Recep Öztürk, Prof. Dr. Reşat Özaras, Doç. Dr. Bilgöl Mete, Doç. Dr. İlker İnanç Balkan, Doç. Dr. Mücahit Yemişen ve Uzm. Dr. Rıtvan Kara Ali'ye,

Asistanlık yıllarımı özlemle anmamı sağlayacak, hastanede ve hastane dışında çok güzel zamanlar geçirdiğimiz arkadaşlarım Dr. Furkan Kurt, Uz. Dr. Sibel Yıldız Kaya, Uz. Dr. Serkan Sürme'ye ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber nöbet tutmaktan oldukça keyif aldığım Hem. Hacer Tekin hanıma,

Kocaman bir aile olmamızda her birisinin büyük katkıları olan çok sevgili hemşire, sekreter, biyolog, laborant ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Tanıştığım ilk günden itibaren kendimi şanslı hissettiğim, hayatıma anlam katan, en büyük destekçim sevgili eşim Meryem'e,

Aramıza yeni katılan hayatımızı güzelleştiren minik kızım Azra'ya,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Yusuf Emre Özdemir

İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.2 BULAŞ YOLLARI.....	5
2.3 VİROLOJİ.....	6
2.3.1 Virüs - Genom Yapısı	6
2.3.2 Virüsün Replikasyonu	9
2.3.3 Virüsün Subtip ve Genotipleri	10
2.4 KLİNİK SEYİR.....	11
2.4.1 HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu	12
2.4.2 HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B.....	13
2.4.3 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu	13
2.4.5 HBsAg Negatif Faz.....	14
2.5 TANI.....	15
2.5.1 Serolojik Testler.....	15
2.5.2 HBV DNA	16
2.5.3 Karaciğer Biyopsisi.....	17
2.6 TEDAVİ.....	18

2.6.1 Tedavi Başlama ve Kesme Kriterleri.....	18
2.6.2 Tedavi Seçenekleri.....	19
2.6.3 Tedavi Yanıt Kriterleri.....	22
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	24
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR.....	68



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik evreleri (9)	15
Tablo 2. Antiviral ajanların özellikleri (69).....	22
Tablo 3. Hastaların demografik ve başlangıç verileri	29
Tablo 4. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi HAI ve fibroz skorları .	34
Tablo 5. Tedavi seçeneklerine göre virolojik yanıt oranları.....	35
Tablo 6. Tam virolojik yanıtta parametrelerin analizi.....	36
Tablo 7. Tam virolojik yanıtta tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi.....	37
Tablo 8. Tedavi seçeneklerine göre HBV DNA negatifleşme süreleri	38
Tablo 9. Antiviral ajanların değiştirilme nedenleri	39
Tablo 10. Antiviral ajan değişimine sebep olan yan etki/komorbiditeler	41
Tablo 11. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası APRI, FIB-4 skor değişimi	43
Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası APRI, FIB-4 skorlarının karşılaştırılması	44
Tablo 13. Tedavi kesimi sonrası relaps oranlarının ilaçlara göre dağılımı	48
Tablo 14. Antiviral ajanlara göre HSK ve mortalite oranları	49

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Dünyada coğrafik bölgelere göre HBsAg prevalansının ve enfekte kişi sayısının dağılımı.....	4
Şekil 2. Elektron mikroskopunda sırasıyla “Dane partikülü ”, “Filamentöz partikül ” ve “Sferik partikül ” görüntüsü (14)	6
Şekil 3. Hepatit B virüs yapısı (28).....	7
Şekil 4. Hepatit B Virüsü genom yapısı (35).....	9
Şekil 5. Dünyada coğrafik bölgelere göre Hepatit B virüsünün genotip ve subgenotip dağılımı.....	11
Şekil 6. Yıllara göre hasta dağılımı.....	32
Şekil 7. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası HAI skorları	33
Şekil 8. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası fibroz skorları.....	34
Şekil 9. Antiviral ajanlardaki direnç oranları.....	40
Şekil 10. Yıllara göre lamivudin direnç oranı.....	40
Şekil 11. Antiviral ilaçların kreatinin değerlerine etkisi	42
Şekil 12. Antiviral ajanlarda virolojik kaçış oranları	43
Şekil 13. Karaciğer sirozu tanısını koymadaki APRI ve FIB-4 sınır değerlerinin belirlendiği ROC eğrisi.....	44
Şekil 14. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F2 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği	45
Şekil 15. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F3 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği	46
Şekil 16. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F4 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği	46

KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)

ADV: Adefovir

AFP: Alfa-feta protein

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti HBc: HBcAg'ye karşı antikor

Anti HBe: HBeAg'ye karşı antikor

Anti HBs: HBsAg'ye karşı antikor

Anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver)

APRI: AST-Trombosit oran indeksi (AST to Platelet Ratio Index)

AST: Aspartat aminotransferaz

cccDNA: Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA

CD8 T: Sitotoksik T hücreleri (Cluster of Differentiation 8+ T)

DNA: Deoksi-ribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAA: Eğri altında kalan alan

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (The European Association for Study of the Liver)

EMG: Elektromiyografi

ETV: Entekavir

FIB-4: Fibroz-4 (fibrosis 4)

GFR: Glomerüler filtrat oranı

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatit B çekirdek (kor) antijenini

HBcrAg: Hepatit B çekirdek ilişkili antijeni

HBeAg: Hepatit B zarf (e) antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HBx: X proteini

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

HSK: Hepatosellüler karsinom

IFN α : Interferon alfa

IQR: Çeyrekler arası aralık (inter quartil range)

JSH: Japonya Hepatoloji Derneği (Japan Society of Hepatology)

KHB: Kronik Hepatit B

LAM: Lamivudin

L-HBsAg: Büyük Hepatit B yüzey antijeni

M-HBsAg: Orta Hepatit B yüzey antijeni

OP: Osteoporoz

ORF: Açık Okuma Bölgesi (Open Reading Frame)

Peg IFN α : Pegile IFN α

pgRNA: Pregonomik RNA

PLT: Trombosit sayısı

PT: Protrombin zamanı

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

rcDNA: Gevşek sirküler DNA

RNA: Ribo nükleik asit

ROC: Alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic)

S-HBsAg: Küçük Hepatit B yüzey antijeni

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket (Statistical Package for Social Sciences)

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

T.Bil: Total bilirubin

TAF: Tenofovir afeenamid

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

µL: Mikrolitre

ÖZET

Amaç: HBeAg negatif kronik hepatit B tanılı hastaların tedavi amaçlı kullandıkları antiviral ajanların; uzun dönem takiplerindeki etkinliği, tedavi başarısı, direnç gelişimi, yan etki profili gibi farklı değişkenlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Retrospektif ve tek merkezli olan çalışmaya HBeAg negatif kronik hepatit B tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğimizde en az 3 yıl boyunca takip edilen hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 200 hasta dahil edildi. Hastaların 127'si (%63,5) erkek olup yaş ortalaması $44,40 \pm 12,60$ 'tı. Hastaların ortalama takip süresi $74,2 \pm 26,9$ aydı. Oral antiviral ajanların, tam virolojik yanıt oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,290$). Hastaların antiviral tedavi öncesi dönemdeki APRI ve FIB-4 skorlarının karaciğer sirozu tanısını koymadaki tanısal keskinliğini gösteren ROC eğrisi altında kalan alan değerleri sırasıyla 0,753 ile 0,858 olarak hesaplandı. FIB-4 skorunun siroz tanısının konulmasında duyarlılığı %78, özgüllüğü %86 idi. Antiviral tedavi sonrasında ise APRI skorunda $0,676 \pm 1,113$ ($p<0,001$), FIB-4 skorunda $0,51 \pm 0,75$ ($p<0,001$) puanlık düşüş saptandı.

Antiviral tedavisi kesilen 49 hastanın 32'sinde (%65,3) virolojik relaps, 26'sında (%53) biyokimyasal relaps tespit edildi. Antiviral tedavisi kesilen hastalarda kullanılan ilaçlar ile virolojik ($p=0,18$) ve biokimyasal ($p=0,07$) relaps oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Takipleri sırasında 6 (%3) hastada HBsAg seroklirensi, 6 hastanın 3'ünde (%1,5) ayrıca anti-HBs serokonversiyonu gelişti. Hastaların uzun dönem takiplerinde ise 5 (%2,5) kişide hepatosellüler kanser tanısı konulmuş olup 4 (%2) kişide ölüm izlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, FIB-4 skorunun siroz tanısının konulmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca, HBeAg negatif kronik hepatit B tanılı hasta grubunda tedavi sonlanımının hasta sağaltımında etkili bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: HBeAg negatif, kronik hepatit B, FIB-4, siroz.

SUMMARY

Background and Aim: We aimed to evaluate the effectiveness, treatment success, development of resistance and side effect of antiviral agents used in patients diagnosed with HBeAg negative chronic hepatitis B during long-term follow-up.

Methods: Patients who were followed by the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology for at least 3 years with the diagnosis of HBeAg negative Chronic Hepatitis B were included in this retrospective and single-center study.

Results: A total of 200 patients with a mean age of 44 ± 12 and 64% male were evaluated. Mean duration of treatment was $74,2\pm 26,9$ month. When the complete virological response rates of oral antiviral agents were evaluated, there was no statistically significant difference ($p = 0.290$). The area under receiver-operating characteristic curves (AUROC) for detecting cirrhosis before the antiviral treatment were: FIB-4=0,858 and APRI=0,753. . The sensitivity and specificity of FIB-4 for diagnosis of cirrhosis were 78% and 86% respectively. APRI and FIB-4 scores after treatment decreased $0,676\pm 1,113$ ($p<0,001$) and $0,51\pm 0,75$ points ($p<0,001$) compared on baseline.

Among 49 patients whose antiviral treatment was discontinued, virological relapse in 32 (65.3%) and biochemical relapses in 26 (53%) were detected. The preference of antiviral agents was not associated with virological ($p = 0.18$) or biochemical ($p = 0.07$) relapse rates. During follow-up, HBsAg seroclearance developed in 6 (3%) patients and anti-HBs seroconversion developed 3 (1.5%) of these 6 patients. Hepatocellular cancer was observed in 5 (2.5%) people, and mortality rate was in 2% ($n=4$).

Conclusions: In this study, it was determined that the FIB-4 score had high sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis. In addition, it was concluded that the treatment cessation in HBeAg negative chronic hepatitis B patients may be an effective method.

Keywords: HBeAg negative, chronic hepatitis B, FIB-4, cirrhosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan zarflı, çift zincirli bir DNA virüsüdür (1). HBV'nin doğrudan sitopatik etkisi bulunmamakla birlikte karaciğer hasarı genellikle aktif viral replikasyona karşı gelişen konağın immun yanıtı sonucu oluşur (2,3).

HBV; kan yoluyla, cinsel yol, horizontal ve vertikal yollarla bulaşabilmektedir (4). Virüs ile temas eden kişilerde akut veya kronik hepatit tablosu meydana gelmektedir. Bu kişilerde asemptomatik enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı veya ciddi fulminan yetersizlik gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (5).

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, 240-250 milyon civarı insanın da kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (6,7). Kronik HBV enfeksiyonu altı aydan uzun süren HBV yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği olarak tanımlanmaktadır (8). Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; HBV e antijeni (HBeAg), HBV deoksiribonükleik asit (DNA) ve alanin aminotransferaz (ALT) testlerinin durumuna göre beş faza ayrılmaktadır. 2017 "Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)" kılavuzunda kronikleşmenin iki temel özelliği olan "enfeksiyon" ve "hepatit" terimlerinin tanımlamaları esas alınarak, beş faz yeniden isimlendirilmiştir (9):

1. HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu,
2. HBeAg pozitif kronik hepatit B,
3. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu,
4. HBeAg negatif kronik hepatit B
5. HBsAg negatif faz.

Ancak bu yeni isimlendirmeye rağmen, HBV replikasyon göstergeleri ve hastalık aktivite göstergelerinin anlık değerlendirilmesi; kişilerin birçoğunda hastalık fazının değerlendirilmesine olanak sağlayamadığı için HBeAg, HBV DNA ve ALT testlerinin uzun dönemli seri olarak takip edilmesi gerekmektedir (9).

HBeAg negatif kronik hepatit B hastalığı; genellikle serum HBeAg yokluğu, HBV e antikor (anti HBe) varlığı, sürekli veya dalgalanan şekilde yüksek HBV DNA ve ALT seviyeleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde ise nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg ekspresyonunu bozan ya da ortadan kaldıran, prekor veya bazal kor promoter bölgesinde mutasyon izlenen HBV varyantları mevcuttur. Bu fazda spontan hastalık remisyon oranı ise düşüktür (9,10).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin temel amacı; hastalık progresyonunu ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimini engelleyerek yaşam kalitesini iyileştirmek ve beklenen yaşam süresini uzatmaktır. İkincil olarak da antiviral tedavilerin kullanılmasıyla anneden bebeğe vertikal yolla bulaşın ortadan kalkması ve hepatit B reaktivasyonun engellenmesi amaçlanmaktadır (9).

Hepatit B'nin tedavisinde temel olarak iki ana ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar interferon alfa ve nükleozid/nükleotid analoglarıdır. Günümüzde interferon bazlı tedavi rejimlerinin kullanımı uygun şartların sağlandığı sınırlı hasta popülasyonunda önerilirken, hastaların oldukça önemli bir kısmında yüksek direnç bariyerine sahip olan nükleozid/nükleotid analoglarının (tenofovir disoproksil fumarat, entekavir, tenofovir alafenamid) kullanımı önerilmektedir (9).

Bu tez çalışmasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından en az 3 yıl boyunca takip edilen "HBeAg negatif kronik hepatit B" tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi amaçlı kullandıkları farklı tedavi ajanlarının; uzun dönem takiplerindeki etkinliği, tedavi başarısı, antiviral ajanlara direnç gelişimi, yan etki profili gibi farklı değişkenlerin karşılaştırılması ve hastaların uzun dönem takiplerinin değerlendirilerek siroz, HSK gibi komplikasyonların gelişme oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

HBV karaciğerde akut ve kronik enfeksiyona neden olan bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde yaklaşık 250 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu bulunmaktadır (6). Kronik hepatit gelişen hastaların %15-40'ında ise karaciğer sirozu, karaciğer yetersizliği ve HSK gelişmektedir (11,12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 verilerine göre viral hepatit nedeniyle hayatını kaybeden 1 milyon 340 bin kişinin % 66'sında ölüm nedeninin kronik hepatit B ve komplikasyonlarına bağlı olduğu tespit edilmiştir (13).

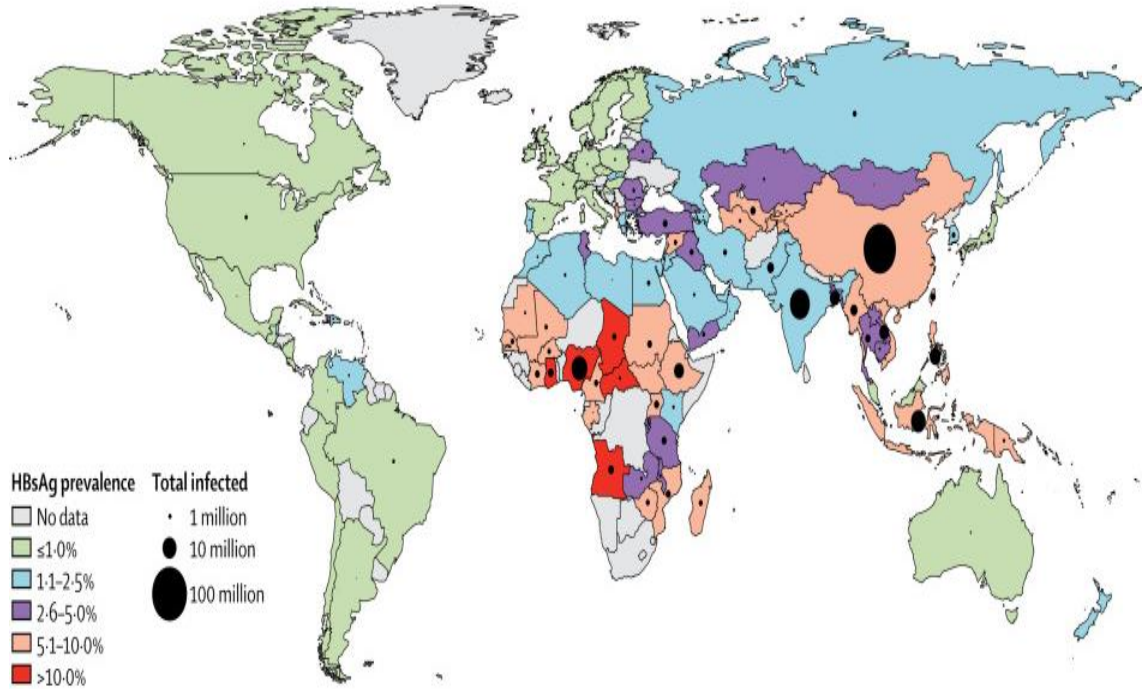
Akut hepatit B genellikle akut inflamasyon ve hepatosellüler nekrozla giden kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak hastaların %0.5-1'inde ise fulminan hepatit ve ölüme yol açabilmektedir (5). Kronik hepatit ise asemptomatik taşıyıcılık durumundan, siroz ve HSK'ya kadar uzanan ciddi kronik karaciğer hastalıklarına sebep olabilmektedir. Hastalığın kronik faza geçmesindeki en önemli faktör virüs ile temas sırasındaki hastanın yaşıdır. Hepatit B virüsüyle perinatal dönemde enfekte olan birisinde akut hepatitin kronikleşme oranı %90 iken, 1-7 yaş arasında bu oran %20-50, 7 yaşından sonra da bu oran % 5'in altına düşmektedir (6).

Epidemik sarılık terimi ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmıştır. Tarih boyunca sarılık salgınları devam etmiş, özellikle 19. ve 20. yüzyıllardaki savaşlarda salgınlar daha sık görülmüştür. 1965 yılında, Blumberg ve Alter'in Avustralya kökenli lösemili bir hastanın serumunda HBV yüzey antijenini bulup "Avustralya antijeni" (sonrasında HBsAg olarak isimlendirilmiştir) olarak adlandırmalarıyla hepatit B virüsünün kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olduğu ortaya çıkmıştır. Uzun zaman önce tanımlanan HBsAg; günümüzde de hastalığın tanısında kullanılan en basit ve en uygun tarama testi olarak yerini korumakta, ayrıca hepatit B aşılarında da immunojen olarak kullanılmaktadır (14).

Aşılama; akut veya kronik HBV enfeksiyonundan korunmanın en etkin yoludur. Hepatit B'ye karşı aşılama bildirişi ilk olarak 1971 yılında Saul Krugman tarafından yapılmıştır. Dünya genelinde ise 1980 yılında plazma kökenli aşı ilk defa kullanıma sunulmuş, 1986 yılından itibaren ise rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (14). Ülkemizde de 1998 yılından itibaren hepatit B aşılması, rutin çocuk aşılama programına dahil edilmiştir.

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

HBsAg prevalansı dünya genelinde coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekle beraber ortalama %3,6'dır. Kronik hepatit B (KHB) prevalansının %0-2 aralığında olduğu bölgeler düşük prevalanslı, %2-8 arasındaki bölgeler orta prevalanslı, %8 ve üzerindeki bölgeler yüksek prevalanslı olarak sınıflandırılmıştır. Düşük ve orta endemik bölgelerde cinsel temasla bulaş ön plandayken, yüksek endemik bölgelerde vertikal bulaş daha sık izlenmektedir (6,7). Dünyadaki HBsAg pozitifliği prevalansı Şekil 1'de gösterilmiştir (15).



Şekil 1. Dünyada coğrafik bölgelere göre HBsAg prevalansının ve enfekte kişi sayısının dağılımı

Türkiye HBsAg pozitifliği açısından orta endemik bölgede bulunmakta ve yapılan birçok çalışmada farklı değerler elde edilmekle beraber HBsAg pozitiflik oranı %3-5 arasında kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg prevalansının batıdan doğuya doğru giderek arttığı, en yüksek oranların da Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Hepatit B aşısının rutin kullanıma girmesiyle birlikte çocuk popülasyondaki HBsAg seropozitiflik oranlarında da belirgin düşüş izlenmiştir (16).

2.2 BULAŞ YOLLARI

HBV genel olarak, enfekte kan ve tükürük, menstrüel, vajinal ve seminal sıvılar gibi vücut sıvılarıyla perkütan veya mukozal maruziyet yoluyla yayılır (17). HBV'nin bulaş yolları coğrafik bölgelere göre belirgin değişkenlik göstermektedir. Yüksek endemik bölgelerde ana bulaş yolu, vertikal geçişle anneden bebeğe bulaş şeklinde olmaktadır; orta endemik bölgelerde özellikle erken çocukluk döneminde horizontal geçişle, düşük endemik bölgelerde ise korunmasız cinsel ilişki ve intravenöz ilaç kullanımı ile meydana gelmektedir (18-20).

Vertikal Bulaş: Yüksek endemik bölgelerdeki bulaşın başlıca sebebidir. HBsAg pozitif bir anneden vertikal yolla bulaş; en sık doğum sırasında olmaktadır, doğum öncesi ya da doğum sonrası dönemde de geçiş meydana gelebilmektedir. Uygun tedavinin verilmediği durumlarda bebeğin enfekte olma oranı ise yaklaşık %90 civarındadır (21). Anne sütünde HBV DNA saptanmakla birlikte, özellikle uygun profilaksi alan bebeklerde emzirme yoluyla hepatit B bulaşma ihtimali olası görülmemiş, yapılan çalışmalarda da bebeğe virüs geçişi saptanmamıştır (22,23). Enfekte sperm ile fetüse virüs bulaşı da gözlenmemiştir (24,25).

Cinsel Yolla Bulaş: Özellikle düşük endemik bölgelerdeki bulaşın başlıca sebebidir. Homoseksüel birliktelik, çok partnerli ilişkili, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bulaş riskini arttıran önemli faktörlerdir (26).

Parenteral/Perkütanöz Bulaş: Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, akapunktur, dövme, vücut pirsingi gibi işlemlerde ayrıca terapötik enjeksiyon veya sağlık bakımı ilişkili prosedürlerde kullanılan enfekte kanla kontamine olmuş ekipmanların kullanımıyla bulaş görülebilmektedir (26).

Horizontal Bulaş: Enfekte kişilerle cinsel olmayan uzun süreli yakın temas ile meydana gelen bulaş şeklidir. Bulaşın mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber enfekte kan ya da tükürüğün sağlam olmayan deriye ya da mukozaya teması ile gerçekleştiği düşünülmektedir (26). Bu duruma hepatit B virüsünün cansız nesnelere üzerinde görünür kan olmasa bile yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve en az 7 gün boyunca bulaşıcılığını korumasının neden olduğu düşünülmektedir (27).

2.3 VİROLOJİ

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinden *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alan bir DNA virüsüdür. Yuvarlak şekilli ve zarflı olan virüs 42 nanometre çapındadır. Virüs, sadece insanları ve şempanzeleri enfekte eder. Ayrıca HBV, hepatositlere tropizm gösterdiği için karaciğerde replike olarak hepatit kliniğine neden olur (1). Günümüzde, tanımlanmış A-J arasında isimlendirilen 10 farklı HBV genotipi bulunmaktadır (14).

HBV, zarflı virüs olmasına rağmen dış ortam şartlarına dayanıklıdır. Virüs enfektivitesini 30-32 °C’de en az 6 ay, -20 °C’de ise 15 yıl kadar korumaktadır. Ayrıca orta dercede ısıtılmaya, asidik ortama ve eterle muameleye de kısmen dirençlidir (1).

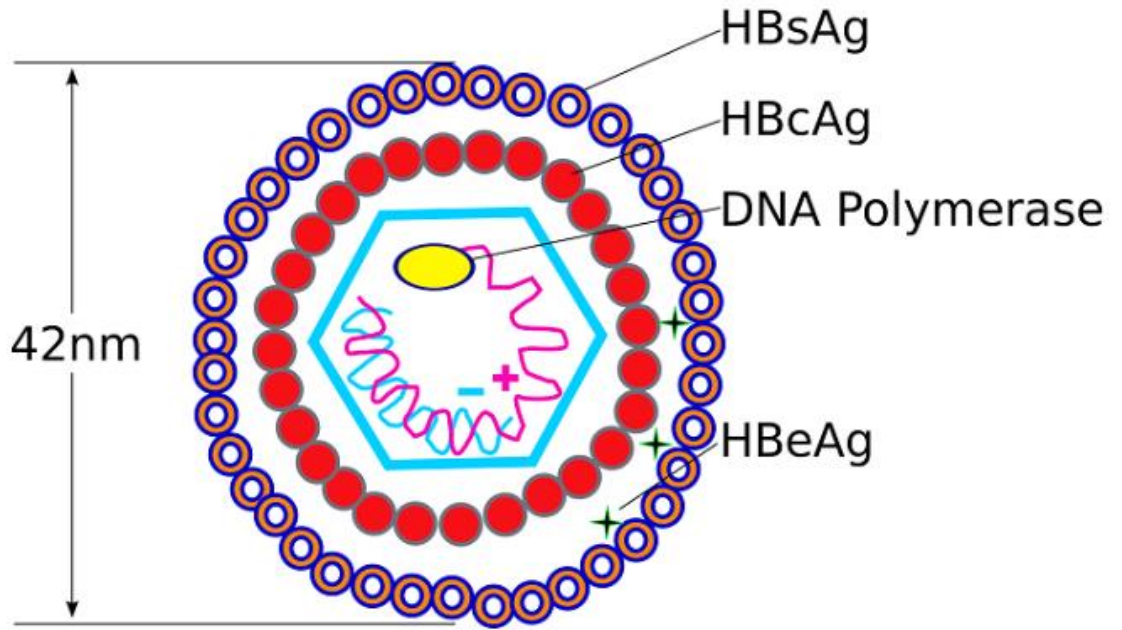
2.3.1 Virüs - Genom Yapısı

HBV ile enfekte hastaların kanlarının elektron mikroskopu ile incelemelerinde; “Dane partikülü”, “filamantöz partikül” ve “sferik partikül” adı verilen üç ayrı viral yapının olduğu gösterilmiştir (Şekil 2)(28). Dane partikülü, HBV genomu içeren tam virion yapısındaki enfektif partiküldür. Filamantöz ve küresel partiküller ise virüs genomu içermedikleri için enfektif değildirler. Her üç partikülde HBsAg'ye sahip olup immunojenik özellik gösterirler. Enfekte kişilerde fazla miktarda kana salınan sferik ve filamantöz partiküller, hastalık sırasında görülen immunkompleks sendromlarına neden olurlar. Ayrıca aşı üretiminde de bu partiküller kullanılmaktadır (1,29).



Şekil 2. Elektron mikroskopunda sırasıyla “Dane partikülü”, “Filamantöz partikül” ve “Sferik partikül” görüntüsü (14)

HBV yapısı incelendiğinde; genotiplere göre farklılık izlenmekle beraber yaklaşık 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda kısmen çift sarmallı halkasal DNA genomu bulunmaktadır. DNA genomunu çevreleyen viral kapsid 27 nanometre çapında ikozahedral simetriye sahiptir. Viral kapsid; HBV DNA polimeraz enzimini, sirküler HBV DNA'yı ve virüs çekirdek antijenini (HBcAg) kapsamaktadır. Dış kısmında ise konak hücrelerden sentezlenen lipid zarf mevcuttur. Lipid zarf üzerinde de büyük, orta, küçük olmak üzere üç ayrı formda viral yüzey antijenleri bulunur (1).



Şekil 3. Hepatit B virüs yapısı (28)

HBV genomu; 3020-3320 nükleotid uzunluğundaki negatif polariteli ipçik ile 1700-2800 nükleotid uzunluğundaki pozitif polariteli iplikçiklerden oluşur (30). İki iplikçiğin birbirlerine 5' uçlarındaki hidrojen bağlarıyla bağlanması sonucunda kısmen çift sarmallı sirküler DNA yapısı ortaya çıkar. DNA polimeraz enzimi negatif ipçiğin boşlukta kalan 5' ucuna kovalent bağlarla bağlanmıştır. Pozitif ipçiğin 5' ucunda da pregenomik RNA (pgRNA)'dan köken alan oligonükleotid RNA bulunduğu için genom yapısı gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılır (30). Viral genom, olgun viriyon içinde bulunan rcDNA formu dışında, replikasyon sırasında "kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA- covalently closed circular)" ve yeni oluşan kapsidlerin içinde polimeraz enzimi ile beraber bulunan pgRNA formu halinde bulunur (31).

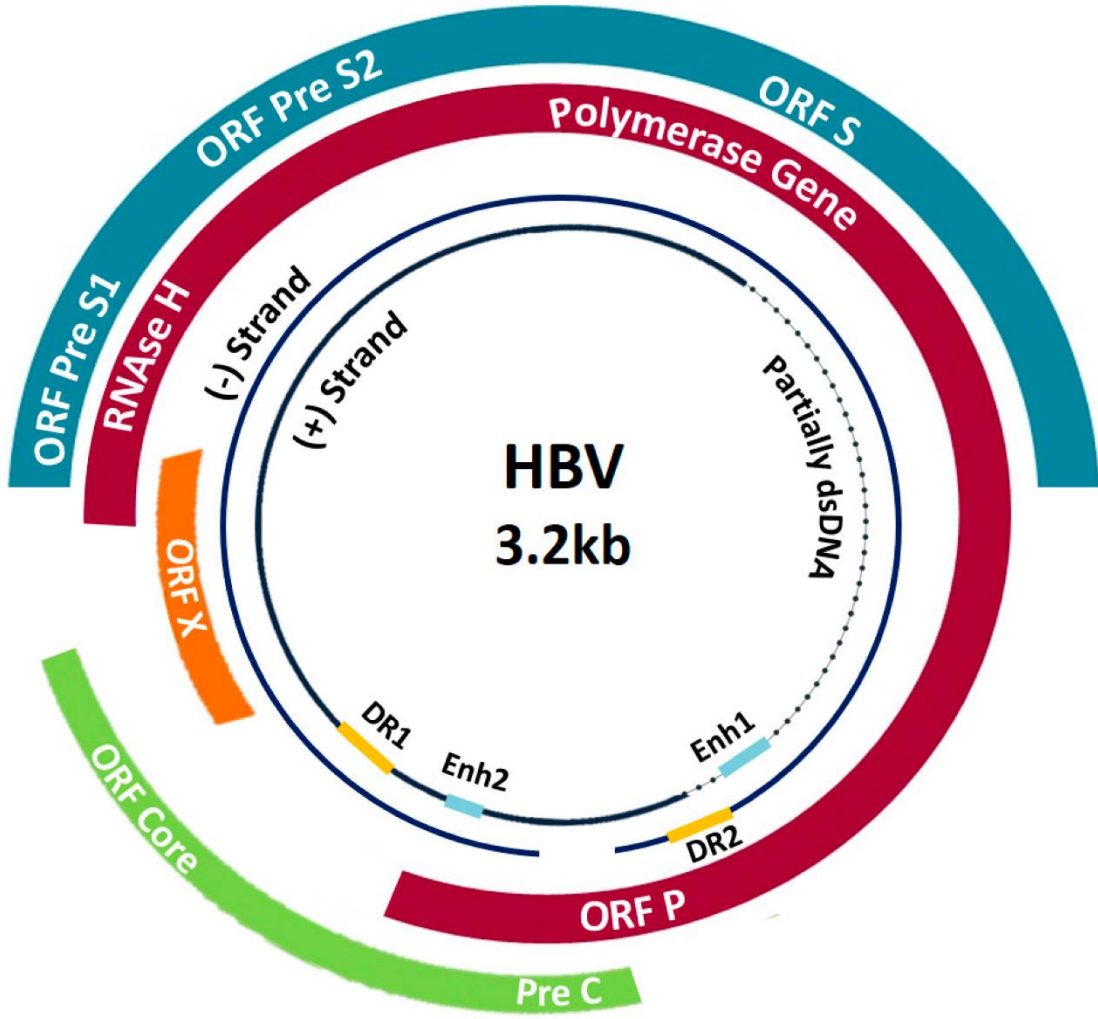
HBV genomu; viral proteinlerini sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (ORF: Open Reading Frame) olarak kullanarak viral genomun daha verimli kullanılmasını sağlamaktadır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır (1,32):

S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşmaktadır. Büyük (L-HBsAg), orta (M-HBsAg) ve küçük (S-HBsAg) yüzey proteinlerini kodlamaktadır. Dane partikülünde eşit miktarda bulunan L-HBsAg ve M-HBsAg; tüm yüzey proteinlerinin %30'unu oluştururlar. L-HBsAg'nin iç kısımdaki dizileri nükleokapsidin zarf kazanmasını sağlarken dış kısmındaki dizileri de hepatosit reseptörü görevini üstlenir. S-HBsAg ise dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteindir ve gerekenden 100 kat fazla sentezlenen bu proteinler enfekte hücrelerden salınırlar. S-HBsAg'nin "a" determinantına karşı oluşan antikorlar enfeksiyonu önlemede yeterlidir (1,33).

C Geni: Prekor ve kor bölgelerinden oluşmaktadır. Kor bölgesinden çekirdek proteini (HBcAg), prekor bölgesinden ise enfektivite proteini (HBeAg) sentezlenir. HBc antijenleri birleşerek virüsün nükleokapsid yapısını oluşturur. Bu antijenler sadece karaciğer dokusunda tespit edilebilmektedir. HBeAg'nin ise fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, virüsü konağın immun yanıtından koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca HBeAg viral replikasyonda kullanılan pgRNA'dan sentezlendiği için dolaylı yoldan aktif viral replikasyonu göstermektedir (1).

P Geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar (1).

X Geni: X proteini'ni (HBx) kodlar. Virüs replikasyonu için gerekli olan bu proteinin doğal enfeksiyondaki rolü tam olarak bilinmemektedir. HBx birçok promotör bölgeyi aktive etmekte, virüs stabilizasyonunu sağlamakta, hücre büyümesini ve apoptotik hücre ölümünü etkilemektedir. Ayrıca HSK gelişmesinden de sorumlu tutulmaktadır(1,34).



Şekil 4. Hepatit B Virüsü genom yapısı (35)

2.3.2 Virüsün Replikasyonu

HBV enfekte hücrede günde $10^{11} \cdot 10^{13}$ miktarında oldukça yüksek düzeylerde salınmakta, buna bağlı olarakta hergün vücuttaki virüslerin yarısı yeniden oluşmaktadır. Bu replikasyon, sitopatik etkiye neden olmadığı için enfekte hücrelerde belirgin bir morfoloji değişikliği oluşturmaz. Viral replikasyonun kanıtlandığı tek bölge ise hepatosit hücreleridir (36,37).

Virüsün preS proteini ile henüz tanımlanmamış olan hepatosit reseptörünün etkileşimiyle viral tutunma meydana gelir. Takibinde membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer ve pasif difüzyon ya da tübüler taşıma ile çekirdeğe taşınır. Viral polimeraz enziminin de yardımıyla rcDNA cccDNA'ya dönüştürülür. Bu yapı pgRNA için kalıp görevi gördüğünden enfeksiyonun başladığını göstermektedir.

Hepatosit içindeki cccDNA, DNA giraz ve topoizomeraz enzimlerinin etkisiyle süpersarmal bir yapı oluşturarak mini kromozom haline dönüşür. Hepatosit çekirdeğindeki bu cccDNA rezervuarı, enfeksiyonun persistan olmasındaki en önemli faktördür. CccDNA içindeki; PreC/C, PreS1, S ve X promoter bölgelerinden RNA polimeraz 2 enziminin yardımıyla 7 farklı protein sentezlenir. “Kor Promoter” bölgesi pgRNA sentezini başlattığı için viral replikasyonun merkezi olarak kabul edilir. PgrNA; transkripsiyonla viral genom sentezini sağlar ayrıca HBcAg, HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezler. pgRNA'nın enkapsidasyonunun ardından ters transkripsiyon ile viral DNA sentezi olur. Oluşan viral kapsidler, endoplazmik retikuluma giderek zarf ve HBsAg yapısını kazanır. Oluşumu tamamlanan “dane partikülü” hücre membranından tomurcuklanarak dış ortama salınır (1,31).

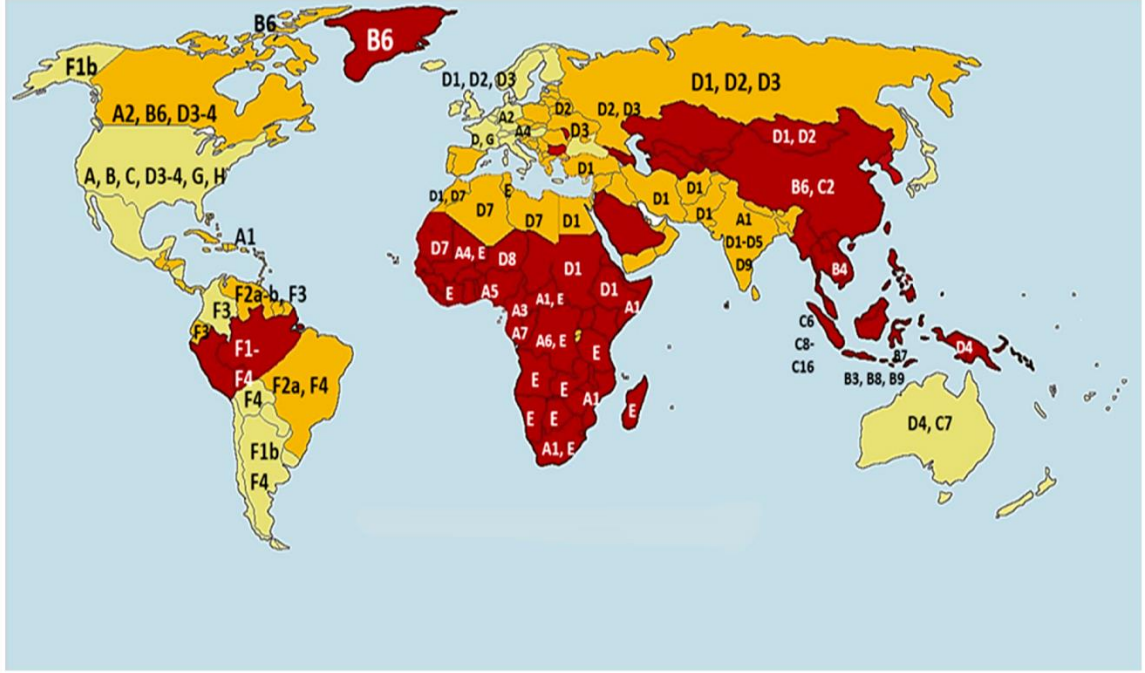
2.3.3 Virüsün Subtip ve Genotipleri

HBV'nin tüm kökenlerinde ortak olan HBsAg antijenik determinantlarının dizilim farklılıklarına göre ayrılmasıyla 9 farklı subtip tespit edilmiştir (30). HBV subtiplerinin monoklonal antikolar yardımıyla serolojik olarak ayırt edilebilmesi enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Farklı coğrafik bölgelerde, farklı subtipler baskın olmakla beraber, ülkemizde en sık “ayw” subtipi izlenmektedir (38). Tüm HBV subtiplerinde ”a” determinantı ortak ve baskın determinant olması sebebiyle, farklı subtiplerle koenfeksiyon ise oldukça nadirdir (39).

Ayrıca; virüsün tüm genom dizisinde % 8'den fazla farklılık olmasıyla genotipler, %4-8 arasında farklılık olmasıyla subgenotipler tanımlanmıştır (40). Günümüzde tanımlanan A-J arası 10 farklı HBV genotipi bulunmuştur (41). Bu genotipler coğrafik bölgelere göre belirgin farklılık göstermekle beraber; hastalığın virülans şiddeti, klinik seyiri, tedavi yanıtları gibi birçok faktörü etkilemektedir (40).

Akut hepatit B enfeksiyonu sonrası kronikleşme en sık A ve D genotipinde gözlenirken, kronik enfeksiyonu olan kişilerde siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişimi en sık C genotipinde gözlenmektedir. İnterferon alfa tedavisine en iyi yanıt A genotipinde izlenirken, en kötü yanıt da D genotipinde izlenmektedir (40). Ayrıca ülkemizde de en sık olarak saptanan D genotipine ait D1 subtipinin; erken HBeAg serokonversiyonu ve düşük viral yükü karakterize bazal kor promoter mutasyonu

ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (41). Hastalığın genotip ve subgenotiplerinin coğrafik bölgelere göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir (35).



Şekil 5. Dünyada coğrafik bölgelere göre Hepatit B virüsünün genotip ve subgenotip dağılımı

2.4 KLİNİK SEYİR

HBV enfeksiyonunun klinik bulgularının spektrumu akut ve kronik hepatit bulguları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut hepatit fazında; asemptomatik ya da anikterik hepatit gibi hafif seyirli klinik görülebilirken, ikterik hepatit ya da fulminan karaciğer yetmezliği gibi ciddi tablolar da görülebilmektedir. Kronik hepatit fazında ise klinik; çoğunlukla asemptomatik taşıyıcı durum şeklinde prezente olmakla beraber, siroz ve hepatosellüler kansere kadar değişebilen geniş bir spektrum ile karşımıza çıkabilmektedir (42).

HBsAg'nin kanda 6 aydan uzun süre saptanması, hastalığın kronik hale geldiğini göstermektedir. KHB enfeksiyonu olan kişilerin sadece küçük bir kısmında akut hepatit öyküsü bulunmaktadır. Düşük ve orta endemik bölgedeki hastalarda %30-50 arasında akut hepatit öyküsü varken, genellikle perinatal bulaş yoluyla enfekte olan yüksek endemik bölgelerdeki hastaların çoğunda böyle bir öykü bulunmamaktadır (42).

Akut Hepatit B enfeksiyonunun kronikleşmesindeki en önemli faktör, hastanın virüsle karşılaşma yaşdır. Primer enfeksiyon sonrası yenidoğan döneminde %90 oranında kronikleşme izlenirken, erişkin yaşta bu oran %5 civarındadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan bir kişide ise yaşam boyunca HBV ilişkili siroz ya da HSK gelişme oranı %15-25 arasındadır ve bu oran erkek cinsiyette önemli derecede artmıştır (43). Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immun yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer dokusunda inflamasyonun olup olmamasına göre 5 faza ayrılmıştır. Yeni isimlendirmede, kronikleşmenin iki ana özelliği olan “enfeksiyon” ve “hepatit” tanımlamaları esas alınmıştır (9).

2.4.1 HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski tanımlamada “immuntoleran dönem” olarak da adlandırılan bu evre; serumda HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve sürekli normal aralıkta ALT değerleriyle karakterizedir. Karaciğer dokusunda nekroinflamasyon ve fibroz yoktur ya da minimaldir. Ancak yüksek düzeydeki HBV DNA entegrasyonu, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir (9).

Bu evre çoğunlukla perinatal ve erken çocukluk döneminde vertikal ya da horizontal temas yoluyla enfekte olmuş kişilerde görülmektedir. Bu faz; vertikal yolla enfekte olan bebeklerde immun sistem yeterince gelişemediği ve HBsAg’ye karşı immuntolerans geliştirdiği için 30 yıldan fazla sürebilmekteyken, horizontal yol gibi diğer yollarla enfekte olan çocuklarda oldukça kısa sürebilmekte hatta tespit edilememektedir (44). Bu evrede spontan HBeAg kaybı oldukça düşüktür ve enfekte kişiler yüksek düzeylerde HBV DNA seviyesine sahip oldukları için oldukça bulaştırıcıdır (9).

Bu evredeki hastalar 3-6 ay aralıklarla ilaçsız takip edilmelidir. ALT düzeylerinde yükselme halinde takip aralığı sıklaştırılmalıdır. HBV DNA >20.000 IU/ml olup 3-6 aylık takiplerinde ALT’nin referans değerinin 2 kat üzerine çıkması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır. ALT düzeylerinin sınır değerinde ya da hafif yükselmiş olduğu özellikle de 40 yaş üzerindeki kişilerde karaciğer biyopsisi

önerilmektedir. Karaciğer biyopsisinde orta/ağır inflamasyon (A2-3) veya fibroz skoru 2 ve üzeri olması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır (45). Elastografi, APRI (AST-Trombosit oran indeksi) skoru ve FIB-4 (Fibrozis-4) skoru gibi noninvazif yöntemlerle de inflamasyon ve fibroz değerlendirilebilmektedir (46).

2.4.2 HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B

Serumda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ile sürekli ya da aralıklı yükselen ALT değerleriyle karakterizedir (44). Karaciğerde orta-ileri derecede nekroinflamasyon ve fibroz gelişim sürecinde hızlanma mevcuttur. Bu faz yetişkin dönemde enfekte olanlarda daha sık görülmektedir (9). Bu evrenin uzun sürmesi, alevlenmelerin sık ve şiddetli olması; siroz ve HSK gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Erkek cinsiyette siroz ve HSK gibi komplikasyonların daha sık görülmesi de bu durumla açıklanabilmektedir (44). Hastaların çoğunda HBeAg serokonverasyonu ve HBV DNA supresyonu sağlanarak “HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu” fazına geçiş gözlenir. Hastalığın kontrol altına alınmadığı kişilerde ise yıllar içerisinde “HBeAg negatif kronik hepatit B” fazına geçiş gözlenmektedir (9).

2.4.3 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski isimlendirmede “inaktif taşıyıcılık” olarak tanımlanan bu evre; serum anti-HBe pozitifliği, takiplerde normal düzeylerde seyreden ALT ve <2000 IU/ml HBV DNA seviyeleri ile karakterizedir. Ancak bazı kişilerde HBV DNA düzeyleri 2.000-20.000 IU/ml düzeylerinde seyredebilmektedir. Karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibroz gözlenmektedir. Serum HBsAg düzeyleri ise tipik olarak <1000 IU/ml'dir. Bu fazda siroz ya da HSK'ya progresyon ihtimali oldukça düşüktür. Hastaların yıllık %1-3'ünde ise kendiliğinden HBsAg kaybı görülmektedir (9).

İnaktif taşıyıcı olduğu düşünülen hastalar ilk yıl, 3 ay aralıklarla takip edilmeli; “inaktif taşıyıcılık” fazının doğrulanması halinde, takipler 6-12 aylık aralıklarla sürdürülmelidir. Hastanın seri takiplerinde HBV DNA >2000 IU/ml, ALT düzeyi normal değerinin 2 katının üzerinde seyretmesi halinde antiviral tedavi başlanması gerekmektedir. HBV DNA ve ALT düzeylerinin sınır aralıkta olduğu, hastalık evresinin ayırt edilemediği hastalarda kantitatif HBsAg değerinin bakılması önerilmektedir (45). Liu ve ark'nın çalışmasında, HBsAg titresinin <1000 IU/ml, HBV DNA sayısının <2000

IU/ml olması halinde, HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyon tanısının %71 sensitivite % 85 spesifite ile öngörülebileceği tespit edilmiştir (47).

2.4.4 HBeAg Negatif Kronik Hepatit B

Serum HBeAg negatifliği ile genellikle saptanabilen anti HBe pozitifliği, aralıklı ya da sürekli yüksek seyreden ALT ve HBV DNA değerleriyle karakterizedir. Bu grupta HBV DNA düzeyleri, genellikle HBeAg pozitif kişilere göre daha düşük düzeylerde saptanmaktadır. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg ekspresyonunu bozan ya da bu ekspresyonu ortadan kaldıran prekor veya bazal kor promotör bölgede mutasyona sahip HBV varyantları bulunmaktadır. Bu fazda hastalığın spontan remisyon oranı oldukça düşüktür (10).

2.4.5 HBsAg Negatif Faz

Serum HBsAg negatifliği ve anti HBe pozitifliği ile karakterizedir. Bu fazda anti HBs antikoları pozitif veya negatif olabilmektedir. Bu faz “okult HBV enfeksiyonu” olarak da bilinmektedir. Nadir vakalarda, HBsAg tespiti için kullanılan testin duyarlılığının düşük olması sebebiyle yalancı negatiflik de görülebilmektedir (44). Hastalar normal aralıkta ALT ve genellikle saptanamayan HBV DNA değerlerine sahiptir. cccDNA ise karaciğer dokusunda sıklıkla saptanabilmektedir. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybı gözlenen kişilerde, siroz ve HSK gelişme ihtimali oldukça düşüktür. Ancak siroz geliştikten sonra HBsAg kaybı gözlenen kişilerde ise HSK gelişme riski bulunmaktadır ve bu hastalar HBsAg seroklirensi geliştikten sonra da HSK gelişimi açısından takip edilmelidirler. Ayrıca immunsupresif ajan kullanımının da bu hastalarda reaktivasyona sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (10).

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonunun klinik evreleri (9)

		HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
		Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik
Hepatit					
HBsAg		Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
HBeAg		Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA		>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2000 IU/ml*	>2,000 IU/m
ALT		Normal	Yüksek	Normal	Yüksek**
Karaciğer		Yok / Hafif	Orta / Ağır	Yok	Orta / Ağır
Hasarı					
Eski		İmmün toleran	HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif
Adlandırma			KHB		KHB

*Bazı hastalarda HBV DNA değerleri 2000-20000 IU/ml arasında olabilir.

**Sürekli ya da aralıklı yükselme olabilir.

2.5 TANI

1965 yılında, HBsAg olarak tanımlanan "Avusturalya antijeninin" bulunmasıyla HBV enfeksiyonunun tanısında devrim olmuştur. Takibindeki 20 yıl boyunca HBsAg ile diğer HBV antijenleri ve antikorlarının tespitine yönelik serolojik testler geliştirilmiştir. İlerleyen yıllarda moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler, virüs DNA'sının direk tespit edilebilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde hastalığın tanısı ve evrelemesi; serolojik markırların, seri olarak takip edilen karaciğer fonksiyon testleri ile HBV DNA düzeylerinin ve de yapılmışsa karaciğer biyopsi sonuçlarının beraber değerlendirilmesiyle tespit edilmektedir (48).

2.5.1 Serolojik Testler

HBsAg/Anti HBs: HBsAg; virüsle karşılaşmadan 1-10 hafta sonra serumda tespit edilebilir düzeye gelmektedir. İyileşen hastalarda ise 4-6 ay içerisinde kaybolarak yerini Hbs antikorlarına bırakır. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre serumda saptanması, hastalığın kronik evreye geçtiğini göstermektedir. HBV'nin tüm serotiplerinde HBsAg "a" determinantının ortak olması nedeniyle geçirilmiş bir HBV enfeksiyonu tüm serotiplere karşı bağışıklık sağlamaktadır (49). Hastaların yaklaşık %5 ile %30'u arasında serumda hem HBsAg hem de anti HBs pozitifliği görülmektedir. Bu hastaların

çoğunda mevcut antikorlar dolaşımdaki virionları nötralize edemez ve bu kişiler HBV taşıyıcısı olarak kabul edilmelidirler (50).

HBcAg/Anti HBc: Çekirdek antijeni olarak bilinen HBcAg, enfekte olan hepatositlerden salınan hücre içi bir antijendir ve serumda tespit edilemez. Anti HBc ise Hepatit B enfeksiyonu boyunca serumda tespit edilebilmektedir (48).

Akut enfeksiyon döneminde serumda baskın olarak Anti HBc IgM bulunmaktadır. Ayrıca akut enfeksiyonunun pencere döneminde tanıda kullanılacak tek markıdır. Anti HBc IgM akut enfeksiyon sonrası 2 yıl kadar serumda saptanabilmektedir. Aynı zamanda KHB tanılı hastalarda da akut alevlenme sırasında yeniden saptanabilir düzeye gelerek akut enfeksiyon ile kronik hastalığın akut alevlenmesi ayrımını zorlaştırmaktadır (51).

Anti HBc IgG; akut hepatit geçirip iyileşen kişilerde anti HBs ile birlikte, hastalığın kronikleştiği kişilerde ise HBsAg ile birlikte serumda saptanmaktadır. İzole anti HBc IgG pozitifliği; okült HBV enfeksiyonunda ve HBsAg mutasyonu olan virüslerde görülebilmektedir (48). Ayrıca bağışıklık kazanan kişilerde virüsle temastan sonra uzun yıllar geçmesi halinde ya da immunsistemi zayıflatan hastalık, ilaç kullanımı durumunda anti HBs titresi kaybolarak izole anti HBc IgG pozitifliği görülebilmektedir (52).

HBeAg/Anti HBe: HBeAg, prekor proteinden işlenen bir salgı proteindir. Genellikle HBV replikasyonu ve bulaştırıcılığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Akut enfeksiyonda öncelikle HBeAg-anti HBe serokonversiyonu oluştuktan sonra, HBsAg-anti HBs serokonversiyonu gelişmektedir (48). Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg serokonversiyonu genellikle hastalığın remisyona girmesi ve HBV DNA supresyonu ile paraleldir (53). Ancak prekor ya da bazal kor promoter bölgesinde HBeAg ekspresyonunu bozan HBV varyantlarıyla oluşan enfeksiyonlarda, HBeAg negatif olmasına rağmen aktif virüs replikasyonu ve karaciğer hasarı devam etmektedir (54).

2.5.2 HBV DNA

Serum HBV DNA düzeylerinin değerlendirilebilmesi için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Testlerin duyarlılıkları kullanılan yöntemlere bağlı değişmekle

beraber günümüzde en sık eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği kullanılmaktadır (48).

İnaktif taşıyıcılık durumunda serum HBV DNA düzeyleri <2000 IU/mL saptanmaktayken, HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda ise genellikle HBV DNA düzeyleri >2000 IU/ml saptanmaktadır. Hastalığın doğal seyirinde dalgalı HBV DNA yüksekliği gözlenebildiğinden, bu ayrımın yapılabilmesi için hastalar ardışık HBV DNA takipleriyle değerlendirilmelidir (48).

Yapılan farklı çalışmalarda HBV DNA değerlerinin sürekli olarak >2000 IU/ml olmasının siroz ve HSK gelişim riskini arttırdığı gözlenmiştir (55). Ayrıca; HBeAg negatif hastalarda 2000 IU/ml, HBeAg pozitif hastalarda ise 20.000 IU/ml değerleri tedavi başlanması için sınır değer olarak kabul edilmiştir (45).

2.5.3 Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, invazif olmayan birçok farklı tanısal tetkik geliştirilmesine rağmen, karaciğer dokusundaki inflamasyonun ve fibrozun değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (56). Özellikle de seri olarak takip edilen biyokimyasal ve virolojik parametrelerle hastalığın evrelendirilemediği kişilerde, hastalık fazını belirleyerek uygun tedavi yaklaşımına olanak sağlamaktadır. Ayrıca karaciğer hasarının oluşumuna sebep olan diğer nedenleri de ortaya çıkarabilmektedir.

Karaciğer dokusundaki hasarın düzensiz dağılımı ve biyopsi materyalinin karaciğer dokusunun sadece 1/50.000'ini temsil etmesi nedeniyle gerçek karaciğer hasarını göstermeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (44). Örnekleme hatası dışında, biyopsi materyalinin histolojik olarak yorumlanmasının kişilere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi de biyopsi güvenilirliğini azaltan diğer bir faktördür (57). Karaciğer biyopsisi genellikle güvenilir bir girişimsel yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte kanama, pnömotoraks gibi ciddi seyredebilen ama nadir görülen komplikasyonlar da dikkate alınmalıdır (44).

Karaciğer dokusundaki nekroinflamasyonun derecelendirilmesi ve fibroz evrelendirilmesi esasına dayanarak farklı skora sistemleri geliştirilmekle birlikte günümüzde en sık "Modifiye HAI (Histolojik Aktivite İndeksi)" skora sistemi kullanılmaktadır.

2.6 TEDAVİ

Kronik HBV ile enfekte kişilerde tedavinin amacı; hastalığın progresyonunu ve HSK gelişimini engelleyerek, sağ kalımı arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavi ile ayrıca virüsün anneden bebeğe vertikal yolla bulaşı ve immunsuprese kişilerde hepatit B reaktivasyonunu engellemek amaçlanmaktadır. Bu amaçlara ulaşılabilme oranı; tedavi başlandığı sıradaki hastalığın fazı ve evresi ile birlikte hasta yaşıyla da ilişkilidir (9).

2.6.1 Tedavi Başlama ve Kesme Kriterleri

HBeAg Negatif KHB: EASL 2017 kılavuzunda HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT seviyelerinin sınır değerinin 2 katından yüksek olması halinde karaciğer biyopsi skorundan bağımsız olarak tedavi başlanması önerilmektedir (9). “Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) 2018” ve “Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (APASL) 2015” kılavuzlarında ise HBV DNA değerinin >2.000 IU/ml olması direk tedavi başlanması için yeterli görülmüştür.(44,45). Kriterlerin tam karşılanamadığı hastaların yakın seri takibi, gereğinde karaciğer biyopsisi yapılarak orta derce fibroz (F2) ya da orta ileri derecede inflamasyon (A2-3) saptanması halinde tedaviye başlanması önerilmektedir (9). Biyopsinin yapılamadığı kişilerde ise elastografi, karaciğer fibroz markırları (FIB-4, FibroTest) gibi noninvazif yöntemlerle fibroz skorunun değerlendirilmesi; F2 ve üzeri saptanması halinde tedavi başlanması önerilmektedir (45).

HBeAg'den bağımsız olarak aile öyküsünde siroz, HSK ya da ekstrahepatik bulguların saptandığı kişilere, tedavi başlama kriterlerini doldurmamalarına rağmen tedavi başlanabileceği de yazar görüşü olarak zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir (9,45).

HBeAg negatif KHB tanımlı hastalarda, HBsAg seroklirensi gelişimiyle tam virolojik yanıt alınması durumunda tedavi kesimi kılavuzlarda önerilmektedir (9,44,45). Ancak, hastaların çok az bir kısmında tam virolojik yanıt sağlanmaktadır. Tam virolojik yanıt sağlanmadan tedavi kesim zamanı hakkında ise ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. EASL 2017 kılavuzunda; sirotik olmayan, en az 3 yıldır oral antiviral ajan altında virolojik supresyonun sağlandığı hastalar, tedavi kesimi sonrası yakın takip edilebilecekse tedavinin sona erdirilebileceği ifade edilmiştir (9). APASL

2015 kılavuzunda ise HBsAg kantitasyon değerinin <100 IU/ml saptanması halinde tedavi kesim sonrası relaps oranlarının düşük olduğu ifade edilmiştir (44,58).

HBeAg Pozitif KHB: EASL, AASLD ve APASL kılavuzlarında HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT seviyelerinin sınır değerin 2 katından yüksek olması halinde biyopsi koşulu aranmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir (9,44,45). Kriterlerin karşılanamadığı kişilerde ise, karaciğer biyopsi skorları ya da noninvazif fibroz evresi belirleme yöntemleri ile hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir (45).

Ayrıca 30 yaş üzerindeki HBeAg pozitif, srekli olarak normal ALT seviyeleri ile yüksek HBV DNA düzeylerine sahip olan hastalara biyopsi skorlarından bağımsız olarak tedavi başlanabileceği yazar gorusu olarak zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir (9).

Tedavi kesim zamanı; antiviral tedavi altında HBeAg serokonversiyonu gelişen, saptanamaz HBV DNA ve normal ALT düzeyleri ile takip edilen kişilerde HBeAg serokonversiyonu takibinde en az 1 yıllık konsolidasyon tedavisinin verilip kesilmesi şeklinde 3 kılavuzda da ortak olarak önerilmiştir (9,44,45).

Karaciğer Sirozu: EASL 2017 klavzunda kompanse ya da dekompanse karaciğer sirozu olan tüm hastalarda ALT düzeylerinden bağımsız olarak saptanabilir HBV DNA varlığında oral antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (9). AASLD 2018 ve APASL 2015 kılavuzlarında ise ALT değerlerinden bağımsız olarak; kompanse karaciğer sirozu olan hastalarda HBV DNA >2000 IU/ml olması, dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda ise saptanabilir HBV DNA olması durumunda oral antiviral tedavi önerilmektedir (44,45).

Sirotik hastalarda tedavi kesimi hakkında yeterli bilgi birikimi bulunmamakta ve genel olarak tedavi kesimi önerilmemektedir (9). Sadece HBsAg kaybı gözlenen hastalarda tedavinin kesilebileceği ancak yetersiz kanıt düzeyinin olduğu bildirilmiştir (45).

2.6.2 Tedavi Seçenekleri

Günümüzde KHB tedavisinde Interferon alfa (IFN α) ve nükleozid/nükleotid analogları olmak üzere 2 ana farklı ilaç grubu kullanılmaktadır. Nükleozid/nükleotid analogları ise; düşük direnç bariyerine sahip olan lamivudin (LAM), adefovir (ADV) ve

telbivudin (TBV) ile yüksek direnç bariyerine sahip olan entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alefenamid (TAF) ilaçlarından oluşmaktadır. (10,45). EASL 2017 kılavuzunda da KHB'nin primer tedavisinde yüksek direnç bariyerine sahip olan oral antiviral ajanların kullanılması önerilmektedir (9).

Interferon alfa: Konvensiyonel IFN α ve Pegile IFN α (Peg IFN α) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Genellikle rekombinant IFN α moleküllerine, polietilen glikol molekülünün bağlanmasıyla oluşan; potensin ve plazma yarı ömrünün arttığı, yan etki ve toksisitenin azaldığı Peg IFN α tercih edilmektedir (59). Genç, yan etkileri tolere edebilecek olan, uzun süreli ilaç tedavisi almak istemeyen ve ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunmayan kişilerin tedavisinde kullanılabilecek bir ajandır (44). Düşük HBV DNA ve yüksek ALT düzeylerine sahip olma, HBeAg pozitifliği ve HBV genotip a ile enfekte olma tedavi yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (60).

Oral antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında; tedavi sürelerinin kısa olması, dirençli varyantların seçilimine sebep olmaması ve uzun dönemde tam serolojik yanıt oranlarının daha yüksek olması interferon rejimlerinin olumlu özellikleri iken birçok kişide ciddi yan etkilere sebep olması ise olumsuz özelliğidir. Ayrıca gebelikte ve portal hipertansiyon, siroz gibi hastalığın ileri evrelerinde kullanılması önerilmemektedir (60).

Entekavir: Yüksek direnç bariyerine sahip potent bir antiviral ajandır. Ancak lamivudin dirençli HBV ile enfekte kişilerde tedavi altında entekavir direnci gelişme ihtimali yüksek olduğu için kullanılmamalıdır (60,61). 60 yaş üzeri, kemik rahatsızlığı olan ya da TDF tedavisine bağlı renal hasar gelişen hastalarda öncelikle tercih edilmektedir (9). Önerilen tedavi dozu 0.5 mg tablet olmakla beraber karaciğer sirozu olan kişilerde 1 mg tablet kullanılması önerilmektedir (60).

Tenofovir: Tedavi naif ya da tedavi deneyimli hastalarda, diğer oral antiviral ajanlara direnç geliştirmiş kişilerde kullanılabilecek yüksek direnç bariyerine sahip potent bir antiviral ajandır (60). Şu ana kadar sadece bir çalışmada İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) ile koenfekte olan 2 kişide gelişen yeni bir mutasyonun tenofovire karşı azalmış duyarlılığa neden olduğu bildirilmekle birlikte diğer çalışmaların hiçbirinde direnç gelişimi izlenmediği için günümüzde HBV'de tenofovir direncinin olmadığı kabul edilmektedir (60,62).

TDF ve TAF olmak üzere 2 ayrı formülasyonu bulunmaktadır. 60 yaş üzeri kişilerde, böbrek yetersizliği ve osteoporoz açısından risk faktörü olan kişilerde TAF kullanımı önerilmektedir. Glomerüler filtrat oranı (GFR) <15 ml/min olup diyalize girmeyen hastalarda ise TAF da kullanılmamalıdır (63,64). Gebelerde en güvenilir oral antiviral ajan TDF iken, TAF kullanımı ile ilgili yeteri kadar çalışma yapılmadığı için gebelerde kullanımı önerilmemektedir (60).

Lamivudin: Diğer oral antiviral ajanlarla kıyaslandığında, uzun yıllardır kullanılması nedeniyle tecrübe edilmiş az yan etki profilinin bilinmesi ve kısmen daha düşük maliyetli olması olumlu yönleridir. Ancak, ilaç kullanımı sırasında yüksek oranlarda direnç gelişimi gözlemlendiği için primer tedavi olarak kullanımı önerilmemektedir. TDF, TAF ve ETV'ye ulaşımın olmadığı bölgelerde alternatif ajan olarak yerini korumaktadır (60).

Adefovir: Geçmişte LAM dirençli HBV enfeksiyonlarının kombinasyon tedavilerinde alternatif bir ajan olarak kabul edilirken, günümüzde tenofovirin kullanıma girmesiyle primer tedavideki yeri tamamen ortadan kalkmıştır. Zorunluluk durumunda kullanılması halinde ise, viral supresyonun yavaş olduğu ya da hiç sağlanamadığı, doz bağımlı olarak geri dönüşümlü nefropati yapabildiği ve uzun dönem kullanımlarda yüksek oranlarda ilaç direnci gelişebildiği akılda tutulmalıdır (60).

Telvivudin: Düşük direnç bariyerine sahip olan LAM ve ADV'ye göre daha potent bir ilaçtır (60). Ayrıca tanımlanamayan bir mekanizmaya bağlı olarak birçok çalışmada da böbrek fonksiyonlarında hafif iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (65,66). Bu olumlu özelliklerine rağmen; tedavi sırasında yüksek oranda direnç gelişmesi ve özellikle miyopati ile periferik nöropati gibi yan etkilerin sık görülmesi nedeniyle alternatif ajan olarak kullanımı önerilmektedir (67,68). Gebelikte TDF'den sonra kullanılacak diğer güvenilir oral antiviral ajandır (60).

Tablo 2. Antiviral ajanların özellikleri (69)

	Antiviral Etkinlik	Genetik Direnç Bariyeri	Direnç Oranı
Lamivudin	++	+	+++
Adefovir	+	++	++
Telbivudin	+++	+	++
Entekavir	+++	+++	+
TDF	+++	+++	*

+++ : Yüksek, ++ : Orta, + : Düşük, * : Henüz bildirilmemiş

2.6.3 Tedavi Yanıt Kriterleri

Hastaların tedavilere yanıtları virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak 4'e ayrılmaktadır;

Virolojik yanıt: Oral antiviral ajan kullanan kişilerde 10 IU/ml'lik tespit limiti olan bir PZR ile tespit edilemeyen HBV DNA olarak tanımlanmaktadır. 12 aylık tedavi sonunda HBV DNA düzeylerinin saptanabilir düzeylerde olmasına rağmen başlangıca göre 1 log₁₀ IU/ml'den fazla düşüş olması durumu da "kısmi virolojik yanıt" olarak tanımlanmaktadır (9).

İnterferon kullanan kişilerde ise tedavinin 6. ayı ve tedavi sonunda HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu "virolojik yanıt" olarak tanımlanmaktadır (9).

Oral antiviral tedavisi ya da interferon tedavisi kesilen hastaların en az 12 aylık takiplerinde HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu ise "tedavi kesimi sonrası virolojik yanıt" olarak tanımlanmaktadır (9).

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif hastalarda, "HBeAg kaybı" ve "Anti-HBe oluşumu" ile birlikte tüm hastalarda görülebilen ve tedavinin aslı amacı olan "HBsAg'nin kaybı" ve "anti HBs oluşumu" olarak tanımlanmaktadır (9).

Biyokimyasal yanıt: Tedavi sırasında ALT düzeylerinin sürekli olarak normal aralıkta bulunması durumudur. Tedavi kesimi takibindeki 3 aylık aralıklarla yapılan en az 1 yıllık kontrollerde sürekli normal aralıkta ALT düzeylerinin tespiti ise "tedavi kesimi sonrası biyokimyasal yanıt" olarak tanımlanmaktadır (9).

Histolojik yanıt: Tedavi sonrasında fibroz skorunda yükselme olmaksızın, “histolojik aktivite indeksi” ya da “Modifiye HAI skorlamasında” nekroinflamatuvar aktivite puanlamasında 2 puanlık gerileme olarak tanımlanmaktadır (9).



3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2003-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde "HBeAg negatif kronik hepatit B" tanısıyla takip edilen, en az 3 yıl boyunca antiviral tedavi alan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Hastalar, retrospektif olarak poliklinik dosya bilgileri ve hastane bilgisayar veri-kayıt sistemi bilgilerinin incelenmesiyle değerlendirildi.

HBeAg negatif kronik hepatit B tanımlaması EASL 2017 kılavuzu esas alınarak şu şekilde tanımlanmıştır;

- 1- 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği bulunması,
- 2- HBeAg negatif olması,
3. HBV DNA'nın 2000 IU/ml üzerinde seyretmesi,
4. ALT düzeyinin sürekli ya da aralıklı olarak yüksek seyretmesi,
5. Karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli inflamasyon veya fibroz görülmesi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi, anti-HCV ve anti-HAV IgG serolojik durumu kaydedildi. Tedavi başlangıcındaki protrombin zamanı, albümin, total bilirubin, alfa-fetoprotein düzeyleri kaydedildi. Tedavi başlangıcı ile son kontroldeki AST ve trombosit düzeyleri not edilerek başlangıç ile son APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı. Ayrıca kreatinin değerleri de her hastada kullanılan farklı oral antiviral ajan süresince başlangıç ve tedavi sonunda kaydedildi.

HBV DNA düzeyleri ise; tedavi öncesi, tedavinin 6.ayında, 12.ayında ve tedavi süresince her yıl bir kez kaydedildi. ALT düzeyleri de; tedavi öncesi ve tedavinin 3-6 ve 12. ayı ile birlikte her yıl bir kez kaydedildi. Ayrıca tedavi süresince HBsAg seroklirensi ve serokonversiyonu gelişme durumu kaydedildi.

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda histopatolojik incelemede Modifiye HAI skora göre belirlenen nekroinflamatuvar skorlar ve fibroz skorları kaydedildi. Tedavi sırasında kontrol karaciğer biyopsisi yapılan hastaların Modifiye HAI skorları da ayrıca kaydedilerek karşılaştırma yapıldı.

Antiviral tedavilere başlanma zamanı, tedavide kullanılan antiviral ajanlar, kullanım süreleri ile birlikte kaydedildi. Oral antivirallere karşı gelişen direnç durumu; moleküler yöntemlerle kanıtlanması halinde “kesin direnç”, moleküler yöntemler kullanılmadan klinik, virolojik ve biyokimyasal bulgular birlikteliğinde değerlendirilmesiyle “olası direnç” olarak sınıflandırılarak tanımlandı. Ayrıca 2008 yılındaki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) yönetmeliği doğrultusunda lamivudin, 2011 yılındaki SUT yönetmeliği doğrultusunda lamivudin ya da telbivudin başlanıp tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyleri 50 IU/ml ve üzerinde olması nedeniyle diğer oral antiviral ajanlara geçiş yapılan hastalarda ek olarak bildirildi. Tedavi değişikliğine neden olan durumlar; SUT yönetmeliği, ilaç yan etkisi/komorbidite, olası direnç ve kesin direnç olarak kategorize edilerek kaydedildi.

Antiviral tedavi altındaki hastalarda gelişen virolojik kaçış (breakthrough); antiviral tedavi altında HBV DNA düzeylerinde 1 log₁₀ IU/ml’lik bir artış olması durumu olarak tanımlandı (9). Oral antiviral ajan kullanan kişilerde 12 aylık tedavi sonunda 10 IU/ml’lik tespit limiti olan bir PZR ile tespit edilemeyen HBV DNA düzeylerinin saptanması “tam virolojik yanıt”, tespit edilebilen ancak başlangıç HBV DNA düzeyine göre 1 log₁₀ IU/ml’den fazla düşüş göstermesi durumu da “kısmi virolojik yanıt” olarak tanımlandı (9). Hastalarda antiviral tedavi sırasında gelişen virolojik kaçış durumları ve virolojik yanıt düzeyleri kaydedildi.

Karaciğer biyopsisinde Modifiye HAI fibroz skorları F5-6 olan hastalar “karaciğer sirozu” olarak değerlendirildi. Ayrıca karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda da tedavi başlangıcındaki genel biyokimyasal bulgular, APRI ve FIB-4 skorları, radyolojik ve klinik bulgular göz önüne alınarak siroz değerlendirmesi yapıldı (70,71). Sirotik karaciğer hastalığına sahip olan kişilerde; varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık ya da asit gibi komplikasyonlardan herhangi birinin gelişmesi durumu da “dekompanse karaciğer sirozu” olarak tanımlandı (72).

Tedavi takipleri sırasında siroz gelişimi, sirotik hastalarda dekompanseasyon gelişimi, HSK gelişimi ve bu komplikasyonlara bağlı mortalite durumu; süreleri ile birlikte kaydedildi. Takipleri sırasında tedavisi kesilen hastaların, kesim sonrası takipleri de geriye yönelik incelenmiş olup biyokimyasal-virolojik relaps ya da remisyon durumları da süreleri ile birlikte kaydedildi.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

- 1- HCV, HDV ya da HIV ile koenfekte olma durumu,
- 2- 18 yaşından küçük hastalar,
- 3- Immünesüpresif tedavi alacağı için antiviral profilaksi başlanan hastalar,
- 4- Karaciğer enzimlerinde yüksekliğe sebep olabilecek kronik karaciğer hastalığına sahip olan kişiler (Otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları vb),
- 5- Kronik hepatit B tanısıyla takip edilip takiplerinde bir dönem HBe antijeni pozitif saptanan kişiler,
- 6- 3 yıldan kısa süreli tedavi alan hastalar,
- 7- KHB tedavisini düzenli kullanmayan hastalar.

Çalışmadaki tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verildi. Kantitatif değişkenler sürekli veri içeriyorsa, ortalama ve standart sapma veya ortanca, IQR (Inter Quartile Range) ve aralık; kesikli (kategorik) veri içeriyorsa da yüzde (%) ve frekans (n) ile ifade edilmiştir. Ölçüm içeren verilerde parametrik veri varlığını sorgulamak için normal dağılım Kolmogrov-Smirnov Testi ve Curtosis-Skewness ile bakıldı. Normal dağılım gösteren “Trombosit Sayısı” (ancak ileri analize tabi tutulmadı) haricinde parametrik olabilecek bir veri mevcut değildi.

Çalışmamız uzun dönem değerlendirmesi olduğu için birçok değişken, yeri geldiğinde bağımlı veya bağımsız olarak değerlendirildi. Bağımlı gruplarla kategorik bağımsız grupların kategorilerinin anlamlılığına *Ki-Kare Testi* ile bakılmıştır. Post-hoc analiz gerektirecek bir durum oluşmamıştır. Beklenen sayıların 5’den az olabildiği durumlar için *Cochran ilkeleri* gözetilmiştir. $N < 20$ veya $20 < n < 40$ olup, beklenen en az bir değer 5’den az olduğu durumda *Fisher’in Kesin Testi*; $n > 40$ olup, beklenen en az bir değer 5’den az olduğu durumda Süreklilik Düzeltmesi (Yates); harici tüm durumlarda *Pearson Ki Kare Testi* sonuçları kabul edilmiştir.

Sürekli ve ikiden fazla bağımlı parametrik olmayan grubun analizi için *Friedman Varyans Analizi* ve akabinde post-hoc analiz için *Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi*; bağımsız grupların analizi için *Kruskal Wallis Testi* kullanılmıştır ve akabinde post-hoc analiz için de *Mann Whitney U Testi* kullanılmıştır.

Ayrıca Siroz ve 1. Biyopsi fibroz değeri bağımlı değişken olarak ele alınıp, APRI ve FIB-4 bağımsız değişkenleri üzerinden, “Receiver Operating Characteristic (ROC)” eğrileri çizildi. Akabinde “eğri altında kalan alan (EAA)”, “%95 güven aralığı”, “sınır değerleri” ve bu sınır değerlerin “duyarlılık ve özgülükleri” gösterilmiştir.

Bağımlı değişken olarak “tam virolojik yanıtın” *Ki-kare Testi*’nde bağımsız parametrelerle değerlendirdiğimizde, anlamlı ve anlamlı bulunmasa dahi etkisine spesifik olarak bakmak istediğimiz bağımsız değişkenlerin bölümsel korelasyonuna bakılmıştır. Korelasyon kesişiminde kalanlar arasından en önemli ve etkili gördüklerimiz univariate ve multivariate lojistik regresyona alınmıştır (Tek değişkenli – univariate - lojistik regresyondan kasıt bir adet bağımlı değişken üzerinde bir adet bağımsız değişkenin regresyonuna bakılmasıdır).

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tanımlanmıştır. Analizler IBM SPSS-21 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.10.2019 tarihinde onaylanmıştır (83045809-604.01.02).

4.BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na HBeAg negatif kronik hepatit B tanısıyla en az 3 yıl boyunca antiviral tedavi altında takip edilen 200 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların 189'una birimizce KHB tanısı konulup antiviral tedavi başlanmıştı. Geriye kalan 11 kişi ise dış merkezlerde KHB tanısı ile tedavi başlanmış olup tedavi devamı için birimize başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 127'si (%63,5) erkek, 73'ü (%36,5) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması $44,4 \pm 12,6$ olarak tespit edildi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları sırasıyla $43,3 \pm 11,7$ ile $46,4 \pm 14,0$ olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,207$).

Hastaların başlangıç ALT ve AST (IU/L) ortanca değerleri sırasıyla 70 (13-859) ve 41,5 (15-943) saptandı. Başlangıç albümin (g/dl) ortanca değeri 4,20 (2,70-5,30), total bilirubin (mg/dl) ortanca değeri 0,70 (0,10-6), kreatinin (mg/dl) ortanca değeri 0,80 (0,50-1,70), AFP (IU/ml) ortanca değeri 2,90 (0,60-611), protrombin zamanı (sn) ortanca değeri 12,4 (10,4-29,5), trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{l}$) ortanca değeri 200,5 (36-373) olarak saptandı. HBV DNA (IU/ml) ortanca değeri de 1,067,226 (0-170,000,000) olarak saptandı.

Hastaların başlangıç tedavileri karşılaştırıldığında; 72 (%36) hastanın TDF, 59 (%29,5) hastanın lamivudin, 40 (%20) hastanın entekavir, 21 (%10,5) hastanın telbivudin, 5 (%2,5) hastanın Peg IFN α , 2 (%1) hastanın Peg IFN α + lamivudin, 1 (%0,5) hastanın ise adefovir tedavisi kullandığı tespit edildi. Takiplerinde farklı nedenlerden dolayı tedavi değişikliğine gidilen kişilerdeki kullanılan antiviral ajanlar değerlendirildiğinde; 59 (%72) vakada TDF, 10 (%12) vakada entekavir, 6 (%7,5) vakada lamivudin, 3 (%3,5) vakada TAF, 2 (%2,5) vakada telbivudin, 1 (%1,25) vakada adefovir, 1 (%1,25) vakada ise TDF + entekavir kombinasyon tedavisinin tercih edildiği saptandı. Hastaların tedavi altındaki takip süreleri 3-14 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama $74,2 \pm 26,9$ ay olarak hesaplandı.

Tablo 3. Hastaların demografik ve başlangıç verileri

	Toplam	TDF	Lamivudin	Entekavir	Telbivudin	Adefovir	PegIFN α	PegIFN α + Lamivudin
Hasta Sayısı	200	72	59	40	21	1	5	2
Yaş (yıl)								
Median	45	45	45	45,5	40	48	35	33,5
IQR	19	23	14	22	20	*	20	*
Aralık	18-78	18-70	21-78	18-74	28-70	*	27-47	33-34
Cinsiyet (n)								
Kadın	73	27	23	11	9	0	3	0
Erkek	127	45	36	29	12	1	2	2
Siroz (n)								
Var	28	15	1	12	0	0	0	0
Yok	172	57	58	28	21	1	5	2
ALT (IU/L)								
Median	70	106	49	90	40	104	89	129
IQR	95	116	55	120	38	*	85	*
Aralık	13-859	16-859	13-327	19-787	17-554	*	27-129	86-172
AST (IU/L)								
Median	41,50	54	32	56	27	86	38	65
IQR	43	80	23	58	22	*	28	*
Aralık	15-943	18-943	15-150	17-388	16-309	*	17-52	40-90
T.Bil (mg/dl)								
Median	0,70	0,60	0,60	0,75	0,50	1,30	0,70	0,85
IQR	0,50	0,50	0,50	0,67	0,35	*	0,55	*
Aralık	0,10- 6,00	0,30- 6,00	0,10-2,40	0,30-2,20	0,10-1,60	*	0,20-1,00	0,40-1,30

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **T.Bil:** Total bilirubin,
IQR: Çeyrekler arası aralık (inter quartil range), **Aralık:** En düşük ve en yüksek değer
Median: Ortanca değer

Tablo 3. Hastaların demografik ve başlangıç verileri (devamı)

	Toplam	TDF	Lamivudin	Entekavir	Telbivudin	Adefovir	PegIFN α	PegIFN α + Lamivudin
Hasta Sayısı	200	72	59	40	21	1	5	2
Kreatinin (mg/dl)								
Median	0,80	0,80	0,80	0,80	0,75	1,00	0,93	0,90
IQR	0,20	0,23	0,20	0,15	0,20	*	0,26	*
Aralık	0,50-1,70	0,50-1,30	0,50-1,70	0,70-1,10	0,50-1,10	*	0,70-1,00	0,80-1,00
PT (ss)								
Median	12,40	12,40	12,45	12,60	12,80	11,80	12,60	15,00
IQR	1,55	1,70	1,63	1,60	1,45	*	3,30	*
Aralık	10,40- 29,50	10,60- 20,30	10,40- 16,60	10,70- 14,90	10,50- 29,50	*	11,30- 16,60	11,50-18,50
AFP (IU/ml)								
Median	2,90	3,10	2,65	3,85	2,20	2,30	2,05	1,95
IQR	2,75	3,40	1,68	2,83	2,25	*	1,50	*
Aralık	0,60-611	0,80-611	0,60-15	1,50-16	1,00-6,60	*	1,00-2,90	1,00-2,90
Albumin (g/dl)								
Median	4,20	4,20	4,20	4,30	4,30	3,50	4,40	4,25
IQR	0,50	0,70	0,40	0,50	0,50	*	0,50	*
Aralık	2,50-5,30	2,50-5,20	3,60-4,90	3,50-5,30	4,00-4,90	*	3,90-4,70	4,20-4,30
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)								
Ort \pm SS	202,00 \pm 56,922	198,47 \pm 61,302	217,44 \pm 43,356	172,20 \pm 56,084	227,52 \pm 53,584	190,00 *	203,20 \pm 57,894	199,00 \pm 106,066

PT: Protrombin zamanı, **AFP:** Alfa fetoprotein, **PLT:** Trombosit sayısı

IQR: Çeyrekler arası aralık (inter quartil range), **Aralık:** En düşük ve en yüksek değer

Median: Ortanca değer, **SS:** Standart sapma

Tablo 3. Hastaların demografik ve başlangıç verileri (devamı)

	Toplam	TDF	Lamivudin	Entekavir	Telbivudin	Adefovir	PegIFN α	PegIFN α + Lamivudin
Hasta Sayısı	200	72	59	40	21	1	5	2
HAI								
Median	6	7	5	7	5	4	6	4,5
IQR	4	4	4	3	4	*	4	*
Aralık	2-14	2-13	2-14	3-13	2-12	*	3-7	3-6
Fibroz								
Median	2	2	2	2	2	2	1,5	1,5
IQR	1	1	1	2	0	*	2	*
Aralık	0-6	0-5	0-5	1-6	0-4	*	1-3	1-2
APRI								
Median	0,516	0,668	0,422	0,943	0,309	1,132	0,360	1,090
IQR	0,717	1,011	0,239	0,921	0,156	*	0,466	*
Aralık	0,132- 14,734	0,160- 14,734	0,132- 2,072	0,254-6,942	0,147-3,433	*	0,158-0,798	0,365- 1,815
FIB-4								
Median	1,22	1,44	0,99	1,60	1,00	2,13	0,60	1,21
IQR	1,03	1,45	0,69	1,54	0,68	*	0,56	*
Aralık	0,42-9,89	0,42-9,65	0,38-2,72	0,53-9,89	0,47-2,98	*	0,43-1,39	0,54-1,88
HBV DNA (IU/ml)								
Median	1.067.226	3.720.000	140.500	3.800.000	90.450	1.080.000	418.000	8.690.000
IQR	6.031.725	22.579.500	547.400	22.800.879	765.125	*	50.728.960	*
Aralık	0- 170.000.000	0- 170.000.000	2160- 2.740.000	1060- 170.000.000	3969- 100.112.178	*	1.780- 100.000.000	738.000- 10.000.000

HAI: Histolojik aktivite indeksi, **IQR:** Çeyrekler arası aralık (inter quartil range)

Aralık: En düşük ve en yüksek değer, **Median:** Ortanca değer

Çalışmaya dahil edilen hastaların antiviral tedaviye başlama zamanı en sık (n=52, %26) 2011 yılı olarak tespit edilmiştir. Hastaların yıllara göre tedavi başlama dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir.

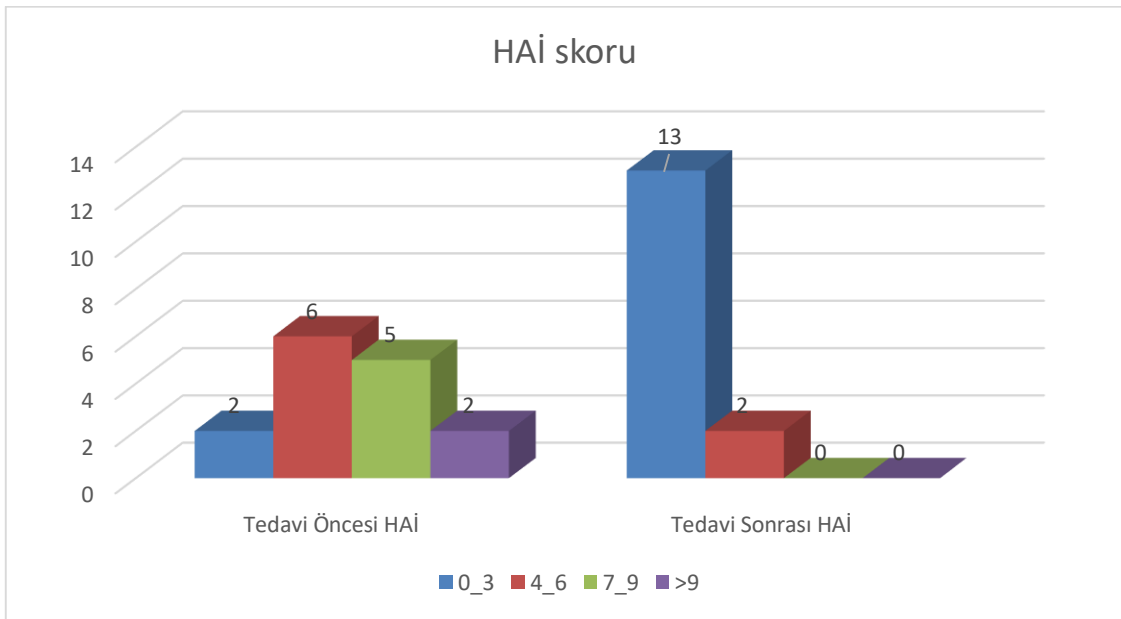


Şekil 6. Yıllara göre hasta dağılımı

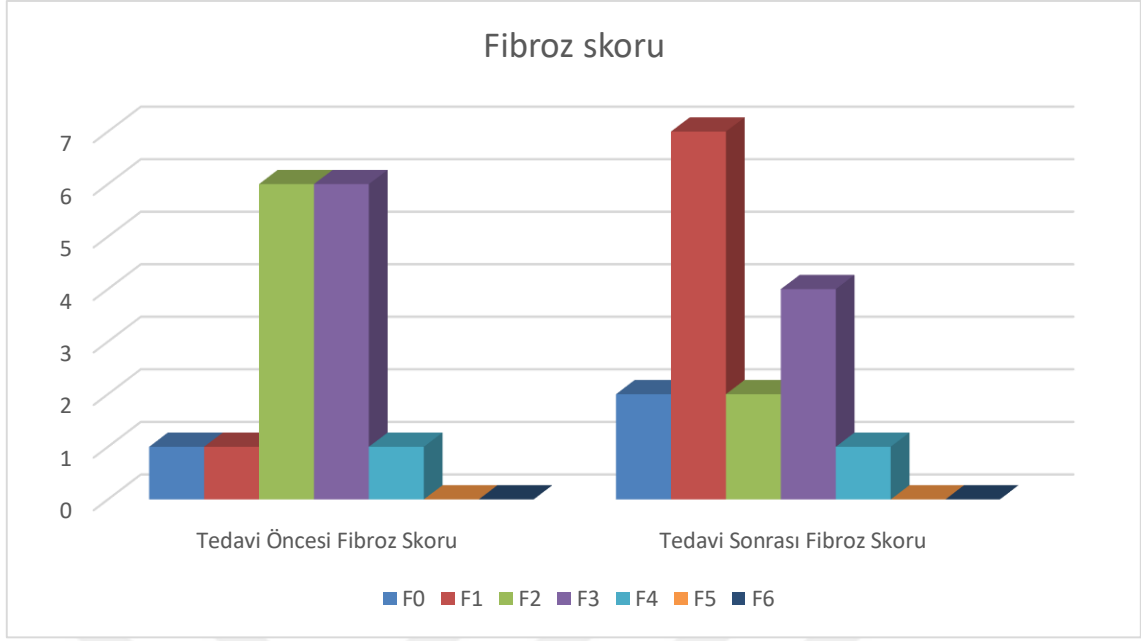
Hastaların 27'si (%13,5) sirotik, 173 (%86,5)'ü ise non-sirotik kronik karaciğer hastalığına sahipti. Dekompanse siroz ise sadece 1 olguda asit gelişimi eşlik etmesi nedeniyle tanımlandı. Karaciğer biyopsisi Modifiye HAI fibroz skorları F2 ve F3 olarak raporlanan 2 hastanın klinik, biyokimyasal ve radyolojik verileri karaciğer sirozu ile uyumlu olarak saptandı. KHB dışında ek karaciğer hastalığı bulunmayan bu kişiler, karaciğer biyopsi fibroz skoru düşük olmasına rağmen sirotik hasta olarak kabul edildi. Karaciğer sirozu olarak kabul edilen hastalardaki tercih edilen antiviral tedavi seçenekleri incelendiğinde; 15 (%53,6) hastanın TDF, 12 (%42,9) hastanın entekavir, 1 (%3,6) hastanın ise lamivudin kullandığı tespit edildi.

Hastaların 168'inde anti-HAV IgG sonuçlarına ulaşılabildi. 150 (%89,3) hastada Hepatit A virüsüne karşı bağışıklık tespit edilmişken, 18 (%10,7) hasta ise bağışık değildi. 1 hastanın ise anti-HCV değeri pozitif olmakla beraber tekrarlayan HCV RNA değerlerinin negatif olduğu tespit edildi.

Karaciğer sirozu nedeniyle biyopsi yapılmayan ve karaciğer biyopsisi yapılmasına rağmen sonuçlarına ulaşamayan 21 hasta mevcuttu. Geri kalan 179 hastanın, Modifiye HAI skora sistemi ile değerlendirilmiş karaciğer biyopsi materyallerinin; HAI skoru ortanca değeri 6 (2-12), fibroz skoru ortanca değeri ise 2 (0-6) olarak saptandı. Takiplerinde antiviral tedavi altındaki 15 hastaya ortalama $6,5 \pm 2,6$ yıl (3-12) sonra kontrol karaciğer biyopsisi yapıldığı tespit edildi. 15 hastanın 14'ünde HAI skorunda azalma görülürken, sadece 1 hastanın HAI skorunda değişim izlenmedi. 11 hastanın fibroz skorunda azalma, 1 hastada yükselme izlendi. 3 hastanın fibroz skorunda ise değişim izlenmedi.



Şekil 7. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası HAI skorları



Şekil 8. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası fibroz skorları

Hastaların birinci biyopside ki HAİ skoru ortalaması $6,40 \pm 2,55$ iken, fibroz skoru ortalaması ise $2,33 \pm 0,97$ olarak saptandı. Tedavi altındaki ikinci biyopside HAİ skoru ortalaması $2,53 \pm 1,24$, fibroz skoru ortalaması $1,53 \pm 1,24$ olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi değerlendirmesinde HAİ ($p=0,001$) ve fibroz skorunda ($p=0,011$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi.

Tablo 4. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi HAİ ve fibroz skorları

	Tedavi öncesi biyopsi	Tedavi sonrası biyopsi	p değeri
HAİ			
Ortalama \pm ss	$6,40 \pm 2,55$	$2,53 \pm 1,24$	0,001
Aralık	3-11	1-6	
Fibroz			
Ortalama \pm ss	$2,33 \pm 0,97$	$1,53 \pm 1,24$	0,011
Aralık	0-4	0-5	

Antiviral tedavisi tarafımızca başlanan 189 hastanın 1 yıllık takipleri sırasında yan etki, tedavi yanıtı zıtlığı ya da SUT yönetmeliği doğrultusunda 9 hastada tedavi değişikliğine gidildiği tespit edildi. Tedavisi aynı şekilde devam eden 180 hastanın 7'si

IFN α içeren rejimler kullanmıştı. Bu hastaların 4'ünde virolojik yanıt alınmışken, 3 hastada ise virolojik başarısızlık saptanmıştı. Oral antiviral ajan kullanan 173 hastanın ise kullandığı tedaviler ve 1. yıl sonundaki tam virolojik yanıt oranları şu şekildedir:

- 64 hasta TDF; tam virolojik yanıt oranı % 82,8,
- 51 hasta lamivudin; tam virolojik yanıt oranı % 84,3,
- 38 hasta entekavir; tam virolojik yanıt oranı % 84,2,
- 20 hasta telbivudin; tam virolojik yanıt oranı % 95.

Tablo 5. Tedavi seçeneklerine göre virolojik yanıt oranları

	Hasta sayısı(%)	Tam Virolojik Yanıt(%)	Kısmi Virolojik Yanıt(%)	p değeri
TDF	64 (%100)	53 (%82,8)	11 (%17,2)	0,994
Lamivudin	51 (%100)	43 (%84,3)	8 (%15,7)	0,771
Entekavir	38 (%100)	32 (%84,2)	6 (%15,8)	0,815
Telbivudin	20 (%100)	19 (%95)	1 (%5)	0,148

Oral antiviral ilaçların, tam virolojik yanıt oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,290).

Tablo 6. Tam virolojik yanıtta parametrelerin analizi

	Toplam (%)	Tam Virolojik Yanıt n (%)	Kısmi Virolojik Yanıt (%)	p değeri
Cinsiyet				
-Erkek	114 (63,3)	92 (80,7)	22 (19,3)	0,414
-Kadın	66 (36,7)	57 (86,4)	9 (13,6)	
Siroz				
-Var	26 (14,4)	24 (92,3)	2 (7,7)	0,260
-Yok	154 (85,6)	125 (81,2)	29 (18,8)	
Fibroz Skoru				
-F 0-2	104 (64,2)	85 (83,7)	19 (16,3)	0,249
-F 3-4	44 (27,2)	33 (75,0)	11 (25,0)	
-F 5-6	14 (8,6)	13 (95,8)	1 (4,20)	
HAİ Skoru				
-HAİ 1-3	26 (16,0)	7 (26,9)	19 (73,1)	0,308
-HAİ 4-8	105 (64,8)	19 (18,1)	86 (81,9)	
-HAİ 9-12	27 (16,7)	2 (7,4)	25 (92,6)	
-HAİ 13-18	4 (2,5)	1 (25,0)	3 (75,0)	
Hasta Yaşı	43,8 ± 12,2	43,4 ± 12,0	46,0 ± 13,2	0,266
APRI	1,027 ± 1,506	1,093 ± 1,635	0,706 ± 0,460	0,801
FIB-4	1,71 ± 1,65	1,77 ± 1,76	1,42 ± 0,88	0,760
AST	71,2 ± 89,9	75,1 ± 97,3	52,6 ± 33,4	0,797
ALT	111,5 ± 123,4	114,8 ± 131,3	94,8 ± 69,3	0,654
HBV DNA	17.960.069 ± 41.787.378	13.824.533 ± 35.604.087	38.224.196 ± 60.861.166	0,001

Tablo 7. Tam virolojik yanıtta tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tam Virolojik Yanıtta Tek Değişkenli Regresyon Analizi			Tam Virolojik Yanıtta Çok Değişkenli Regresyon Analizi		
	Nagelkerke	Exp(B)	p	Nagelkerke	Exp(B)	p
Cinsiyet	0,009	1,514	0,334			
Yaş (≤ 40)	0,040	2,414	0,046	0,116	2,954	0,023
Fibroz skoru	0,037	1,019	0,914			
HAI	0,047	1,086	0,312			
APRI	0,025	1,453	0,184			
FIB-4	0,013	1,192	0,289			
Antiviral ajan	0,022	0,802	0,117			
AST	0,024	1,006	0,177			
ALT	0,007	1,002	0,427			
Siroz	0,021	0,359	0,180			
HBV DNA	0,064	1,000	0,006	0,116	1,000	0,005

Tam virolojik yanıt oranlarına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde HBV DNA düzeyleri ve yaş ile (≤ 40) doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu iki parametrenin çok değişkenli regresyon analizinde virolojik yanıtı etkileyen faktörlerin %11,6'sını oluşturdukları tespit edilmiştir.

Hastaların başlangıç tedavileri altında HBV DNA negatifleşme süreleri; TDF kullananlarda $10,44 \pm 7,95$ ay, lamivudin kullananlarda $6,34 \pm 3,50$ ay, entekavir kullananlarda $7,86 \pm 4,49$ ay, telbivudin kullananlarda da $6,44 \pm 5,12$ ay olarak saptandı. Adefovir kullanan bir kişide ise 9. ay da negatifleşme görüldü.

Tablo 8. Tedavi seçeneklerine göre HBV DNA negatifleşme süreleri

	Ortalama \pm ss (ay)	Aralık	Median	IQR
TDF	10,44 \pm 7,95	2-48	9	7
Lamivudin	6,34 \pm 3,50	1-21	6	3
Entekavir	7,86 \pm 4,49	1-21	6	4
Telbivudin	6,44 \pm 5,12	1-24	6	3

IQR: Çeyrekler arası aralık (inter quartil range), **Aralık:** En düşük ve en yüksek değer, **ss:** Standart sapma

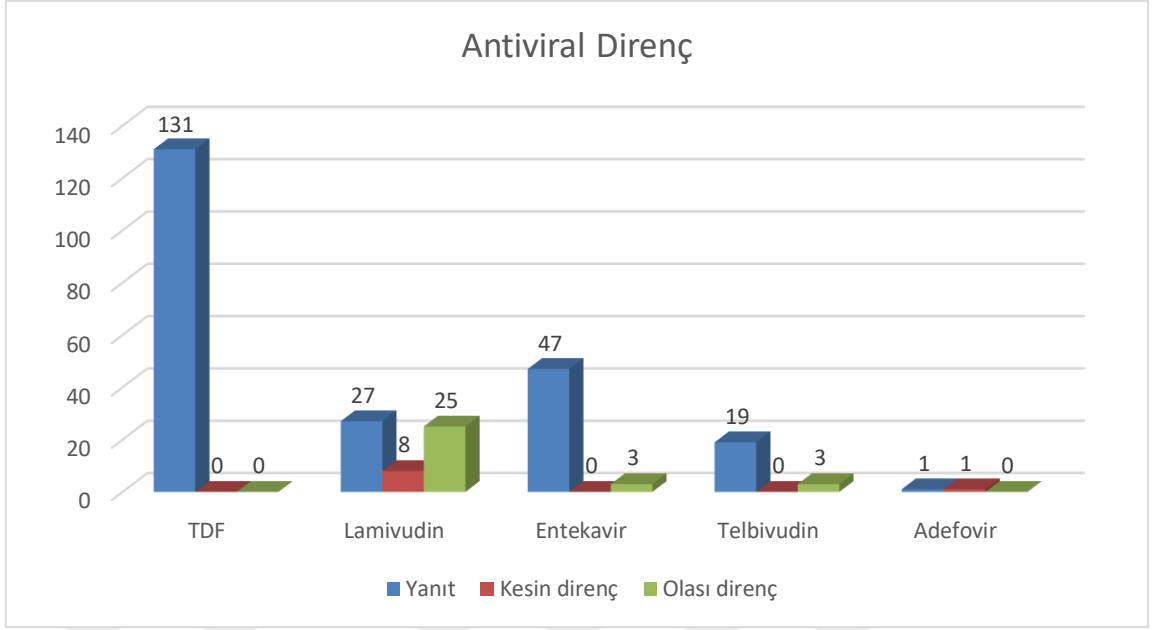
HBV DNA negatifleşme süreleri açısından 4 antiviral tedavi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$). Bu farkın HBV DNA ortalama negatifleşme süresi en uzun olan TDF'den kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Hastaların takipleri sırasında değiştirilen tedavi tercihleri de göz önüne alındığında farklı nedenlerle aldıkları 282 antiviral ajanın dağılımı; TDF 131 (%46,5), lamivudin 65 (%23), entekavir 50 (%17,7), telbivudin 23 (%8,2), Peg IFN α 5 (%1,8), TAF 3 (%1,1), Adefovir 2 (%0,7), Peg IFN α + lamivudin 2 (%0,7), TDF + entekavir 1 (%0,4) şeklindeydi. Bu ilaçların ortalama kullanım süreleri TDF'de 63,8 \pm 30 ay, lamivudinde 44 \pm 27,4 ay, entekavirde 63,4 \pm 34,9 ay, telbivudinde 44 \pm 25,3 ay, adefovirde 39 \pm 12,7 ay, IFN temelli rejimlerde 11,4 \pm 1,34 ay, TAF'ta 4 \pm 3 ay, TDF + entekavirde 24 ay olarak hesaplandı. Hastalarda olası/kesin direnç, yan etki/komorbidite ve SUT yönetmeliği nedenleriyle tedavi değişimi gerçekleştirildiği tespit edildi. Kullanılan oral antiviral ajanların değiştirilme nedenleri tablo 9'da gösterilmiştir

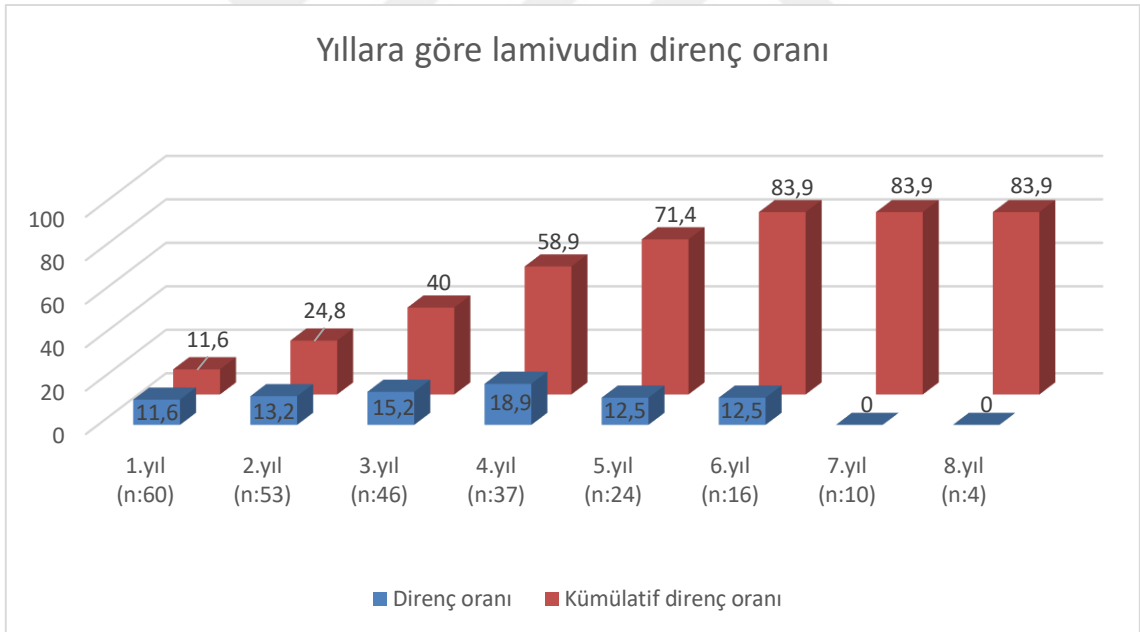
Tablo 9. Antiviral ajanların değiştirilme nedenleri

	Toplam	Kesin direnç	Olası direnç	SUT	Yan etki/ Komorbidite
TDF	131 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%7,6)
Lamivudin	65 (%100)	8 (%12,3)	25 (%38,5)	5 (%7,7)	0 (%0)
Entekavir	50 (%100)	0 (%0)	3 (%6)	0 (%0)	2 (%4)
Telbivudin	23 (%100)	0 (%0)	3 (%13)	1 (%4,5)	10 (%43,5)
TAF	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Adefovir	2 (%100)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
TDF+Entekavir	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

En az 1 yıl boyunca aynı antiviral ajana devam edilmiş olan hastalar arasında TDF kullanan 131 kişinin hiç birinde ilaca karşı kesin/olası direnç saptanmadı. Lamivudin kullanan 60 kişide; 8 kesin, 25 olası direnç, telbivudin kullanan 22 kişide 3 olası direnç, entekavir kullanan 50 kişide de 3 olası direnç saptandı. Adefovir kullanan 2 hastanın ise 1'inde kesin direnç saptandı. Kullanılan ilaçlara göre direnç oranları şekil 9'da, yıllara göre lamivudin direnç oranları şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Antiviral ajanlardaki direnç oranları



Şekil 10. Yıllara göre lamivudin direnç oranı

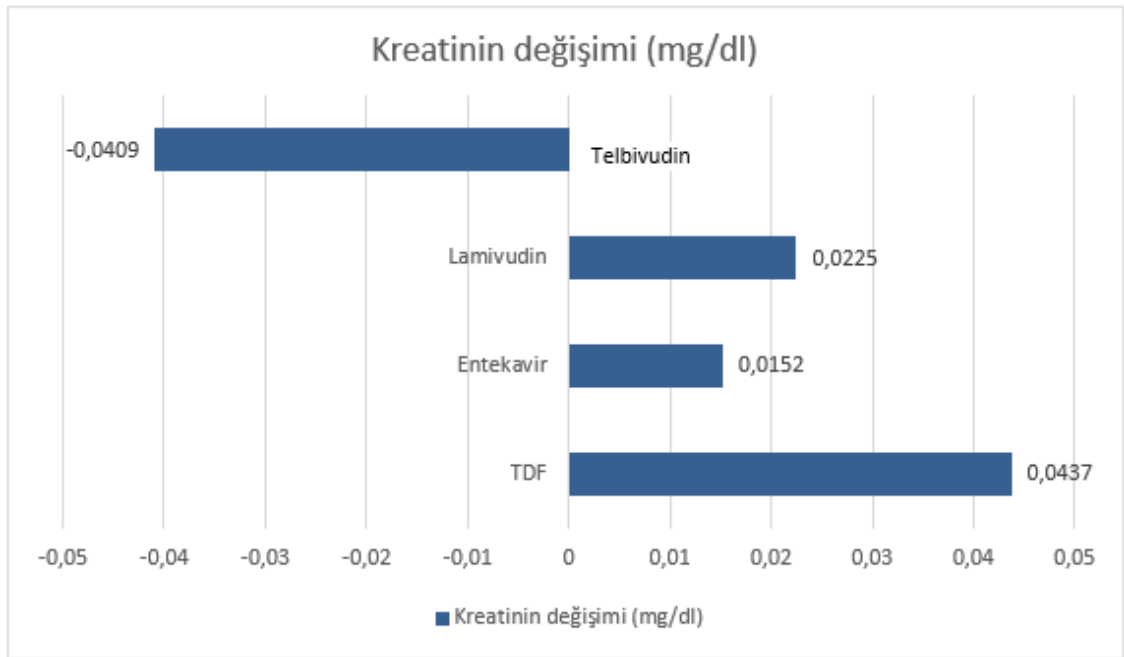
Lamivudin tedavisine moleküler yöntemlerle direnç geliştiği kanıtlanan 8 vakanın direnç analizlerine bakıldığında tüm virüslerde lamivudin direncine eşlik eden telbivudin direnci de bulunmaktaydı. Bu vakaların 4 tanesinde entekavir direnci, 2 tanesinde ise entekavire olası direnç eşlik etmekteydi. 1 vakada ise izole olarak adefovir direnci tespit edildi.

Yan etki/komorbidite gelişimi değerlendirildiğinde TDF kullanan 131 hastanın 10'unda, entekavir kullanan 50 hastanın 2'sinde, telbivudin kullanan 23 hastanın 10'unda tedavi değişikliğinin gerçekleştirildiği saptanmıştır. Diğer ilaçları kullanan kişilerde ise tedavi değişikliğine sebep olacak bir yan etki ve eşlik eden komrbidite durumu gelişmemiştir. TDF kullanan 7 kişide osteoporoz (OP), 2 kişide kreatinin artışı, 1 kişide ise bulantı-kusma nedeniyle, entekavir kullanan 1 kişide baş ağrısı, 1 kişide de gebelik durumu gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliğine gidildiği saptandı. Telbivudin kullanan 10 hastada yaygın kas ağrısı şikayeti gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliğine gidildiği görüldü. Kas ağrısı şikayeti olan 10 hastanın 8'inde eşlik eden kreatinin kinaz değerlerinde yükseklik mevcuttu.

Tablo 10. Antiviral ajan değişimine sebep olan yan etki/komorbiditeler

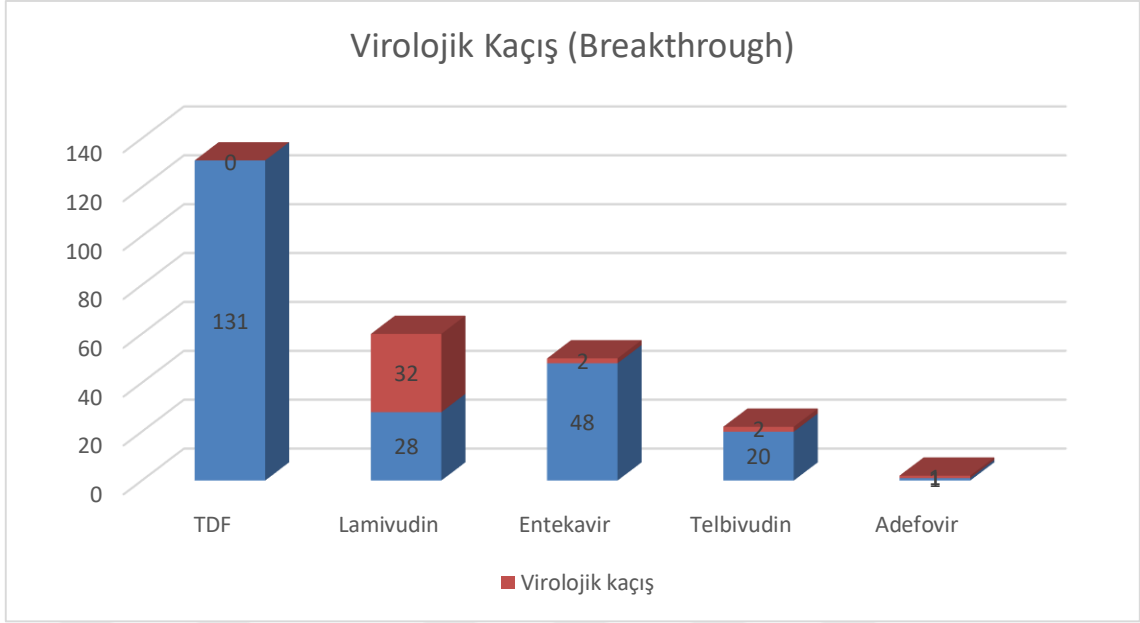
	Hasta Sayısı	OP	Kas Ağrısı	Kreatinin Artışı	Kusma	Baş Ağrısı	Gebelik
TDF	131 (%100)	7 (%5,3)	-	2 (%1,5)	1 (%0,8)	-	-
Lamivudin	65 (%100)	-	-	-	-	-	-
Entekavir	50 (%100)	-	-	-	-	1 (%2)	1 (%2)
Telbivudin	23 (%100)	-	10 (%43,5)	-	-	-	-
TAF	3 (%100)	-	-	-	-	-	-
Adefovir	2 (%100)	-	-	-	-	-	-
TDF + Entekavir	1 (%100)	-	-	-	-	-	-
Peg IFN	5 (%100)	-	-	-	-	-	-
PegIFN+ Lamivudin	2 (%100)	-	-	-	-	-	-

Hastaların farklı oral antiviral tedaviler altında tedavi başlangıcındaki ve en son kontrollerindeki kreatinin değerleri karşılaştırıldığında; TDF ve entekavir kullanan kişilerde sırasıyla ortalama 0,044 mg/dl ile 0,015 mg/dl düzeyinde kreatinin artışı olduğu saptanmıştır. Lamivudin kullanan kişilerde ortalama 0,021 mg/dl düzeyinde kreatinin artışı saptanmışken, telbivudin kullanan kişilerde ise 0,041 mg/dl düzeyinde kreatinin düşüşü saptanmıştır. Ortalama kullanım süreleri benzer olan TDF ile entekavirin ($p=0,018$) ve de lamivudin ile telbivudinin ($p=0,009$) kreatinin değerleri üzerine etkileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.



Şekil 11. Antiviral ilaçların kreatinin değerlerine etkisi

Hastaların tedavi altındaki takiplerinde gelişen virolojik kaçış oranları değerlendirildiğinde; TDF kullanan 131 kişinin hiçbirinde virolojik kaçış gözlenmezken, lamivudin kullanan 60 kişinin 32'sinde, entekavir kullanan 50 kişinin 2'sinde, telbivudin kullanan 22 kişinin 2'sinde, adefovir kullanan 2 kişinin 1'inde virolojik kaçış gözlenmiştir.



Şekil 12. Antiviral ajanlarda virolojik kaçış oranları

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın tedavi öncesi ve antiviral tedavi altındaki son kontroldeki APRI ve FIB-4 skorları, kullanılan farklı antiviral ilaçlardan bağımsız olarak hesaplandı. Antiviral tedavi öncesi ve sonrası APRI skorları değerlendirildiğinde; 180 hastada APRI skorunda azalma gözlenirken, 20 hastada artış saptandı. FIB-4 skorlarına bakıldığında ise; 128 hastada azalma, 67 hastada artış, 5 hastada ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı.

Tablo 11. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası APRI, FIB-4 skor değişimi

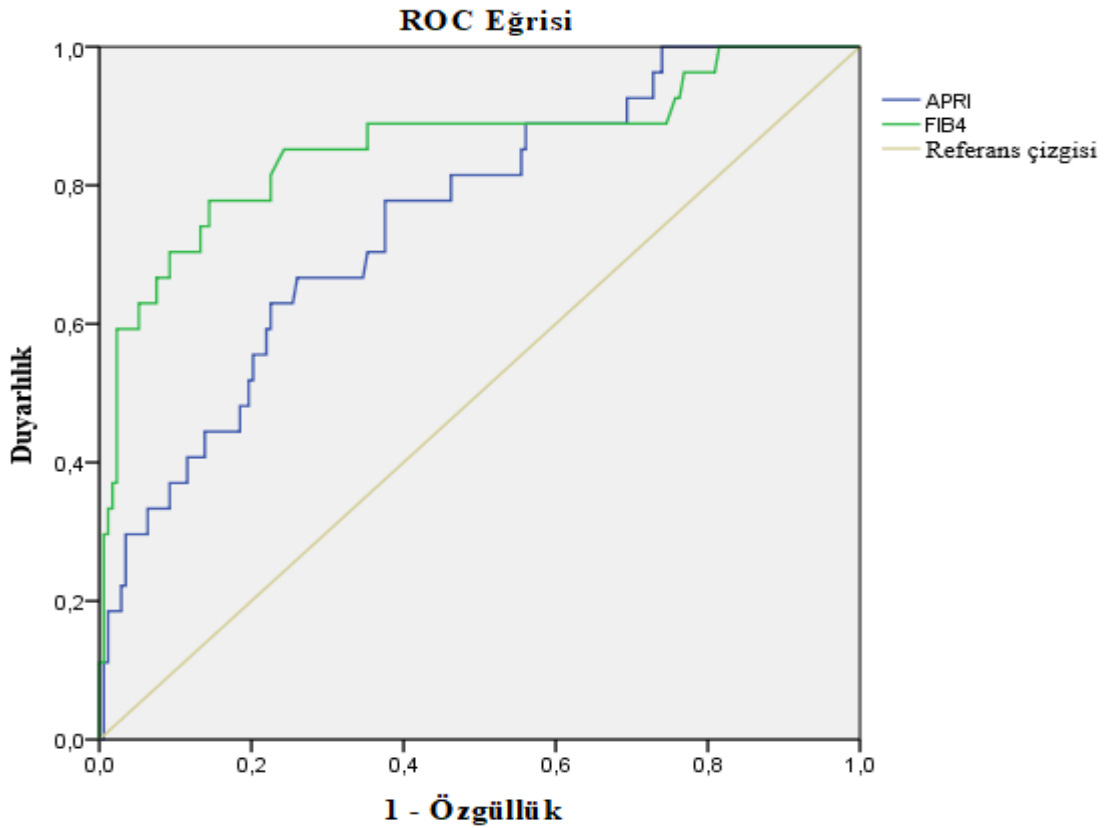
	Toplam Hasta	Skoru artan	Skoru azalan	Skoru benzer
APRI	200 (% 100)	20 (%10)	180 (%90)	0 (%0)
FIB-4	200 (% 100)	67 (%33,5)	128 (%64)	5 (%2,5)

Hastaların tedavi öncesi APRI skoru değeri ortalama $0,961 \pm 1,444$ (0,132-14,734) iken, antiviral tedavi sonrası APRI skoru ortalama değeri $0,285 \pm 0,331$ (0,088-4,405) olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Tedavi öncesi FIB-4 skoru ortalama değeri $1,65 \pm 1,58$ (0,38-9,89), antiviral tedavi sonrası FIB-4 skoru ortalama değeri $1,14 \pm 0,83$ (0,03-9,11) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası APRI, FIB-4 skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
APRI skoru			
Ortalama ± ss	0,961 ± 1,444	0,285 ± 0,331	<0,001
Aralık	0,132-14,734	0,088-4,405	
FIB-4 skoru			
Ortalama ± ss	1,65 ± 1,58	1,14 ± 0,83	<0,001
Aralık	0,38-9,89	0,03-9,11	

Hastaların antiviral tedavi öncesi dönemdeki hesaplanan APRI ve FIB-4 skorlarının karaciğer sirozu tanısını koymadaki tanısal değerini gösteren ROC eğrisindeki EAA değerleri sırasıyla 0,753 (%95 güven aralığı = 0,657 – 0,848, p<0,001) ile 0,858 (%95 güven aralığı = 0,765 – 0,951, p<0,001) olarak hesaplandı.



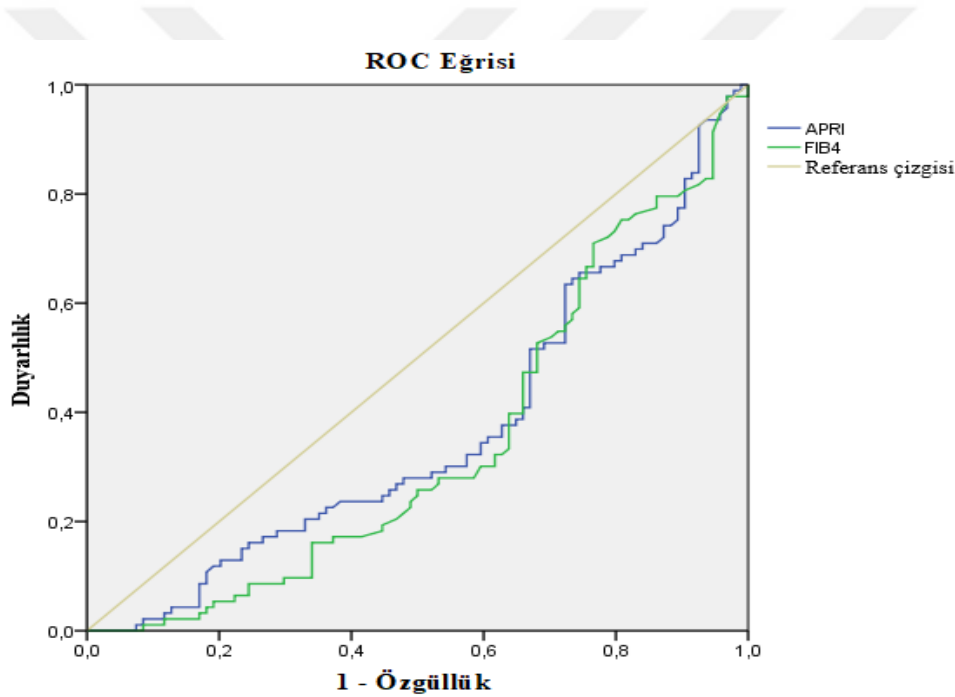
*APRI EAA: 0,753 (%95 güven aralığı = 0,657 – 0,848, p<0,001)

*FIB-4 EAA: 0,858 (%95 güven aralığı = 0,765 – 0,951, p<0,001)

Şekil 13. Karaciğer sirozu tanısını koymadaki APRI ve FIB-4 sınır değerlerinin belirlendiği ROC eğrisi

Karaciğer siroz tanısında APRI sınır değerinin 0,786 kabul edilmesi halinde duyarlılık %67, özgüllük %74 olarak tespit edilmişti. FIB-4 sınır değerinin 1,90 kabul edilmesi halinde ise duyarlılık %78, özgüllük %86 idi. Çalışmamızda karaciğer siroz tanısında FIB-4 değerlerinin APRI değerlerinden daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca her iki test birlikte kullanıldığında ise duyarlılık %67, özgüllük %90 olarak saptandı.

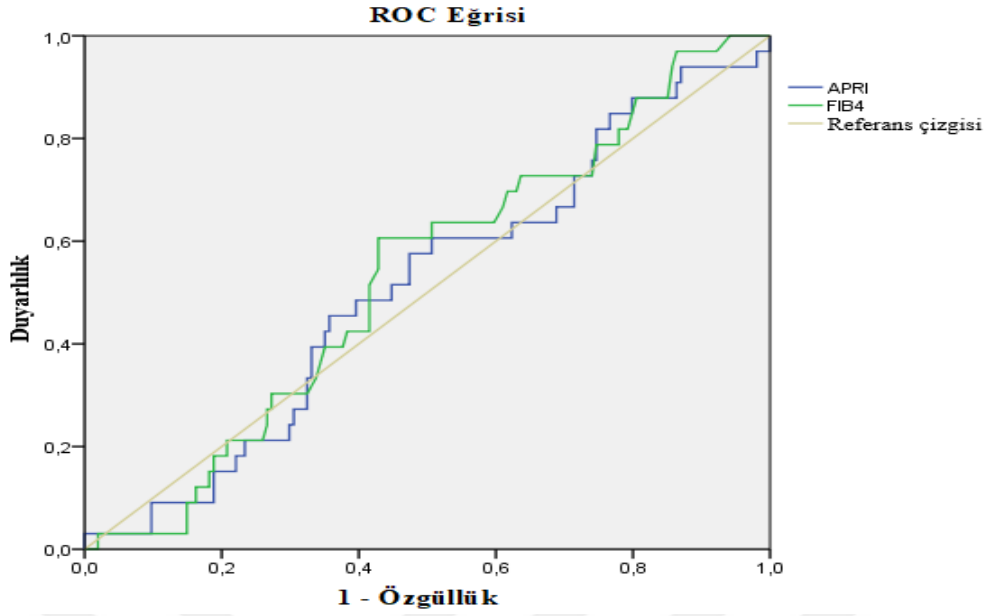
Çalışmamızda klinik ve biyopsi uyumsuzluğu olan 2 hastanın dışındaki, karaciğer biyopsisi yapılan 187 hastanın tedavi öncesi APRI ve FIB-4 skorları ile karaciğer biyopsi Modifiye HAI fibroz skorları (F2-3-4) arasındaki korelasyon şekil 14-16'da gösterilmiştir.



*APRI sınır değeri: 0,399, Duyarlılık: %63, Özgüllük: %28, EAA: 0,366 p=0,002

*FIB-4 sınır değeri: 0,99, Duyarlılık: %53, Özgüllük: %32, EAA:0,342 p=0,000

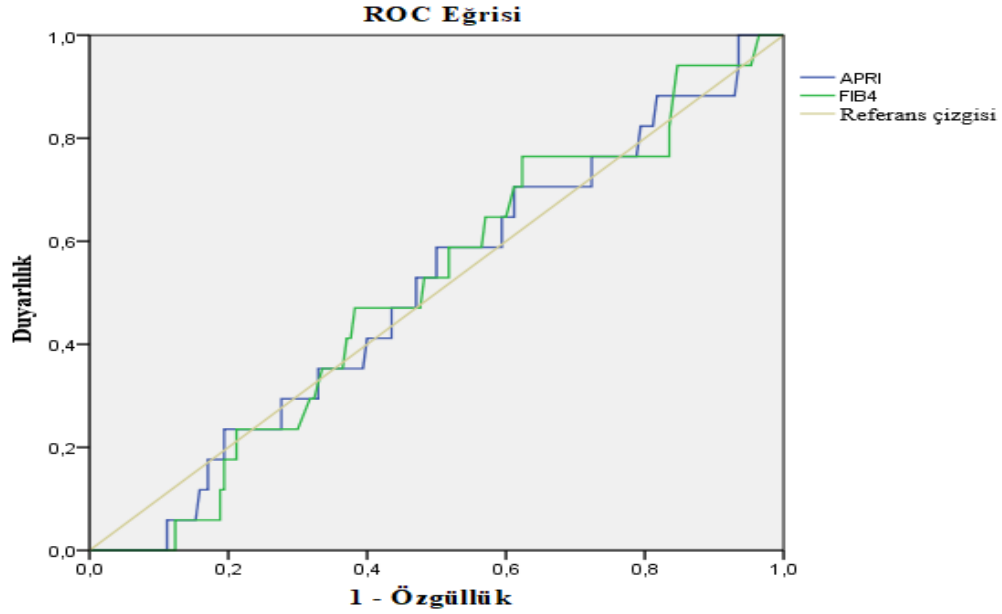
Şekil 14. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F2 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği



*APRI sınır değeri: 0,530, Duyarlılık: %58, Özgüllük: %53, EAA: 0,509 p=0,870

*FIB-4 sınır değeri: 1,25, Duyarlılık: %61, Özgüllük: %57, EAA: 0,530 p=0,588

Şekil 15. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F3 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği



*APRI sınır değeri: 0,513, Duyarlılık: %59, Özgüllük: %50, EAA: 0,503 p=0,964

*FIB-4 sınır değeri: 1,41, Duyarlılık: %47, Özgüllük: %62, EAA: 0,507 p=0,920

Şekil 16. APRI, FIB-4 değerlerinin Modifiye HAI F4 skorunu belirlemedeki duyarlılık, özgüllük oranları ve ROC eğrisi grafiği

İleri evre karaciğer hastalığı olmayan, başlangıç karaciğer biyopsi fibroz skorları düşük olan, uzun süredir antiviral tedavi altında HBV DNA değerleri saptanamaz düzeylerde takip edilen hastaların tedaviyi kesme istekleri de göz önünde bulundurularak antiviral ilacı kesilen 49 hasta tespit edildi. Tedavisi kesilen hastaların takiplerinde 32 (%65,3) kişide virolojik relaps, 26 (%53) kişide ise biyokimyasal relaps tespit edildi. Sadece virolojik relaps kabul edilip tedavi başlanmayan 5 kişinin uzun dönem takiplerinde 4 kişide HBV DNA düzeyleri <20.000 IU/ml, 1 kişi de ise >20.000 IU/ml saptanmıştır.

Antiviral tedavi kesimi sonrası erken dönemde (ilk 2 ayda) sadece virolojik alevlenme saptanan (n=2) ve sadece biyokimyasal alevlenme (n=2) saptanıp antiviral tedavi başlanmayan toplam 4 hastanın uzun dönem takiplerinde ALT değerleri normal sınırlarda, HBV DNA düzeyleri ise <2000 IU/ml idi. Bu hastaların takiplerinde remisyonun devam ettiği gözlemlendi. Virolojik ve biyokimyasal yanıt alındığı kabul edilen 7 kişinin ise ilaçsız takip edilme süresi, “virolojik/biyokimyasal yanıt” tanı kriteri olan 1 yıllık süreye ulaşamamıştı.

Tedavisi kesilen 49 hastanın 24 (%48,9)’üne virolojik ve biyokimyasal relaps gelişmesi nedeniyle, 1 (%2)’ine ise sadece virolojik relaps gelişmesi nedeniyle antiviral tedavi başlanmıştır. Hastalarda kesilen ilaçlar sonrası virolojik/biyokimyasal relaps gelişme durumu tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tedavi kesimi sonrası relaps oranlarının ilaçlara göre dağılımı

	Virolojik Relaps	p değeri	Biyokimyasal Relaps	p değeri
TDF (n=23)	16 (%69,6)	0,66	15 (%65,2)	0,24
Lamivudin (n=13)	9 (%69,2)	0,77	4 (%30,8)	0,10
Entekavir (n=7)	5 (%71,4)	0,73	5 (%71,4)	0,33
Telbivudin (n=5)	1 (%20)	0,03	1 (%20)	0,14
TAF (n=1)	1 (%100)	-	1 (%100)	-
Toplam (n=49)	32 (%65,3)		26 (%53)	

Antiviral tedavisi kesilen hastalarda kullanılan ilaçlar ile virolojik ($p=0,18$) ve biokimyasal ($p=0,07$) relaps oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tedavisi kesilen hastalarda virolojik relaps gelişme ortanca süresi 60 gün (30-1.230 gün), biyokimyasal relaps gelişme ortanca süresi de 60 gün (30-690) olarak hesaplandı. Virolojik ve biyokimyasal olarak remisyonda takip edilen hastaların takip süresinin ortanca değeri ise 540 gün (150-1.800 gün) olarak hesaplandı.

Hastaların uzun dönem takiplerinde 5 (%2,5) kişi HSK tanısı almıştı. HSK tanısı alan hastaların tamamı sirotik karaciğer hastalığına sahipti. HSK gelişen kişilerde kullanılan antiviral ajanlara bakıldığında; 4 hastanın TDF, 1 hastanın da entekavir kullandığı tespit edildi. Bu hastalara HSK tanısı konulduğu sırada 3 hasta TDF

tedavisinin 5. yılında, 1 hasta TDF tedavisinin 6. yılında, 1 hasta da entekavir tedavisinin 8. yılında bulunmaktaydı. HSK gelişen hastalardan 4 kişiye cerrahi operasyon, 1 kişiye ise karaciğer nakli uygulanmıştı. HSK tanısı konan hastaların 3'ü ilk yıl içinde, 1'i 2. yılda hayatını kaybetmişti. Cerrahi operasyon yapılan bir kişinin ise 1 yıllık takibi sırasında ölüm gözlenmedi. TDF ile entekavir kullanan kişiler arasında HSK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,651). Hastalarda kullanılan antiviral ilaç ile HSK ve ölüm gelişme durumu tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Antiviral ajanlara göre HSK ve mortalite oranları

	Hasta sayısı	HSK	Mortalite	p değeri
TDF	120 (% 100)	4 (%3,3)	3 (%2,5)	0,654
Entekavir	44 (% 100)	1 (%2,3)	1 (%2,3)	0,869
Lamivudin	23 (% 100)	0 (%0)	0 (%0)	-

Takipleri sırasında 6 (%3) hastada HBsAg seroklirensi saptandı. Hastaların 1'inde siroz mevcuttu. HBsAg seroklirensi sağlanan hastaların 3'ü TDF tedavisi, 1'i ise entekavir tedavisi kullanmaktaydı. 6 yıl telbivudin kullanımı sonrası tedavisi kesilen 1 hastada 24 ay sonra, 5 yıl TDF kullanımı sonrası tedavisi kesilen 1 hastada da 9 ay sonra HBsAg seroklirensinin geliştiği saptandı. HBsAg seroklirens gelişme süreleri; 69 ay, 78 ay, 81 ay, 96 ay, 113 ay ve 144 ay olarak tespit edildi.

HBsAg serokenversiyonu; TDF tedavisi kullanan 1 hastada tedavinin 84. ayında, telbivudin tedavisi kesilen hastanın 24. ayında ve TDF tedavisi kesilen hastanın 48. ayı olmak üzere toplamda 3 (%1,5) hastada tespit edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, “HBeAg negatif kronik hepatit B” tanısı ile en az 3 yıl boyunca antiviral tedavi altında takip edilen 200 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışmada, karaciğer siroz tanısında altın standart olarak değerlendirilen karaciğer biyopsisinin azımsanmayacak oranda hatalı sonuçlar verebileceği dikkati çekmiştir. Ayrıca noninvazif yöntemlerden FIB-4 skorunun siroz tanısının konulmasında yüksek duyarlılık (%78) ve özgüllüğe (%86) sahip olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, tedavisi kesilen hastalar değerlendirildiğinde, hastaların yaklaşık yarısında (%49) antiviral ajanının yeniden başlanmasına gerek duyulmamıştır. Tedavisi devam eden grupta HBsAg seroklirensi %2 iken, tedavi kesilen grupta ise %6,1 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Bu veriler eşliğinde, HBeAg negatif kronik hepatit B tanılı hasta grubunda tedavi sonlanımının hasta sağaltımında etkili bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır.

Hastaların epidemiyolojik verileri incelendiğinde çoğunluğun 30-50 yaş (%57) arasında ve erkek cinsiyette (%63,5) oldukları görülmüştü. Ortanca yaş 44 iken, ortalama yaş $44,4 \pm 12,6$ idi. Ülkemizde *Kayaaslan ve ark.*'nin yaptığı bir çalışmada 252 tedavi naif KHB olgusu değerlendirildiğine erkek cinsiyet oranının %66, ortanca yaşın 43 olduğu görüldü (73). *Sun ve ark.*'nin yaptığı 6688 KHB olgusunun değerlendirildiği çalışmada da erkek cinsiyet oranının %66,1, ortalama yaşın $43,2 \pm 14,6$ ile çalışmamızla benzer oranlarda olduğu görüldü (74).

Çalışmamızda anti-HAV IgG sonuçlarına ulaşılabilen hastalar değerlendirildiğinde %89,3 oranında antikor yanıtının mevcut olduğu gözlenmiştir. Ülkemizden *Özden HT.*'nin HBV ile enfekte olan 455 olguyu incelediği bir çalışmada anti-HAV IgG pozitifliği oranı %93,6, Güney Kore de *Lee ve ark.*'lerinin 697 olguyu incelediği çalışmada %49,1, İranda *Roushan ve ark.*'lerinin 286 olguyu incelediği başka bir çalışmada %94,5 oranında seropozitiflik saptanmıştı (75-77). Çalışmalardaki anti-HAV IgG seropozitiflik oranlarındaki belirgin farklılık ön planda bölgeler arasındaki Hepatit A virüs prevelansındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların başlangıç tedavilerine bakıldığında; 72 (%36) hastanın TDF, 59 (%29,5) hastanın lamivudin, 40 (%20) hastanın entekavir, 21 (%10,5) hastanın telbivudin, 5 (%2,5) hastanın Peg IFN α , 2 (%1) hastanın Peg IFN α + lamivudin, 1

(%0.5) hastanın ise adefovir kullanıldığı tespit edilmişti. Çalışmamızda IFN temelli rejim kullanan hasta sayısının az olması; tedavi yanıtı alınan hastalarda tedavi toplam süresinin 1 yıl olması nedeniyle çalışmamızın kabul kriteri olan “en az 3 yıllık antiviral tedavi altında takip” maddesini doldurmamaları ve de göreceli olarak sıklıkla geçmiş zamanlarda kullanılan bir tedavi seçeneği olduğu için dosya verilerine ulaşmadaki zorluklar sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yine benzer şekilde adefovir kullanan hasta sayısı da oldukça düşük saptanmıştı. Bu durumun nedeni de adefovir’in lamivudinle beraber ilk kullanıma giren oral antiviral ajanlardan biri olması nedeniyle genellikle dosya verilerine ulaşılabilmesidir.

Başlangıç HBV DNA değerleri kıyaslandığında TDF ve entekavir kullanan kişilerde benzer oranlarda yüksek seviyeler, telbivudin ve lamivudin kullanan kişilerde de benzer oranlarda düşük seviyeler saptandı. HBV DNA düzeyleri arasındaki bu farkın oluşmasının nedeninin de geçmiş dönemlerde SUT yönetmeliğindeki viral yükü 2.000.000 IU/ml altında olan kişilerde öncelikle lamivudin ya da telbivudin kullanımını şart koşması olduğu düşünülmektedir. Sirotik hastalarda kullanılan tedavi seçeneklerine bakıldığında hastaların %42,9’unda entekavir’in tercih edildiği görüldü. Toplam tedavi tercihleri arasındaki oranının %20 olmasına rağmen sirotik hastalarda oldukça yüksek oranda kullanılmıştı. Sirotik hastalarda genellikle entekavirin tercih edilmesinin sebebi viral yükü hızlı baskılaması ve yüksek direnç bariyerine sahip olmasıdır.

Çalışmamızda klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgular ile değerlendirildiğinde siroz kabul edilen 2 hastanın karaciğer biyopsi fibroz skorunun F2 ve F3 olarak raporlandığı tespit edildi. Günümüzde karaciğer fibroz derecesini göstermek için birçok farklı noninvazif parametreler geliştirilmesine rağmen altın standart hala karaciğer biyopsisi’dir. Ancak farklı çalışmalarda da gösterildiği gibi oldukça önemli dezavantajları da bulunmaktadır. *Regev ve ark.*’nin çalışmasında, kronik hepatit C tanılı 124 hastaya laparoskopi eşliğinde karaciğerin sağ ve sol lobundan 2 ayrı biyopsi yapılmış ve patoloji preparatları “Modifiye Scheuer skorlama sistemi” ile değerlendirilmiştir. *Regev ve ark.*’nin çalışmasında; hastaların %33’ünde en az bir evre fibroz skoru değerlendirme farkı, %2,5’inde ise iki evre fibroz skoru değerlendirme farkı saptanmıştı. Aynı preparatlar farklı pataloglar tarafından değerlendirildiğinde ise % 6-10 oranında farklılık saptanmıştı. Hastaların %14,5’inde ise siroz tanısının tek biyopsi ile atlanabildiği tespit edilmişti (78). *Colloredo* ve ark tarafından kronik viral

hepatit tanılı karaciğer biyopsi örnekleme >3 cm olan 161 patolojik materyalin herbiri 1 cm, 1,5 cm ve 3 cm olarak 3 farklı şekilde değerlendirildiğinde <3 cm olan örneklerde %12 oranında ileri derecedeki fibroz saptanamamıştı (79). Çalışmalarda da tespit edildiği gibi; karaciğer histolojisinde siroz bulgularının heterojen dağılımı nedeniyle örnekleme uyumsuzlukları, patolojik incelemeye gönderilen materyalin boyutu ve patolog değerlendirmeleri arasındaki farklar, karaciğer biyopsisinin dezavantajlarıdır. Çalışmamızda klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak sirotik bulgulara sahip olan 2 hastanın biyopsi fibroz skorlarının düşük saptanmasının bu nedenlerin herhangi birinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle seyrek olmakla birlikte karaciğer biyopsisinin fibroz derecesini belirlemede hatalı sonuçlar verebileceği, hastaların eş zamanlı olarak klinik, radyolojik, biyokimyasal parametreler eşliğinde de değerlendirilmesi gerektiği gözardı edilmemelidir.

Marcellin ve ark. tarafından KHB tanılı TDF kullanan 348 hastanın değerlendirildiği çalışmada tedavinin 240. haftasında kontrol karaciğer biyopsisi yapılmış ve hastaların %87'sinde histolojik aktivite skorunda azalma, %51'inde fibroz skorunda azalma tespit edilmiştir. Hastaların %5'inde fibroz skorunda artma, 3 (%0,9) hastada ise siroz gelişimi tespit edilmiştir (80). *Papachrysos ve ark.* tarafından 50 HBeAg negatif KHB tanılı hastanın, antiviral tedavinin ortalama 72.6 ± 27.8 ayında kontrol karaciğer biyopsisi ile değerlendirildiği çalışmada "HAI nekroinflamatuvar aktivite" skorunda ortalama 1.10 ± 1.06 , "METAVİR" fibroz skorunda ortalama 0.56 ± 0.73 puanlık azalma saptanmıştır. Hastaların 1'inde ise fibroz skorunda 1 puanlık artış saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda ise HAI skorunda ortalama $3,86 \pm 2,29$ puanlık, fibroz skorunda da ortalama $0,80 \pm 0,94$ puanlık düşüş saptandı. Hastaların 1'inde ise fibroz skorunda 1 puanlık artış gözlemlendi. Yapılan farklı çalışmalarda da gösterildiği gibi antiviral tedaviler, hastaların çoğunda karaciğerde histolojik aktivite derecesi ve/veya fibroz evresinde olumlu değişimlere neden olmaktadır. Hastaların oldukça az bir kısmında ise fibroz derecesinde hafif düzeyde ilerleme görülebilmektedir. Bu histopatolojik kötüleşmenin; tedavi uyumu iyi olan, klinik olarak remisyonda takip edilen hastalar da biyopsi materyallerinin değerlendirilmesindeki biyopsi örnekleme hataları, patolog görüşleri arasındaki farklar gibi işlem ilişkili kısıtlılıklardan/dezavantajlardan dolayı da olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Karaciğer sirozu tanısını koymadaki non invazif yöntemlerden birkaçıda APRI ve FIB-4 skorlarıdır. *Tseng ve ark.*'nın 101 KHB tanılı hastanın biyopsi skorları ile APRI ve FIB-4 skorları arasındaki korelasyonu incelediği çalışmada FIB-4 skorunun fibroz derecesini belirlemede daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (82). *Xiao ve ark.*'nin 39 çalışmadan 9377 hastanın verilerini değerlendirdikleri meta-analizde de yüksek fibroz değerlerinde (F3-6) FIB-4 skorlarının daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada siroz tanısında APRI EAA değeri 0,720, FIB-4 EAA değeri 0,780 olarak hesaplanmıştı (83). Bizim çalışmamızda da APRI ve FIB-4 skorlarının F2-F3-F4 fibroz derecelerinde anlamlı EAA veya “p” değerine sahip olmadıkları tespit edilmiştir. F5-F6 derecelerinde ise APRI EAA 0,753, FIB-4 EAA 0,858 saptanmış olup anlamlı p değerine sahip oldukları tespit edilmiş ve FIB-4 skorunun diğer çalışmalarla benzer şekilde daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde APRI ve FIB-4 skorlarının hafif/orta düzeyde fibrozun değerlendirilmesinde güvenilir olmadığı, ancak siroz tanısını koymada özellikle de FIB-4 skorunun daha güvenilir bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bu nedenle FIB-4 skorumun sisteminin özellikle karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda, siroz tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Antiviral tedavi ile karaciğerdeki hasarın kontrol altına alınmasıyla birlikte düzelen parametreler APRI ve FIB-4 skorlarında azalmalara neden olmaktadır. *Liu ve ark.*'nin HBeAg negatif KHB tanılı entekavir kullanan 303 hastanın 5 yıllık takiplerini değerlendirdiği çalışmada da tedavi öncesi ve 5. yıl sonu APRI, FIB-4 skorları hesaplanmıştı. Her iki skorda da anlamlı azalmalar görülmekle beraber APRI skorlarının tedavi etkinliğini değerlendirmede daha güvenilir olduğu saptanmıştı (84). Bizim çalışmamızda da antiviral tedavi öncesi ve sonrası APRI ve FIB-4 skorları karşılaştırıldığında APRI skorunda daha fazla olmakla beraber her iki skorda da anlamlı derecede azalma saptanmıştı. Ancak 20 (%10) hastada APRI skorunun, 67 (%33,5) hastada FIB-4 skorunun yükseldiği tespit edildi. APRI ve FIB-4 skorlarındaki bu yükselmeler genelde hafif-orta şiddette hastalığı olup klinik olarak stabil olan kişilerdeki minimal düzeylerde saptanan yüksekliklerdi. Antiviral tedaviye rağmen FIB-4 skoru artan hasta sayısının fazla olması; FIB-4 skorunun yaşla doğru orantılı, ALT düzeyi ile ters orantılı olarak hesaplanmasından kaynaklanmaktadır. Bu durumun FIB-4 skorunun tedavi altındaki hastalarda takip için kullanımını kısıtladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 1. yıl sonu virolojik yanıt oranlarına bakıldığında; bu oranlar TDF'de %82,8, lamivudinde %84,3, entekavirde %84,2, telbivudinde %95 saptandı. *Lai ve ark.*'larının tedavi naif HBeAg negatif KHB tanılı 648 kişiyi değerlendirdikleri faz 3 çalışmasında 48. hafta virolojik yanıt oranları entekavir kullanan kişilerde %90, lamivudin kullanan kişilerde ise %72 olarak hesaplanmıştı (85). *Buti ve ark.*'larının çalışmasında HBeAg negatif KHB tanılı TDF kullanan 140 kişinin 1. yıl sonu virolojik yanıt oranı %93 olarak hesaplanmıştı (86). *Lai ve ark.*'nın 446 HBeAg negatif KHB tanılı hastayı değerlendirdiği faz 3 çalışmasında da 1.yıl sonu virolojik yanıt oranı telbivudin kullanan kişilerde %88,3, lamivudin kullanan kişilerde ise %71,4 olduğu görülmektedir (67). *Hou ve ark.*'nın çalışmasında ise 480 HBeAg negatif KHB tanılı entekavir ile tedavi olan hastada 48. hafta sonu virolojik yanıt oranı %88 olarak tespit edilmiştir (87). 48.hafta sonu virolojik yanıt oranlarımız diğer çalışmalarla benzer olmakla beraber, telbivudin ve lamivudin yanıt oranları göreceli olarak daha yüksek iken, TDF yanıt oranları ise göreceli olarak daha düşük saptanmıştır. Geçmiş yıllardaki SUT yönetmeliği doğrultusunda düşük viral yüke sahip hastalarda telbivudin ya da lamivudin kullanma zorunluluğu, bu ilaçları kullanan kişilerde başlangıç viral yükün anlamlı dercede düşük olmasına neden olarak virolojik yanıt oranlarının daha yüksek saptanmasını sağladığı düşünülmektedir. Telbivudin kullanan örnek evrenin az sayıda olması da diğer bir faktördür. Ayrıca geçmiş dönemlerde SUT yönetmeliği doğrultusunda 6 aylık lamivudin tedavisi ile HBV DNA negatifleşmeyen kişilerde tedavi değişikliğine gidilmesinden dolayı bu hastalarda virolojik yanıt oranlarına bakılamaması, lamivudin deki virolojik yanıt oranlarının daha yüksek olmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

KHB tanılı hastaların tedavi takiplerinde geçmiş dönemlerde sıkça karşımıza çıkan antiviral ajan direnci, günümüzde tercih edilen TDF, TAF ve entekavir seçenekleri ile oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. *Tenney ve ark.*'nın yaptığı nükleozid/nükleotid analogları naif KHB tanılı entekavir kullanan 663 hastanın uzun dönem takiplerinin 5. yıl sonu değerlendirmelerinde, moleküler yöntemlerle kanıtlanmış %1,2 oranında direnç, %0,8 oranında virolojik kaçış tespit edilmişti (88). *Park ve ark.*'nın yaptığı tedavi naif KHB tanılı entekavir kullanan 200 hastanın takibinde de entekavir direnci moleküler yöntemlerle kanıtlanmış sadece 2 (%1) olgu tespit edilmişti (89). *Tenney ve ark.*'yaptığı lamivudin direnç mutasyonu varolan hastaların entekavir

tedavisi ile takip edildiği çalışmada ise 4. yıl sonu entekavir direnç oranı %39 gibi oldukça yüksek oranda tespit edilmişti (90). Bizim çalışmamızda da, entekavir kullanan 3 (%6) kişide olası direnç nedeniyle tedavi değişimi olduğu tespit edildi. Ancak hastaların hiçbirinde moleküler yöntemlerle direnç analizi yapılmamıştı. Entekavire olası direnç nedeniyle tedavisi değiştirilen hastalar incelendiğinde ise 2 kişinin geçmiş dönemlerde lamivudin tedavisi kullanmış olduğu tespit edildi.

Günümüzde klinik kullanımda TDF'ye karşı direncin olmadığı kabul edilmektedir. Sadece bir çalışmada TDF direncinin olduğu 2 olgu bildirilmekle beraber, bu görüşü destekleyen başka hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada *Sheldon ve ark.*'ları tarafından HIV ile koenfekte olup TDF tedavisi alan 43 hastanın tedavi öncesindeki ve tedavi sırasındaki HBV DNA polimeraz genlerine sekans analizi yapılmıştı. 12 aydan uzun süre TDF kullanmasına rağmen saptanabilir viral yükü olan 2 hastada HBV DNA polimeraz'ın katalitik bölgesinin distal ucunda in vitro TDF duyarlılığını azaltan yeni bir mutasyon saptanmıştı (62). İn vitro TDF'ye duyarlılığı azaltan mutasyon tespiti dışındaki yapılan birçok klinik çalışmada ise henüz kanıtlanmış TDF direnci gösterilememiştir (89,91,92,93). Bizim çalışmamızda da TDF karşı olası ya da kanıtlanmış direnç tespit edilmemiştir.

Nispeten geçmişte tercih edilen lamivudin, telbivudin ve adefovir ilaçlarının uzun dönem takiplerinde ise ilaç direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. *Liaw ve ark.*'ları tarafından 921 HBeAg pozitif, 446 HBeAg negatif KHB tanı hastaların 2 yıllık takiplerinin değerlendirildiği çalışmada HBeAg pozitif telbivudin kullanan hasta grubunda %28,8 virolojik kaçış, %25,1 kanıtlanmış direnç; lamivudin kullanan hasta grubunda %46,9 virolojik kaçış, %39,5 moleküler yöntemlerle kanıtlanmış direnç saptanmıştı. HBeAg negatif grupta ise telbivudin kullanan kişilerde %12,2 virolojik kaçış, %10,8 kanıtlanmış direnç; lamivudin kullanan kişilerde %31,7 virolojik kaçış, %25,9 kanıtlanmış direnç saptanmıştı (94). *Yuen ve ark.*'nın yaptığı 142 HBeAg pozitif KHB tanı lamivudin kullanan hastaların uzun dönem takiplerinde 8. yıl sonu kanıtlanmış direnç oranı %76,3 olarak saptanmıştı (95). *Hadziyannis ve ark.*'nın yaptığı 125 HBeAg negatif KHB tanı hastanın 5 yıllık uzun dönem takiplerini değerlendirdikleri çalışmada adefovir direnç oranı %29 saptanmıştı (96). Bizim çalışmamızda da telbivudin kullanan kişilerde %9,1 oranında virolojik kaçış, %13,6 oranında olası direnç saptanmıştı. Bu oranlar önceki çalışmalarla benzer olmakla

beraber örnek evrenin az sayıda olması ve olası direnç olarak değerlendirilen 3 vakada da moleküler yöntemlerle saptanmış mutasyonun gösterilememiş olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Çalışmamızda 2. yıl sonu lamivudin kümülatif direnç oranı %24,8, 8.yıl sonu kümülatif direnç oranı %83,9 saptanmıştı. Dirençli kabul edilen hastaların sadece 8'inde (%24) moleküler yöntemlerle direnç saptanabilmişti. Lamivudinin erken dönemdeki kümülatif direnç oranı diğer çalışmalarla benzer düzeylerde olmakla birlikte geç dönem kümülatif direnç oranı daha yüksek idi. Bu durumun; hastaların çoğunluğunda moleküler yöntemlerle kanıtlanmayan klinik şüphe ile konulan “ilaç direnci” tanımlamasının, hasta uyumsuzluğu, ilaç etkileşimi, virolojik kaçış gibi farklı nedenlerle ortaya çıkan klinik ile karıştırılması ve de 5 yıl ve üzerinde takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle ortaya çıkan oransal yükseklik nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Lamivudine moleküler yöntemlerle direnç geliştiği kanıtlanan 8 vakanın direnç analizlerine bakıldığında tüm virüslerde lamivudin direncine eşlik eden telbivudin direnci de bulunmaktaydı. Bu durumun nedeni hastaların tümünde M204I/V bölgesinde mutasyon olmasıydı. Bu vakaların bir kısmında L180M bölgesinde de mutasyon olduğu için; 4 vakada entekavir direnci, 2 vakada ise entekavire olası direnç tespit edilmişti. Hastaların hiçbirinde adefovir direncine de yol açabilecek bölgelerde mutasyon saptanmamıştı. *Tenney ve ark.*'nın lamivudin direnci olup entekavir kullanan hastaların uzun dönem takiplerinde saptadıkları %39'luk entekavir direnç oranları ve de çalışmamızda lamivudin direncini moleküler yöntemlerle tespit ettiğimiz hastalardaki eşlik eden yüksek oranda entekavir direnç oranları da göstermektedir ki lamivudin tedavisi alıp direnç gelişen kişilerde antiviral ajan olarak entekavir kullanımından kaçınmak gerekmektedir.

TDF doz bağımlı olarak proksimal renal tübüller de hasara neden olmakta ve bu hasar genellikle maruziyet ortadan kalkınca düzelmektedir (97). Ayrıca TDF kullanımı HIV ile enfekte kişilerde kemik dansitometresinde belirgin azalmaya neden olmaktadır (98). TDF'nin kemik ve böbrek fonksiyonları üzerine bu yan etkileri, KHB tanı hastalarda belirgin şekilde daha hafif izlenmektedir (99). *Wei ve ark.*'nın 1224 KHB tanı hastayı incelediği çalışmada 8 yıllık kümülatif osteopeni/osteoporoz insidansı; ilaçsız takip edilen grupta %10,17, TDF grubunda %13,17, entekavir grubunda %15,09 saptanmış ve 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı (100). Bizim

çalışmamızda da TDF kullanan 131 kişinin 2'sinde (%1,5) ilaç ilişkili böbrek hasarı nedeniyle, 7'sinde (%5,3) eşlik eden osteoporoz durumu olması nedeniyle tedavi değişikliğine gidildiği tespit edilmiştir. Ancak; hastaların tedavi öncesi Kemik Mineral Dansitometri (KMD) değerlerinin bilinmemesi, osteoporozu sebep olabilecek komorbid durumların değerlendirilmemiş olması osteoporozun gerçek sebebinin tespit edilememesine neden olmuştur.

Telbivudin genellikle asemptomatik kreatin kinaz yüksekliğine neden olmaktadır (94). *Zou ve ark.*'nın KHB tanılı telbivudin kullanan 200 hastayı incelediği çalışmada 3. yıl sonu kümülatif kreatin kinaz artış oranı %84,3, myopati oranı %5 olarak tespit edilmiş ve hastaların sadece 3'ü yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakmıştı (101). Faz 3 GLOBE ve 015 çalışmalarında telbivudin kullanan 518 hastanın 4. yıl sonu verileri incelendiğinde %4,8 oranında kas ağrısı, %15,6 oranında evre 3-4 (üst sınırın 7 katından fazla) kreatin kinaz yüksekliği saptanmıştı (102). Bizim çalışmamızda da 1 (%4,3) hastada evre 3-4 kreatin kinaz yüksekliği saptandı. Ancak hafif düzeylerdeki kreatin kinaz artışı olan kişilerde, hatta kreatin kinaz artışı saptanmayan 2 kişi de dahil olmak üzere toplam 10 (%43,5) hastada kas ağrısı nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir. Bu oran literatür verilerinin oldukça üstünde bir değerdir. Kas ağrısı şikayeti nedeniyle tedavi değişikliğine gidilen kişilerde elektromiyografi (EMG)'yle ileri inceleme yapılmamış olması nedeniyle "myopati" tanısı doğrulanamamıştır.

KHB enfeksiyonu, immunkompleks aracılı glomerüler hastalığa yol açarak renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir (103). Ayrıca KHB'ye bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığı olan kişilerde de birçok farklı mekanizmayla böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilmektedir (104). Antiviral tedavilerle hastalığı baskılanan kişilerde ise kullanılan ajan ilişkili böbrek fonksiyonlarında değişiklikler olabilmektedir. Adefovir kullanımına bağlı doz bağımlı nefrotoksisite birçok çalışmada tespit edilmiştir (105,106). KHB tanılı TDF kullanan hastaların uzun dönem takiplerini içeren çalışmaların çoğunda renal fonksiyonlarda hasar oluşturduğuna dair kanıt bulunmamakla birlikte TDF kullanımı sonrası fanconi sendromu ve nefrotik sendrom geliştiği belirtilen yayınlarda bulunmaktadır (92-107-108). Yapılan birçok çalışmada TDF kullanımına bağlı glomerüler filtrasyon hızında (gfr) azalmalar tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (109-111). Entekavir ve lamivudin kullanımının ise gfr değerini düşürdüğünü tespit eden çalışmaların (112-113)

yanında gfr değerini arttırdığını tespit eden birbirinden farklı birçok çalışma vardır (66,114,115). Telbivudin kullanımının ise henüz açıklanamamış bir mekanizmayla gfr değerlerini arttırarak renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir (66,116). Bizim alışmamızda da ortalama takip sureleri 63 ay olan TDF ve entekavir kullanan kişilerde sırasıyla ortalama 0,044 mg/dl ile 0,015 mg/dl düzeyinde kreatinin artışı olduğu ve iki ilaç karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,018$). Ortalama takip sureleri 44 ay olan lamivudin ile telbivudin kullanan kişiler karşılaştırıldığında, sırasıyla ortalama 0,021 mg/dl düzeyinde kreatinin artışıyla 0,041 mg/dl düzeyinde kreatinin düşüşü olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,009$).

KHB tanılı hastalarda antiviral tedavinin kesilme durumu, tedaviyle amaçlanan nihai hedef olan HBsAg kaybının sağlanabilmesi halinde önerilmektedir (44). Ancak hastaların oldukça az bir kısmında bu hedefe ulaşılabilmektedir. Bu nedenle de karaciğer hasarı hafif düzeylerde olup takiplerine düzenli şekilde gelebilecek hastalar da HBeAg durumu göz önüne almarak tedavi sonlanımı açısından farklı önerilerde bulunulmuştur. Sirotik olmayan HBeAg pozitif KHB tanılı hastalarda APASL 2015, EASL2017 ve AASLD 2018 klavuzlarında HBeAg serokonversiyonu sağlandıktan sonra HBV DNA saptanamaz düzeylerde, ALT normal seviyelerde takip ediliyorsa en az 1 yıllık tedaviden sonra antiviral ajanın kesilmesi önerilmektedir (9,44,45). Ancak AASLD 2018 klavuzunda anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalarda da klinik kötüleşme ihtimalinin olduğu, bu nedenle antiviral tedavinin sürekli olarak devam edilebileceği de ifade edilmiştir (45). Sirotik olmayan HBeAg negatif KHB tanılı hastalarda ise klavuzlar arasında bir görüş birliği bulunmamaktadır. APASL 2015 klavuzunda HBsAg seroklirensi sağlandıktan sonra en az 1 yıllık tedavi ya da anti-HBs serokonversiyonu oluştuktan sonra antiviral ajanın kesilmesi önerilmektedir. 6 aylık ara ile 3 kez dökümente edilmiş HBV DNA negatifliği saptanan en az 2 yıldır tedavi alan hastalarda da antiviral ajanın kesilebileceği ifade edilmiştir (44). EASL 2017 klavuzunda da en az 3 yıldır virolojik supresyon altında izlenen hastalarda antiviral ajanın kesilebileği ifade edilmiştir (9). AASLD 2018 klavuzunda ise tedavinin verilmesine engel bir durum olana kadar antiviral ajanın sürdürülmesi önerilmektedir. Ancak HBsAg seroklirensi gözlenen kişilerde tedavi kesiminin uygulanabileceği ancak

güncel verilerin tedavi sonlanım kararına rehberlik edebilecek düzeyde yeterli kanıt düzeyine sahip olmadığı bildirilmiştir (45).

Marcellin ve ark.'nin çalışmasında 48 haftalık lamivudin tedavisi kesilen HBeAg negatif KHB tanılı 181 hasta değerlendirilmiş; 1. yıl sonunda biyokimyasal relaps %56, virolojik relaps %71 oranında saptanmıştı (117). *Fung ve ark.*'nin çalışmasında 96 haftalık lamivudin tedavisi kesilen HBeAg negatif KHB tanılı 50 hasta değerlendirilmiş; 1.yıl sonunda klinik relaps %18, virolojik relaps %50 oranında saptanmıştı (118). *Hadziyannis ve ark.*'nin çalışmasında 4-5 yıl arasında adefovir kullanıp tedavisi kesilen 33 HBeAg negatif KHB tanılı hasta değerlendirilmiş; 1. yıl sonu biyokimyasal relaps %76, virolojik relaps %100 oranında saptanmıştı (119). *Seto ve ark.*'nin çalışmasında ortalama 3 yıl entekavir kullanıp tedavisi kesilen 184 hasta değerlendirilmiş; 1. yıl sonu biyokimyasal relaps %22,8, virolojik relaps %91,4 oranında saptanmıştı (120). Bizim çalışmamızda da tedavisi kesilen 49 hastanın 32'sinde (%65,3) virolojik relaps, 26'sında (%53) biyokimyasal relaps tespit edilmişti. Virolojik ve biyokimyasal relaps gelişme süreside median 60 gün olarak hesaplanmıştı. Hastaların 25'ine (%51) ise tekrardan antiviral tedavi başlanmıştı. Tedavi kesim sonrası virolojik relaps oranımız diğer çalışmalarla benzer düzeyde olmakla beraber, biyokimyasal relaps oranımız göreceli olarak bir miktar yüksek saptandı. Relaps sonrası antiviral tedavi başlama oranımız ise genel olarak literatür verilerinden yüksekti. Tedavi kesim sonrası relaps durumlarında tedavinin ne zaman başlanması gerektiği konusunda literatür ve klavuzlarda ortak bir önerininin olmamasının da, bu duruma katkı sağladığı düşünülmektedir.

Tedavi kesimi sonrası gelişen virolojik ve biyokimyasal relaps oranlarını değerlendirmek için *Chang ve ark.*'nin toplam 24 çalışmayı inceledikleri meta analizde; tedavi sonu 1.yıl virolojik relaps oranının %70'den az, klinik relaps oranının %50'den az, yeniden tedavi başlanması gereken hastaların oranının %40'dan az olduğu tespit edilmişti. Ayrıca; kısa süreli tedavi alan, konsolidasyon tedavisi kısa olan ve de antiviral potensi zayıf olan ajan kullanan kişilerde relaps oranının daha yüksek oranda saptandığı tespit edilmiştir (121). *Yun ve ark.*'nin 17 çalışmayı incelediği başka bir meta analizde ise ileri yaş (≥ 40), tedavi öncesi ve tedavi sonrası HBsAg kantitasyon değerinin yüksek olması, konsolidasyon tedavisinin kısa olması relaps oranını arttıran faktörler olarak tespit edilmiştir (122). Son yıllarda HBV çekirdek ilişkili antijen

(HBcrAg) düzeyi ile tedavi kesim sonrası biyokimyasal relaps gelişme oranı arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (123,124). Ayrıca, Japonya Hepatoloji Derneği (JSH) klavuzlarında oral antiviral ajan kesilmesi sonrası takipte oluşabilecek riskleri değerlendirmek için HBcrAg seviyelerinin takip edilmesini önermektedir (125).

Hadziyannis ve ark.'nın adefovir kullanıp tedavisi kesilen 33 hastanın uzun dönem takip verilerini değerlendirdiği çalışmada önemli bir ayrıntı görülmüştü. 1. yıl sonu hastaların tamamında virolojik relaps, 25'inde (%76) biyokimyasal relaps gelişmesine rağmen 69 ay takip edilen hastaların 18'inde (%55) virolojik ve biyokimyasal remisyon elde edilmişti (119). *Papatheodoridis ve ark.*'nın en az 4 yıl boyunca TDF ya da entekavir kullanma öyküsü olan 57 hastanın antiviral tedavisini kesip prospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada; 1. yıl sonu virolojik relaps oranı %70, biyokimyasal relaps oranı %39 saptanmıştı. Ancak hastaların ilaçsız takiplerinde %73 oranında virolojik ve biyokimyasal remisyon elde edilmişti (126). Bizim çalışmamızda da göreceli olarak az olmakla beraber sadece virolojik relaps gelişen (n=2) ve de sadece biyokimyasal relaps gelişen (n=2) toplam 4 hasta; uzun dönem takiplerinde ALT seviyeleri normal, HBV DNA düzeyleri <2000IU/ml şeklinde remisyonunda takip edilmişti. Antiviral tedavi kesimi sonrası erken dönemde HBV DNA düzeyleri veya karaciğer enzimlerinde ortaya çıkan yüksekliklerin, hastaların bir kısmında kendiliğinden normal seviyelere gelebileceği bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da tespit edilmişti (119,126). Hatta erken dönemde ortaya çıkan biyokimyasal relapsın HBsAg seroklirensini sağlayabileceği de düşünülmüştür (121). Bu nedenle antiviral tedavisi kesilen ve erken dönemde relaps gözlenen uygun hastalarda antiviral tedavi başlama kararı verilmeden önce bu verilerin de gözardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KHB tanılı hastalarda tedavinin temel hedefi HBsAg seroklirensinin ve anti-HBs serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Ancak bu hedefe ulaşılması halinde bile karaciğerde cccDNA ve entegre HBV DNA persiste edeceği için hastalık tamamen eradike edilememektedir (9). Bu nedenle HBsAg seroklirensinin, HBV'nin uzun vadeli komplikasyonlarının önlenmesine katkıda bulunup bulunmayacağı belirsizliğini korumaktadır (9). *Kim ve ark.*'nın lamivudin ya da entekavir kullanan 5409 KHB olgusunun 6 yıllık takiplerini inceledikleri çalışmada yıllık HBsAg seroklirens oranını

%0,33 saptamıştı (127). Sali ve ark.'nın lamivudin kullanan 203 hastanın 10 yıllık takiplerini değerlendirdiği çalışmada da hastaların 11 (%5,4)'inde HBsAg seroklirensi ve serokonversiyonu gelişmişti. HBsAg seroklirensi ortalama süresi ise 23.67 ± 8.39 ay olarak hesaplanmıştı (128). Köksal ve ark.'nın ortalama takip süresi 6.3 ± 4.8 yıl olan 1233 hastayı inceledikleri çalışmada sadece 7 (%0,56) hastada HBsAg seroklirensi, 5 (%0,4) hastada da anti-HBs serokonversiyonu geliştiği tespit edilmişti. (129). Buti ve ark.'nın çalışmasında TDF kullanan 375 HBeAg negatif KHB tanılı hastanın 7 yıllık izleminde sadece 1 (%0,27) hastada HBsAg seroklirensi tespit edilmişti (93). Bizim çalışmamızda da tedavisi devam eden 151 hastanın 3 (%2)'ünde HBsAg seroklirensi, 1 (%0,7)'inde anti-HBs serokonversiyonu; tedavisi kesilen 49 hastanın 3 (%6,1)'ünde HBsAg seroklirensi, 2 (%4,1)'sinde anti-HBs serokonversiyonu gelişmişti. Toplamda ise 6 (%3) hastada HBsAg seroklirensi, 3 (%1,5) hastada anti-HBs serokonversiyonu tespit edilmişti. Çalışmamızda 8 yıllık kümülatif HBsAg seroklirensi %4,5, kümülatif anti-HBs serokonversiyonu %2,6 oranında tespit edilmişti. Çalışmamızdaki HBsAg seroklirensi ve serokonversiyonu oranları, HBeAg negatif KHB tanılı hasta grubunda yapılan diğer çalışmalara nispeten daha yüksek düzeylerde saptanmıştı.

Tedavisi kesilen hastaların takiplerinde gelişen HBsAg seroklirensi oranları ise çalışmalar arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte %0,4 ile %40 arasında bildirilmiştir (58,85,119,130). Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma Berg ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Çalışmada, en az 4 yıldır TDF tedavisi alan 42 hastanın 21'inde antiviral tedavi kesilmiş ve 144 hafta izlenmişti. TDF tedavisi devam eden 21 hastanın hiçbirinde HBsAg seroklirensi gözlenmemişken, tedavisi kesilen 21 hastanın 9'unda (%40) HBsAg seroklirensi tespit edilmişti. Bu hastalar incelendiğinde; 2 hastada 48.haftada, 3 hastada 96.haftada, 4 hastada ise 144.haftada HBsAg seroklirensinin geliştiği tespit edilmişti. Ayrıca bu çalışmada da HBsAg kantitasyonunda en fazla düşüş, önceki çalışmalarla benzer şekilde antiviral tedavisi kesilen hasta grubunda tespit edilmişti (131). Bizim çalışmamızda da tedavisi kesilen hastaların 3'ünde (%6,1) HBsAg seroklirensi, 2'sinde (%4,1) anti-HBs serokonversiyonu gelişmişti. HBsAg seroklirensi tedavi kesimi sonrası bir hastada 9. ayda, bir hastada da 24. ayda tespit edilmişti. Anti-HBs oluşma süreleri de bir hastada 24. ay, diğer hastada 48. ay olarak tespit edildi. Tedavi kesimi sonrası relaps gelişimi nedeniyle tedavi başlanan 1 (%4) hastada da 22. ayda HBsAg seroklirensi saptanmıştı.

Antiviral tedavisi kesilen bu hastalarda immünolojik kontrole yol açan mekanizma henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Antiviral tedavinin durdurulmasıyla HBV DNA'da ve Hepatit B virüsüne ait proteinlerdeki ani çoğalmanın, HBV ile enfekte hepatositte CD8 T hücre yanıtlarını indükleyerek immun sistemi yeniden aktive etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (132). Bu nedenle de tedavi kesim sonrası gelişen biyokimyasal relapsın immun sistemi yeniden aktive ederek HBsAg seroklirensini sağlayabileceği de ifade edilmektedir (121).

KHB tanılı hastaların uzun dönem takiplerindeki en mortal komplikasyon HSK gelişimidir. Antiviral tedavi kullanmayan KHB tanılı hastalarda 5 yıllık kümülatif siroz gelişme insidansı %8-20 arasındayken, sirotik hastalarda ise HSK gelişme ihtimali yıllık %2-5 arasında değişmektedir (9,133). KHB tanılı hastalar, etkili antiviral tedavi kullansalar bile HSK gelişimi açısından risk altındadırlar (134). Ancak, randomize ve eşleşmeli kontrollü çalışma verileri değerlendirildiğinde; uzun süreli kullanılan oral antiviral ajanların HSK gelişme insidansına olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (134,135). Ayrıca, HBsAg seroklirensi sağlanmış kişilerde de hastalık tamamen eradike edilemediği için HSK gelişme ihtimali bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda HBsAg seroklirensinin sağlandığı kişilerdeki HSK gelişme oranlarının %0,55-0,7 arasında olduğu tespit edilmiştir (136,137). IFN temelli rejimlerinde HSK gelişme insidansını azalttığını tespit eden, hatta bu konuda oral antiviral ajanlardan daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (138,139). Ancak; IFN temelli rejimlerle tedavi edilip, HBsAg seroklirensi gelişen hastalarda da HSK gelişme riski olduğu gözardı edilmemelidir (9).

Ju ve ark.'nın 48.365 sirotik hastanın 5 yıllık takiplerini inceledikleri çalışmada kompanse karaciğer sirozu olan hastalarda HSK gelişme insidansı yıllık %1.8-3.5, dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda HSK gelişme insidansı yıllık %1,8-14,3 olarak tespit edilmişti. 5 yıllık kümülatif HSK gelişme insidansı ise kompanse karaciğer sirozu olan grupta %11,5, dekompanse karaciğer sirozu olan grupta %24,1 olarak hesaplanmıştı. Her iki grupta da oral antiviral ajan kullanımını sonrası tespit edilen HSK insidansındaki azalma, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı ($p<0.001$) (140). *Singal ve ark.*'nin 49 çalışmayı incelediği meta-analizde antiviral ajan kullanımının HSK riskini %51 oranında azalttığı ayrıca antiviral ajanlar arasında HSK gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmişti. Antiviral tedavi altında HSK yıllık insidansının

ise %1,3 olduğu saptanmıştı (141). *Wong ve ark.*'nin 9 kohort çalışmasını inceledikleri meta-analizde antiviral ajan kullanan hastalarda HSK gelişme oranının %41 oranında daha az grldđđ saptanmıştı (142). *Thiele ve ark.*'nin 35 çalışmayı değerlendirdikleri başka bir meta-analizde ise randomize kontrollü çalışma verilerinde antiviral tedavinin HSK gelişimi üzerine etkisi olmadığı, prospektif kohort çalışma verilerinde antiviral tedavinin HSK gelişme ihtimalini arttırdığı, vaka kontrol çalışma verilerinde ise antiviral tedavinin HSK gelişme ihtimalini azalttığı tespit edilmişti (143). 200 KHB olgusunu incelediğimiz çalışmamızda 27 siroz tanılı hasta bulunmaktaydı ve hastaların 5'inde (%18,5) HSK geliştiği tespit edildi. Sirotik olmayan 173 hastada HSK saptanmadı. Çalışmamızda 8 yıllık kümülatif HSK insidansı %4,3 olarak hesaplanmışken sirotik hastalarda bu oran %35,6 olarak tespit edilmişti. HSK gelişen hastaların kullandıkları ilaçlara bakıldığında; 4 hasta TDF, 1 hasta entekavir kullanmaktaydı. TDF ile entekavir arasında HSK gelişmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,651$). HSK gelişen hastaların 4 (% 80)'ünde ölüm tespit edilmişken, 1 (% 20) hasta ise bir yıldır tedavi olmaktaydı. Çalışmamızda HSK gelişen hastalarda ölüm oranı diğer çalışmalardan yüksek saptanmıştı. HSK gelişen hasta sayısının oldukça az olmasının verilerin uygun şekilde karşılaştırılmasına engel önemli bir kısıtlılık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, HSK gelişimi saptanan hastaların 3'ünde malignite tanısı konmadan önceki kitle biyopsilerinde HSK lehine bulgu saptanmamış olması nedeniyle hastalığa geç tanı konulmasında yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızdaki hastaların başlangıç tedavileri karşılaştırıldığında; 72 (%36) hastanın TDF, 59 (%29,5) hastanın lamivudin, 40 (%20) hastanın entekavir, 21 (%10,5) hastanın telbivudin, 5 (%2,5) hastanın Peg IFN α , 2 (%1) hastanın Peg IFN α + lamivudin, 1 (%0,5) hastanın ise adefovir tedavisi kullandığı tespit edildi.

Hastaların 27 (%13,5)'si sirotik, 173 (%86,5)'ü non-sirotik kronik karaciğer hastalığına sahipti. Dekompanse siroz ise sadece 1 olguda asit gelişimi eşlik etmesi nedeniyle tanımlandı. Karaciğer biyopsisi Modifiye HAİ fibroz skorları F2 ve F3 olarak raporlanan 2 hastanın ise klinik, biyokimyasal ve radyolojik verileri karaciğer sirozu ile uyumlu görülmüştü.

Hastaların 168'inde Anti HAV IgG sonuçlarına ulaşılabildi. 150 (%89,3) hastada Hepatit A virüsüne karşı bağışıklık tespit edilmişken, 18 (%10,7) hastada bağışıklık izlenmedi. 1 hastanın ise anti HCV değeri pozitif olmakla beraber tekrarlayan HCV RNA değerlerinin negatif olduğu tespit edildi.

Oral antiviral ilaçların 1. yıl sonu tam virolojik yanıt oranları TDF'de % 82,8, lamivudin de % 84,3, entekavir de %84,2, telbivudin de ise %95 saptandı. Antiviral ajanların tam virolojik yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,290).

Hastaların başlangıç tedavileri altında HBV DNA negatifleşme süreleri; TDF kullananlarda $10,44 \pm 7,95$ ay, lamivudin kullananlarda $6,34 \pm 3,50$ ay, entekavir kullananlarda $7,86 \pm 4,49$ ay, telbivudin kullananlarda da $6,44 \pm 5,12$ ay olarak saptandı. HBV DNA negatifleşme süreleri açısından 4 antiviral tedavi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005). Bu farkın HBV DNA ortalama negatifleşme süresi en uzun olan TDF'den kaynaklandığı tespit edilmiştir.

En az 1 yıl boyunca aynı antiviral ajana devam edilmiş olan hastalar arasında TDF kullanan 131 kişinin hiçbirinde ilaca karşı kesin/olası direnç saptanmadı. Lamivudin kullanan 60 kişide; 8 (%13,3) kesin, 25 (%38,5) olası direnç, telbivudin kullanan 22 kişide 3 (%13) olası direnç, entekavir kullanan 50 kişide ise 3 (%6) olası direnç saptandı. Adefovir kullanan 2 hastanın ise 1'inde kesin direnç saptandı. TDF kullanan 131 kişinin hiçbirinde virolojik kaçış gözlenmezken, lamivudin kullanan 60

kişinin 32 (%53)'sinde, entekavir kullanan 50 kişinin 2 (%4)'sinde, telbivudin kullanan 22 kişinin 2 (%9)'sinde, adefovir kullanan 2 kişinin 1'inde virolojik kaçış gözlenmiştir.

TDF kullanan 7 kişide osteoporoz, 2 kişide kreatinin artışı, 1 kişide ise bulantı-kusma nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmişti. Entekavir kullanan 1 kişide baş ağrısı, 1 kişide de gebelik durumu gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmişti. Telbivudin kullanan 10 hastada ise yaygın kas ağrısı şikayeti gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliğine gidildiği tespit edildi.

Ortalama takip süreleri 63 ay olan TDF ve entekavir kullanan kişilerde sırasıyla ortalama 0,044 mg/dl ile 0,015 mg/dl düzeyinde kreatinin artışı olduğu saptandı (p=0,018). Ortalama takip süreleri 44 ay olan lamivudin kullanan kişilerde ortalama 0,021 mg/dl düzeyinde kreatinin artışı saptanmışken, telbivudin kullanan kişilerde ise 0,041 mg/dl düzeyinde kreatinin düşüşü saptandı (p=0,009).

Takiplerinde kontrol karaciğer biyopsisi yapılan 15 hastanın birinci biyopside HAİ skoru ortalaması $6,40 \pm 2,55$, fibroz skoru ortalaması ise $2,33 \pm 0,97$ olarak saptandı. Tedavi altındaki ikinci biyopside HAİ skoru ortalaması $2,53 \pm 1,24$, fibroz skoru ortalaması $1,53 \pm 1,24$ olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi değerlendirmesinde HAİ skorunda ortalama $3,86 \pm 2,29$ (p=0,001) puanlık, fibroz skorunda da ortalama $0,80 \pm 0,94$ (p=0,011) puanlık istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştı.

Hastaların tedavi öncesi APRI skoru değeri ortalama $0,961 \pm 1,444$ iken, antiviral tedavi sonrası APRI skoru ortalama değeri $0,285 \pm 0,331$ olarak hesaplandı (p<0,001). Tedavi öncesi FIB-4 skoru ortalama değeri $1,65 \pm 1,58$, antiviral tedavi sonrası FIB-4 skoru ortalama değeri $1,14 \pm 0,83$ olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Hastaların antiviral tedavi öncesi dönemdeki hesaplanan APRI ve FIB-4 skorlarının karaciğer sirozu tanısını koymadaki tanısal keskinliğini gösteren ROC eğrisinde EAA değerleri sırasıyla 0,753 ve 0,858 olarak hesaplandı. APRI sınır değerinin 0,786 kabul edilmesi halinde %67 duyarlılık, %74 özgüllük, FIB-4 sınır değerinin 1,90 kabul edilmesi halinde ise %78 duyarlılık, %86 özgüllük ile karaciğer sirozu tanısını koyduruyordu. Karaciğer siroz tanısını koymada FIB-4 skorunun,

APRI skorundan daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir. APRI ve FIB-4 skorlarının F2-F3-F4 fibroz derecelerinde ise anlamlı EAA veya “p” değerine sahip olmadıkları saptandı.

Antiviral tedavisi kesilen 49 hastanın 32 (%65,3)’sinde virolojik relaps, 26 (%53)’sında biyokimyasal relaps tespit edilmişti. Antiviral tedavisi kesilen hastalarda kullanılan ilaçlar ile virolojik (p=0,18) ve biokimyasal (p=0,07) relaps oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Virolojik ve biyokimyasal relaps gelişme süresi de ortalama 60 gün olarak hesaplandı. Hastaların 25 (%51)’ine ise tekrardan antiviral tedavi başlanmıştır.

Takipleri sırasında 6 (% 3) hastada HBsAg seroklirensi saptandı. Hastalardan 1’inde siroz mevcuttu. 3 (%1,5) hastada ise anti-HBs serokonversiyonu saptanmıştı. Hastaların uzun dönem takiplerinde karaciğer sirozu tanısı olan 5 (%2,5) kişide HSK tanısı konulmuş ve bu kişilerin 4’ünde (%2) ölüm saptanmıştı. HSK gelişen kişilerde kullanılan antiviral ajanlara bakıldığında; 4 hastanın TDF, 1 hastanın da entekavir kullandığı tespit edildi ve iki antiviral ajan arasında HSK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,651).

Sonuç olarak; son yıllardaki aşılama çalışmalarıyla insidansı azalmakta olan KHB, günümüzde hala önemini koruyan ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik hepatit tanısında birkısım dezavantajları olmasına rağmen karaciğer biyopsisi hala altın standart olarak yerini korumaktadır. Son yıllarda karaciğer fibroz derecesinin belirlenmesine yönelik birçok noninvazif yöntem geliştirilmekle beraber özellikle FIB-4 skorunun siroz tanısını koymada duyarlı bir yardımcı yöntem olduğu gösterilmiştir.

Güncel klavuzlarda önerilen oral antiviral ajanlar (TDF, TAF, entekavir), HBV’ye karşı oldukça etkili ve güvenilir tedavi seçenekleridir. Bu ajanlarla viral yük baskılanmakta ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite başta olmak üzere fibroz düzeyinde de hafif düzeylerde iyileşmeler saptanmaktadır. Ancak tedaviyle amaçlanan nihai hedef olan HBsAg kaybının sağlanması, özellikle de HBeAg negatif KHB tanılı hastalarda oldukça düşük oranda gerçekleşmektedir. Bu nedenle de HBeAg negatif KHB tanılı hastalarda tedavi sonlanım noktası hakkında ortak bir görüş bulunmamaktadır. Başlangıç fibroz evresi düşük, en az 3 yıldır viral yükü baskılanmış

kişilerin yakın takip edilmesi şartıyla tedavi kesiminin denenebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki, tedavisi kesilen hastalarda % 40-50 arasında elde edilen remisyon ve tedavi alan hastalardan daha yüksek oranlarda saptanan HBsAg seroklirens (% 6,1) durumu ise dikkat çekici bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Farklı birçok çalışmada da benzer bulguların saptanması, güncel tedavilerle nihai hedefe ulaşmakta oldukça zorlandığımız HBeAg negatif kronik hepatit B tanılı hasta grubunda tedavi sonlanımının hasta sağaltımında etkili bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Antiviral tedavi altında özellikle sirotik hasta popülasyonunda HSK gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Bu hastalarda nihai hedef olan HBsAg kaybının sağlanması halinde bile HSK gelişebileceği dikkate alınmalı ve antiviral tedavinin kesilmesi durumunda da aralıklı takibe devam edilmelidir. Radyolojik görüntülemelerde şüpheli kitlesel görünüm izlenmesi halinde ise olası HSK tanısında gecikmeye neden olmamak için hastanın ilgili uzmanlık birimlerine hızlıca yönlendirilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ozacar T, Saymer A. Hepatit B Virüsü. Edt; Wilke Topcu A, Soyletir G, Doganay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2017; 1670-1686.
2. Tseng TC, Huang LR. Immunopathogenesis of hepatitis B virüs. *J Infect Dis* 2017;216:S765-S770.
3. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:13293–13305.
4. Ağca H. Hepatit B Virüs Serolojisi. Edt; Altındış M, Tabak F; Hepatit Mikrobiyolojisi, İstanbul Tıp Kitabevi 2015; 76-82.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97–107.
6. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12):2212-9.
7. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet.* 2015;386(10003):1546-55.
8. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *Journal of hepatology.* 2012;57(4):885-96.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.

11. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1682–3.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–128 .
13. Dünya Sağlık Örgütü, Küresel Hepatit Raporu 2017.
<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Erişim tarihi 22.02.2020.
14. Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology* 2013;10:239.
15. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383–403.
16. Tosun S. Dünyada ve Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi. Edt; Güner R, Tabak F, Viral Hepatit 2018, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018;13-32.
17. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine*. 1999;17(13-14):1730–3.
18. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263:1218.
19. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146:198.
20. Kim WR, Ishitani MB, Dickson ER, et al. Rising burden of hepatitis B in the United States: Should the other virus be forgotten? (abstract). *Hepatology* 2002; 36:222A.
21. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771.

22. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2:740.
23. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1049 .
24. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. An improved experimental model for studying vertical transmission of hepatitis B virus via human spermatozoa. *J Virol Methods* 2008; 151:116.
25. Huang JM, Huang TH, Qiu HY, et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol* 2003; 9:736.
26. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of Hepatology*. 2003; 39: p.64-69.
27. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007;45:507—39.
28. <https://microbiologyinfo.com/hepatitis-b-virus-structure-epidemiology-symptoms-pathogenesis-diagnosis-treatment-and-vaccines/> Erişim tarihi: 10.12.2019.
29. Ganem D. Schneider RJ. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*. 2001; 2: p. 2923-2969.
30. Kann M. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B virüs*, London: International Medical Press; 2002: 9-22.
31. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M. Hepatitis B Virus Replication. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B virüs*, London: International Medical Press; 2002: 43-53.
32. Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 2011;11:86–91.

33. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *J Virol* 1999; 73(3): 2052-7.
34. Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 1999; 15(2) 373-9.
35. Al-Sadeq DW, Taleb SA, Zaied RE, et al. Hepatitis B Virus Molecular Epidemiology, Host-Virus Interaction, Coinfection, and Laboratory Diagnosis in the MENA Region: An Update. *Pathogens*. 2019;8(2):63. Published 2019 May 11.
36. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007;13:22-38.
37. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 2007;13:22-38.
38. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004;149(11):2115–2129.
39. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B virus infection. *Clin Microbol Rev* 1999; 12(2): 351-66.
40. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:123-30.
41. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(1):28–37.
42. Şenates E, Erkalma Şenates B. Hepatit B Enfeksiyonunda Doğal Seyir ve Klinik. Edt; Güner R, Tabak F, *Viral Hepatit 2018*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018;167-170.
43. Feld J, Janssen HL, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Hepatitis B: September 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):691–703.

44. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update. *Hepatology* 2016;10:1–98.
45. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560.
46. Cheng J, Hou J, Ding H, Chen G, Xie Q, Wang Y, et al. Validation of Ten Noninvasive Diagnostic Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLoS One* 2015;10:e0144425.
47. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *HEPATOLOGY* 2016;64:381-389.
48. Lok ASF. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis, Edt; Esteban R, Mitty J. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis>, Son erişim tarihi 29.02.2020
49. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. *N Engl J Med* 1982; 307:1481.
50. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dis Dis Sci* 1986; 31:620.
51. Maruyama T, Schödel F, Iino S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994; 106:1006.
52. Hendrickson B, Kamili S, Timmons T, et al. Notes from the Field: False-Negative Hepatitis B Surface Antigen Test Results in a Hemodialysis Patient - Nebraska, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:311.
53. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94:744.

54. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2:588.
55. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65.
56. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology. A clinical textbook*. 8th edition. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2017.
57. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not gold standard. *J Hepatol* 2009;50:1–3.
58. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):344–352.
59. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814–29.
60. Lok ASF. Hepatitis B virus: Overview of management, Edt; Esteban R, Mitty J. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management>, Son erişim tarihi 29.02.2020
61. Manne V, Gochanour E, Kowdley KV. Current perspectives into the evaluation and management of hepatitis B: a review. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(4):361–369.
62. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
63. Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched

from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *J Viral Hepat.* 2019;26(5):561–567.

64. Clinical Review Report: Tenofovir Alafenamide (Vemlidy): (Gilead Sciences Canada, Inc.): Indication: Treatment of chronic hepatitis B in adults with compensated liver disease [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr.
65. Wu X, Cai S, Li Z, et al. Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2016;13:64. Published 2016 Apr 9.
66. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014;146(1):138–146.
67. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007;357:2576-2588.
68. Wong GL, Seto WK, Wong VW, Yuen MF, Chan HL. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):730–737.
69. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):256–264.
70. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567–11583.
71. Kelly EMM, Feldstein VA, Parks M, Hudock R, Etheridge D, Peters MG. An Assessment of the Clinical Accuracy of Ultrasound in Diagnosing Cirrhosis in the Absence of Portal Hypertension. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(6):367–373.
72. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1207]. *J Hepatol.* 2018;69(2):406–460.

73. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, et al. A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):40–47.
74. Sun Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Real-world study on clinical outcomes of nucleos(t)ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e193.
75. Lee SH, Kim HS, Park KO, et al. Prevalence of IgG anti-HAV in patients with chronic hepatitis B and in the general healthy population in Korea. *Korean J Hepatol*. 2010;16(4):362–368.
76. Roushan MR, Bijani A, Sagheb R, Jazayeri O. Prevalence of hepatitis A IgG in individuals with chronic hepatitis B infection in Babol. *East Mediterr Health J*. 2007;13(5):1108–1113.
77. Özden HT. Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic viral hepatitis in Konya, Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):333–337.
78. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614–2618.
79. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):239–244.
80. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468–475.
81. Papachrysos N, Hytioglou P, Papalavrentios L, Sinakos E, Kouvelis I, Akriviadis E. Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):374–378.

82. Tseng CH, Chang CY, Mo LR, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography with APRI and FIB-4 to Identify Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):789–794.
83. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292–302.
84. Liu R, Guo J, Lu Y, et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naïve chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *Clin Exp Med*. 2019;19(3):309–320.
85. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1863]. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011–1020.
86. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:84–89.
87. Hou JL, Jia JD, Wei L, et al. Efficacy and safety of entecavir treatment in a heterogeneous CHB population from a ‘real-world’ clinical practice setting in China. *J Viral Hepat*. 2013;20(11):811–820.
88. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–1514.
89. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):39. Published 2017 Mar 9.
90. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(9):3498–3507.

91. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, et al. Long Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with no Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials. *Hepatology*. 2014;60:313A-317A.
92. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three- year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
93. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1457–1464.
94. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486–495.
95. Yuen MF, Seto WK, Chow DH et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir. Ther.* 2007; 12: 1295–303.
96. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743–51.
97. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S185–S195.
98. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:41–47. Published 2010 Feb 2.
99. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2017;9(5):227–241.

100. Wei MT, Le AK, Chang MS, et al. Antiviral therapy and the development of osteopenia/osteoporosis among Asians with chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 2019;91(7):1288–1294.
101. Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *J Viral Hepat.* 2011;18(12):892–896.
102. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2013;20(4):e37–e46.
103. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2007;74:353-360.
104. Kim SU, Han KH, Nam CM, et al. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1722-1727.
105. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V *et al.* Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int.* 2004; **66**: 1153–1158.
106. Luo Q, Deng Y, Cheng F, et al. Relationship between nephrotoxicity and long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5578.
107. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection. *Hepatology* 2015;62:1318–20.
108. Cho H, Cho Y, Cho EJ, et al. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:286–91.
109. Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T *et al.* Effects of tenofovir disoproxil fumarate on renal function in chronic HBV patients in three global randomized studies. *J. Hepatol.* 2011; **54**: S296–297.

110. Fung S, Kwan P, Horban A *et al.* Tenofovir DF (TDF) is safe and well tolerated in chronic hepatitis B (CHB) patients with pre-existing mild renal impairment. *J. Hepatol.* 2013; **58**: S301–302.
111. Marcellin P, Zoulim F, Causse X *et al.* Tenofovir DF treatment is safe and well tolerated in chronic hepatitis B (CHB) patients with baseline decreased glomerular filtration rate. *J. Hepatol.* 2012; **56**: S210.
112. Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):310–319.
113. Koksall AR, Alkim H, Boga S, et al. Value of cystatin C-based e-GFR measurements to predict long-term tenofovir nephrotoxicity in patients with hepatitis B. *Am J Ther.* Epub 2016 Oct 4.
114. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, et al. Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients: validation of the page-G score to predict hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2017;62(3):784–793.
115. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):95.e1–e7.
116. Mimidis K, Kolioukas D, Koutsounas S *et al.* Renal function under telbivudine monotherapy in a real-life multicenter observational study—the FRESH study. *Hepatol. Int.* 2013; **7**: S265–266.
117. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–17.
118. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 432–8.

119. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629–36.
120. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015; 64: 667–72.
121. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(3):243–257.
122. Liu Y, Jia M, Wu S, Jiang W, Feng Y. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2019;86:201–207.
123. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007;37:661-666.
124. Matsumoto A, Yatsunami H, Nagaoka S, et al. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2015;45:1195-1202.
125. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2014;44:S1-S58.
126. Papatheodoridis GV, Rigopoulou EI, Papatheodoridi M, et al. DARING-B: discontinuation of effective entecavir or tenofovir disoproxil fumarate long-term therapy before HBsAg loss in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B [published correction appears in *Antivir Ther.* 2018;23(8):711]. *Antivir Ther.* 2018;23(8):677–685.

127. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*. 2014;63(8):1325–1332.
128. Sali S, Merza MA, Saadat S, Mustafa NH, Queiky F, Yadegarynia D. Seroclearance of Hbsag in Chronic Hepatitis B Virus Patients on Lamivudine Therapy: A 10 Year Experience. *Glob J Health Sci*. 2015;7(6):101–107. Published 2015 Apr 2.
129. Iftihar Koksall, Bengü Pakyurek, Gurdal Yilmaz HBsAg seroclearance in the chronic hepatitis B patients whom naïve and nucleos(t)ide analogue-treated: a long-term follow-up study (abstract) AASLD - TAsL Connect Regional Meeting March 15-16, 2019 - İstanbul, Turkey.
130. He D, Guo S, Chen W, et al. Longterm outcomes after nucleos(t)ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAgnegative. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 458.
131. Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol*. 2017;67(5):918–924.
132. van Bömmel F, Berg T. Stopping long-term treatment with nucleos(t)ide analogues is a favourable option for selected patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:90–96.
133. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int* 2016;36:1239–1251.
134. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.

135. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
136. Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325–1332.
137. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Lu S-N, Jen C-L, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014;63:1648–1657.
138. Papatheodoridis GV, Cornberg M, Xie Q, Lampertico P, Burghaus I, Bakalos G, et al. Incidence and risk prediction of hepatocellular carcinoma: retrospective analysis of the S-collate study. *Hepatol Int* 2017;11:S4–S5.
139. Liang K-H, Hsu C-W, Chang M-L, Chen Y-C, Lai M-W, Yeh C-T. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2016;213:966–974.
140. Ju YC, Jun DW, Choi J, Saeed WK, Lee HY, Oh HW. Long term outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(40):4606–4614.
141. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):98–106.
142. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1104–1112.
143. Thiele M, Gluud LL, Dahl EK, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003265. Published 2013 Aug 14.

