



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFVİR VE ENTEKAVİR'İN  
ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN NON-İNVAZİV YÖNTEMLERLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet RASTGELDİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Engin ALTINTAŞ**

**MERSİN  
2017**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve, başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Engin ALTINTAŞ olmak üzere bütün değerli hocalarıma, eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan eŐim Sıdika TEMİZBAŐ RASTGELDİ' ye ve tüm asistan arkadaşlarıma,

İstatiksel hesaplamalarda yardımlarını esirgemeyen Didem DERİCİ'ye

Sevgileri ve desteklerini sürekli hissettiğim, bu aŐamaya gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve kardeŐlerime teşekkür ederim.

**Dr. Ahmet RASTGELDİ**

**2017**

**MERSİN**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
KARACİĞERİN ANATOMİSİ FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	9
KRONİK HEPATİT.....	9
KRONİK VİRAL HEPATİTLER.....	10
KRONİK HEPATİT B.....	11
-Epidemiyoloji.....	13
-İnsidans ve Prevelans.....	14
-Patoloji.....	15
KRONİK HEPATİT B İLK DEĞERLENDİRME.....	17
-Akut Hepatit B.....	18
-Kronik Hepatit B.....	18
-HBV Antijen ve Antikorları.....	19
-KHB Enfeksiyonunda Patogenez.....	20
KRONİK HEPATİT B TANISI.....	24
NON-İNVAZİV TESTLER.....	26
KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	70
SONUÇ.....	79
KAYNAKLAR.....	80
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ.....	91
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	92
TABLolar LİSTESİ.....	93

## ÖZET

Bu çalışmayla Kronik Hepatit B olgularında oral antiviral tedavinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda KHB enfeksiyonunda kullanılan oral antiviral ajanlardan tenofovir ve entekavirin uzun dönem etkinlikleri ve non-invaziv markerlardaki değişim değerlendirilmiştir. Çalışmaya entekavir kullanan 112 hasta ve tenofovir kullanan 59 hasta olmak üzere toplamda 171 hasta alınmıştır. Başlangıç ve sonrasında 12 ayda bir olmak üzere 0-12-24-36-48-60. aylarda HBV DNA, ALT, AST, HBeAg, Anti-HBe, ALP, GGT, total bilirubin, kreatinin, kalsiyum, fosfor, egfr, APRI, FIB-4, FORNS index ve PAGE-B skor değerleri değerlendirmeye alındı. Başlangıçta yaş ortalaması, HBeAg pozitifliği, HBV-DNA düzeyi, ALT düzeyi tenofovir kullanan grupta anlamlı olarak daha büyüktü. Total kolesterol ortalaması entekavir grubunda daha yüksekti.

Gruplar arasında HAİ değerleri, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total bilirubin, ALP, GGT, EGFR, APRI, FORNS index, PAGE-B, FIB-4 skorları açısından anlamlı farklılık yoktu. APRI, FORNS index, PAGE-B, FIB-4 skorlarının zamanla azalması istatistiksel olarak anlamlıydı.

Genel olarak ALT normalleşmesi açısından bakıldığında, HBeAg (+) hastalarda entekavirin tedavinin erken dönemlerinde daha etkili olduğu ancak sonradan iki grup arasında benzer etkinlik oranları sağlandığı, HBeAg (-) hastalarda ise tedavinin erken dönemlerinde benzer oranda etkinlik gözlenirken genel anlamda entekavirin daha etkili olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir, Entekavir, Forn Index, APRI, FIB-4, Page-B**

## ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate the efficacy and safety of oral antiviral therapy in non-invasive methods in chronic hepatitis B cases. In our study, the long-term efficacy of tenofovir and entecavir for oral antiviral agents used in CHD infection and the change in non-invasive markers were evaluated. A total of 171 patients were enrolled, including 112 patients using entecavir and 59 patients using tenofovir. HBV DNA, ALT, AST, HBeAg, Anti-HBe levels were evaluated at baseline and every 12 months for 5 years. At the beginning, the mean age, HBeAg positivity, HBV-DNA level, ALT level were significantly larger in the group using tenofovir.

There was no significant difference in HAI values, creatinine, calcium, phosphorus, total bilirubin, ALP, GGT, EGFR, APRI, FORNS index, PAGE-B and FIB-4 scores among the groups. Reducing of APRI, FORNS index, PAGE-B and FIB-4 scores is statistically significant.

From the point of view of ALT normalization, it was seen that entecavir was more effective in early terms of treatment in HBeAg (+) patients. But later similar efficiency ratios were provided between the two groups. In HBeAg (-) patients, it seems that entecavir is more effective in the general sense when there is similar activity in the early period of treatment.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olan HBV enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın en önemli nedenlerinden biridir (1). HBV tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini sürdürmektedir (2, 3). Yaklaşık 2 milyar kişinin bu virüsle karşılaşmış olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişi de kronik hepatit B geliştiği bilinmektedir (6). Ülkemizde ise 20 milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve 3,5-4 milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B'li hastanın var olduğu düşünülmektedir (9).

Farkındalığın artması, taramaların yaygınlaşması ile tanı konulmamış olgular saptanmış, HBV pozitif olgu sayısı artmıştır. Ancak yapılan meta-analizlere göre KHB prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir (4).

Hepatit; hepatik inflamasyon ve hücre nekrozu sonucu gelişen karaciğer hasarıdır. Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Kronik hepatit ise; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etiyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan klinik ve patolojik bir durumdur(12).

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Perinatal veya erken çocukluk çağında gelişen enfeksiyonların %30-90'ında kronik enfeksiyon gelişmekteyken; erişkin dönemde %95'inde doğal bağışıklık, %5'inde kronik enfeksiyon gelişir. KHB'lerin bir kısmında da inaktif taşıyıcılık görülebilir (7).

Ülkemizde hepatit sıklığının belirlenmesi amacıyla 2009 yılında başlatılan, 23 ayrı bölgeden kırsal ve şehir içi alanlardan 5471 kişiyle yapılan, 18 yaş üzeri olan ve en az bir yıldır o bölgede yaşayan kişilerin dahil edildiği ulusal hepatit sıklığı çalışmasında, hepatit B taşıyıcılığı (HBsAg +) % 4 saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği %3,2, antiHBs pozitifliği % 32,3; erkek popülasyonda HBsAg pozitifliği % 4,8, antiHBs pozitifliği % 31,7 bulunmuştur (10).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan sistem Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir. Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiasyonu

gösterir. Evreleme ise; karaciğerde gelişen fibrozisin miktarını (yaygınlık) gösterir (14).

Karaciğer sirozu, karaciğer parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu beraber lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır. Başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çok sayıda faktör rol almaktadır (17).

Karaciğer fibrozisi, herhangi bir nedene bağlı gelişen tüm kronik karaciğer hastalıklarının seyrinde görülen ve tedavi edilmezse siroz gelişimi ile sonlanan kronik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi ve sirozu kronik hepatit B hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Her ne kadar antiviral tedavi, fibrozis ve siroz riskini önemli ölçüde azaltsa da, bazı hastalarda ileri düzeyde fibrozis ve siroz gelişebilir (19).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (21). Ancak biyopsi, invaziv bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu nedenle hepatik fibrozisin şiddetini belirlemede noninvaziv, ekonomik ve basit yöntemler geliştirilmektedir. Son on yılda hepatik fibrozisi saptamak için Fibro Test ve Fibroindex, AST/ALT oranı, APRI , FIB-4, Page-B index, forns index gibi laboratuvar testleri, değerleri ve dizinleri kullanılan birçok non-invaziv metot önerilmektedir (22-24).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin amacı Karaciğer Sirozu (KC-S) ve/veya HCC gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde, yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun, karaciğer hasarının derecesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile antiviral tedaviden beklenen uzun vadeli viral supresyondur (5).

Kronik hepatit B hastalarının tedavisi, interferon veya nükleoz(t)id analogları ile yapılmaktadır. Günümüzde lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin ve tenofovir disoproksil fumarat kronik hepatit B virus enfeksiyonu tedavisinde önerilmektedir. Bütün bu nükleoz(t)id analogları kompetitif olarak HBV DNA polimeraz enzimini inhibe eder ve DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Bu ilaçlar kronik Hepatit B hastalarında biyokimyasal, virolojik ve serolojik düzelme

sağlamaktadır (25-26). Aynı zamanda fibrozis progresyonunu yavaşlatabilmekte, fibrozis ve sirozu geri çevirebilmektedir (27-28) .

Bu çalışmada; gastroenteroloji polikliniğimizde ve kliniğimizde kronik hepatit B veya KHB'ye bağlı KC sirozu tanıları ile izlenen, entekavir veya tenofovir tedavisi başlanmış olan hastalarda, bu tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal olarak uzun dönem etkinliğinin non-invaziv metotlarla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KARACİĞERİN ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ**

Karaciğer karnın sağ üst kadranda bulunur ve midklaviküler hat boyunca beşinci interkostal aralıktan sağ kostal kenara kadar uzanım gösterir. İspirasyon esnasında karaciğerin alt ucu kostal yayın altına kadar iner. Karaciğerin büyüklüğü yaşla birlikte artar. 5 yaşında ortalama 5 cm iken yetişkinlikte yaklaşık 15 cm ye kadar büyüyebilir.

Karaciğerin ortalama ağırlığı erkeklerde 1800 gram, kadınlarda 1400 gramdır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur. Karaciğerin kanlanması hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığıyla sağlanır (29).

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Karaciğer lobülü, kenarlarında portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu hegzagonal ünitlerdir. Portal alan, portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalından oluşur. Bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklindeki alana asinus denir (30).

Karaciğer parankimi belli işlevleri üstlenmiş kesin sınırlarla ayrılan bölümler içermez; her hepatosit karaciğere ait her işlevi yerine getirebilir. Glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi ve safra asidi sekresyonu glikoliz, lipogenez, detoksifikasyon gibi işlevleri vardır(24).

## **KRONİK HEPATİT**

Hepatit, tüm hepatositleri etkileyen, hepatoselüler nekrozla kendini belli eden karaciğerin iltihabi hastalığıdır (8). Kronik hepatit morfolojisi, başta HBV, hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve



ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir. Etyolojide rol alan viral veya otoimmün ajanlar gibi faktörlerin belirlenemediği 1968 yılından sonraki dönemlerde, tüm kronik hepatitler yalnız morfolojik özelliklere dayanarak “kronik hepatit” adı altında toplanmıştır.

Morfolojik özelliklerine göre, kronik lobüler hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç grup altında sınıflandırılmıştır. 1994 yılından sonra kronik hepatit etyolojisinin, hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu gösterilmiş ve bu dönemden sonra kronik hepatitler etyolojilerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (11).

Etyolojik sınıflamaya göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Viral (HBV, HDV, HCV ve diğerleri) kronik hepatitler,
2. İmmunolojik nedenli kronik hepatitler (Otoimmün, PBS, PSK vb.),
3. İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatitler (ilaç, alkol),
4. Metabolik nedenli kronik hepatitler (Hemakromatozis, Wilson vb.),
5. Kriptojenik kronik hepatitler.

## **KRONİK VİRAL HEPATİTLER**

Viral sebepler içinde ilk sırada hepatolojik virüsler gelmektedir. Bunlar alındıktan sonra doğrudan karaciğere yerleşirler (13). Hepatit A, B, C, Delta, E, G ve TTV virüsleri bu gruptadır. İnsanda hepatit yapan tüm bu virüsler Ribonükleik Asit (RNA) virüsü iken içlerinde sadece hepatit B virüsü ile TTV Deoksiribonükleik Asit (DNA) virüsüdür. Her ne kadar bu ajanlar moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Tüm tiplerde klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir. Daha çok kan transfüzyonu ile bulaşan tipleri (HBV, HCV ve HDV) subklinik persistan enfeksiyondan, Kr. aktif hepatit, siroz ve hatta HCC'ye neden olabilirler (16). Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (132).

**Tablo 1.** Hepatit virüslerinin genel özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
<b>Sınıf</b>	Picornavirus	Hepadnavirüs	Flavivirus	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
<b>Genom</b>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
<b>Bulaş Yolu</b>	Fekal/Oral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral	Parenteral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal
<b>Klinik</b>	Hafif	Subklinik Ağır	Subklinik	Sıklıkla ağır	Hafif Hamilede ağır	Ağır seyredebilir	?
<b>Kronik Hastalık</b>	Yok	Bebek %90 Yetişkin %5	%80-90	Ko-inf %80 Süperenf <%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Mortalite</b>	% 0,1-2,7	% 1-3	% 1-2	Ko-inf <%1 Süperenf >%5	%0,5-4 Gebede %15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Tanı</b>	Anti-HAV IgG ve M	HbsAg Anti-Hbc IgM Anti-Hbc IgG	Anti HCV	Anti-HDV IgM Anti-HDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV-RNA	TTV-DNA
<b>Aşı</b>	Ig İnaktive	HBV aşısı	Yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

## KRONİK HEPATİT B

### HBV Özellikleri

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesidir. Hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı (% 70 çift, % 30 tek) dairesel bir DNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapsid özüne sahip, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısıyla bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir (33).

HBV, zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir, bu şekilde kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (34).

HBV' nin genotiplerinin sayısı 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır. Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD); genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır (27-30). Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını, genotip D oluşturmaktadır (46).

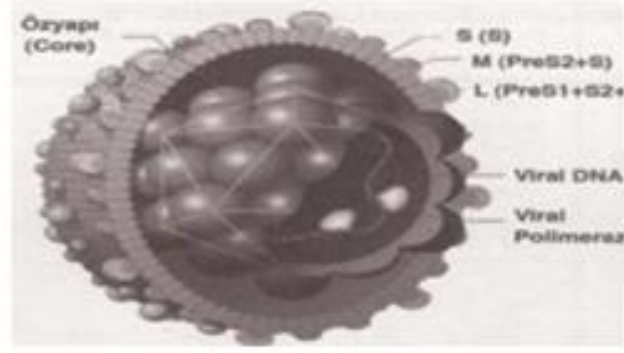
### **HBV'nin dört major geni mevcuttur.**

**S geni:** Pre-S1 (L:geniş), Pre-S2 (M: orta) ve S (S: küçük) bölgelerinden oluşup, virus yüzey veya zarf antijenini (hepatitis B surface antigen – HBsAg) kodlayan genidir.

**C geni:** Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan "hepatitis B core antigen (HBcAg)"ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden "hepatitis B e antigen (HBeAg)"i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

**P geni:** P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını kaplar. En geniş ORF'dir (yaklaşık 800 aminoasit içerir). DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. Polimeraz geni, yüzey geni ile çakışır.

**X geni:** Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir. X geni, X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogeneze önemli olabilir (35, 38).



**Şekil 1.**Hepatit B virüsü yapısı

## EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde 240 milyon insan HBV ile enfekte olup her yıl yaklaşık olarak 780 bin insan HBV'ye bağlı komplikasyon nedeniyle ölmektedir. Ayrıca 2010 yılında yapılan çalışmada HBV'ye bağlı gelişen hepatosellüler karsinom mortalitenin yaklaşık % 50 nedeni olarak bulunmuştur (15,18).

HBV; Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan küçük, 42 nm çapında, yuvarlak, zarflı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren bir DNA virüsüdür (Şekil 1). HBV sadece şempanzeleri ve insanları enfekte eder (20). Hepatit B virüsü, temel olarak parenteral yolla, enfekte kan ve sıvılarla perkütan ve mukozal temas, enfekte kişiyle cinsel temas ve perinatal yolla bulaşır.

Enfeksiyonun edinilme yaşı arttıkça kronikleşme riski azalır. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon >% 90 kronikleşmekte, bu oran 1–5 yaş arasında % 30'a inmekte, erişkin yaşlar için <% 5 olmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olanların % 4-6'sında HCC, % 30 'unda siroz ve % 23 ' ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz gelişir (23).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır (59):

1. Perkütan (parenteral) bulaş: En önemli bulaş yollarındandır. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kütanöz temas yoluyla gerçekleşmektedir. İntravenöz ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma en önemli bulaş yollarıdır.

2. Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar)

3. İnfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal)

4. Horizontal yol: Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas

## İNSİDANS VE PREVELANS

Kronik hepatit B prevalansı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (53,55).

1. Düşük Prevalans: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)  $<2\%$  (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda);

2. Orta Prevalans: HBsAg  $2-7\%$  (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika);

3. Yüksek Prevalans: HBsAg  $\geq 8\%$  (Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika).

Ülkemizde farklı örneklemeler sonucunda HBsAg sıklığı  $0.8- 5.7$  arasında bulunmuştur. HBsAg pozitifliği bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmaktadır. Ege ve Marmara Bölgesi'nde  $3.4$ , İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde  $4.8$ , Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde  $6.2$  oranında HBsAg pozitifliği bildirilmiştir.

Türk Kızılayı Kan Merkezlerinde kan bağışçılarından elde edilen verilere göre HBsAg pozitifliği, 1985'te  $6.7$ , 1988'de  $5.3$ , 1992'de  $4.7$  olmak üzere ortalama  $5.1$  iken; 2012'de  $0.6$  olarak saptanmıştır. Bu göreceli düşüklüğe, 1997 yılından beri inaktif HBV taşıyıcısı olabilecek kişilerden kan alınmamaya başlanmasının katkısı olduğu düşünülmektedir (57).

## PATOLOJİ

HBV, doğrudan sitopatik etkili değildir. Karaciğer hasarı, HBV ile enfekte hepatositler arasındaki etkileşim ve konakçı immun yanıtın sonucu olarak oluşur. Karaciğerin %70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virusun esas hedefinin de bu hücreler olması beklenmektedir. *Hepadnavirus* ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogenez tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir.

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir, eğer tüm hepatositler enfekte ise virusün temizlenmesi ya hepatositlerden virus eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir. HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferasyon olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında değişir. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir (40,42,45).

1. Portal inflamasyon: Mononükleer hücre infiltrasyonu yoğundur, arada plazma hücreleri de bulunur ama çoğunluğunu CD4+ T hücreleri oluşturur.

2. İnterface hepatit: Parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon vardır. Sonuçta hepatositlerde apoptoz gelişir.

3. Lobüler hepatit veya konfluent nekroz: İnflamasyonla santral vene yakın alanda köprüleşme nekrozları gelişir.

4. Fibrozis: Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral vene doğru uzanarak devamlı kalabilir (47).

Hepatit B tanısında ve takibinde patolojik olarak fibrozis ve aktivite derecesini gösteren çeşitli skora sistemleri mevcuttur. Bunlar; Knodell skora sistemi, Scheuer skora sistemi, Metavir skora sistemi, Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemleridir (48). En sık kullanılan sistem günümüzde Modifiye Knodell (Ishak) skora sistemidir.

**Tablo 2.** Modifiye knodell (Ishak) skora sistemi (HAI) (48)

<b>A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekrozu)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den azında ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
<b>B. Konfluent nekroz</b>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon</b>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan fazla odak	4

<b>D. Portal inflamasyon</b>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli, tüm portal alanlar	4

**Tablo 3.** Modifiye knodell (Ishak) skortlama sistemi (Fibroz) (48)

<b>Fibrozis</b>	<b>Skor</b>
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

## **KHB İLK DEĞERLENDİRME**

HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin ve patogenezindeki mekanizmaların iyi bilinmesi tedavi ve izlem kararının verilmesinde son derece önemlidir.

Hepatit B hastalığının seyri ve prognozu, HBV, hepatosit ve vücudun bağışıklık sistemine bağlı olarak şekillenir. Bu durum enfeksiyonun alındığı yaştaki immün sisteme ve virüse karşı tolerans veya kompetansa bağlı olarak değişir.

Erişkin bir insanda immün yanıt iyi yani hasta immün kompetan olduğu için HBV, vücuttan %90'nın üzerinde temizlenir ve hasta tam iyileşir. Yenidoğan ve çocuklarda ise immün yanıt yetersiz yani hasta immün toleran olduğu için virüsün immün sistem tarafından erken tanınması ve klirensi gecikir ve yeterli olmaz. Bu nedenle sıklıkla kronikleşme görülür (61).

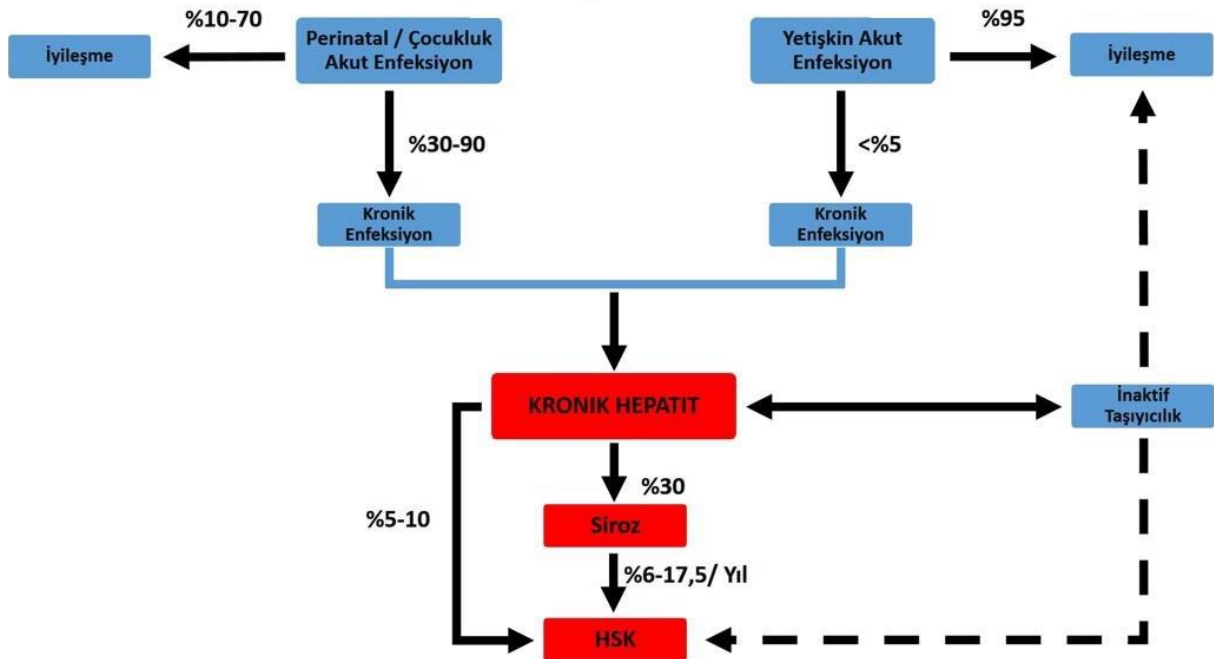


## Akut Hepatit B

Akut Hepatit B (AHB), HBV ile karşılaşmayı takiben altı hafta ile altı ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişmekte ve asemptomatik enfeksiyondan, fulminan hepatite kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (62). AHB'de vücudun verdiği immün cevap iyi ve yeterli ise hastalık iyileşirken, yetersiz cevapta kronikleşme görülür. Şiddetli ve kontrolsüz immün cevapta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse olgu kronikleşmiş kabul edilir (62,64).

## Kronik Hepatit B

Akut enfeksiyonu takiben, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra hastaların %5-10'unda kronikleşme gözlenmektedir. Hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken diğer bir kısmında hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile birlikte karaciğerde hasar da devam eder (133).



**Şekil 2:** Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir (62)

HSK:Hepatoselüler Kanser

## **HBV'nin Antijen ve Antikorları**

### **HBsAg**

HBsAg HBV'nin yüzeyinde kompleks yapıda bir antijendir. Genellikle kanda saptanan ilk viral göstergedir ve varlığı aktif infeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. En erken HBV ile temastan 1-2 hafta sonra duyarlı yöntemlerle kanda saptanabilirler. HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. Kendini sınırlayan infeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (65).

### **AntiHBs**

HBsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır, bu ara süreye pencere dönemi denir. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. B tipi akut viral hepatit geçirenlerin %5-15'inde anti HBs oluşmamaktadır (66). Kandaki antiHBs titresi infeksiyondan sonraki 6-12 ay boyunca yükselişini sürdürür ve daha sonra yıllarca pozitiflik devam eder (65). AntiHBs reinfeksiyondan korunmanın iyi bir işaretidir, ancak bazen kronik hepatit B'li hastaların %10-20'sinde düşük titrede saptanabilirler (63). Aşılama ve Ig transfüzyonu sonrasında serumda tek başına antiHBs pozitifliği saptanır (66).

### **HBcAg**

Dışarıdan HBsAg ve lipid içeren bir zarf ile örtülmüştür. 42 nm çapında intakt virionun kimyasal maddeyle parçalanması sonucunda 27 nm çapındaki nükleokapsid kor partikülü izole edilebilir (65). İnfekte karaciğer dokusunda saptanabilir ancak dolaşımda saptanamaz (66).

### **AntiHBc**

HBcAg'ye karşı oluşmuş antikordur. HbsAg'nin serumda saptanmasından 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşir hastalığın akut devresinde tüm hastalarda saptanmaktadır ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. HBsAg'nin saptanamadığı %5 kadar hastada serumda yüksek titrede anti-HBc IgM antikorları tanıya yardımcıdır (68). Kronik infeksiyon sırasında reinfeksiyon gelişirse tekrar

saptanabilir düzeylere çıkabilir. Anti-HBc IgG HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde çok uzun süre hatta ömür boyu pozitif kalabilir (65).

### **HBeAg**

Hem akut hem de kronik hepatitlerde infektivite işareti olarak kabul edilmektedir. HBsAg ile beraber veya çok kısa bir süre sonra serumda belirir ve iyileşen olgularda ortalama 10 hafta sonra bir başka deyişle HBsAg'nin kaybolmasından birkaç gün önce negatifleşir (65). HBeAg varlığı ile Dane partikülü yüksek serum yoğunluğu, HBsAg ve HBV DNA polimeraz arasında kuvvetli bir ilişki vardır (73). HBeAg pozitifliği, viral DNA ve aktif replikasyonun varlığını yansıtır (67). HBeAg'nin 10 haftadan daha uzun süren pozitifliği kronikleşme eğilimini yansıtabilir (73).

### **AntiHBe**

HBeAg'ye karşı oluşmuş antikordur. Akut enfeksiyon sonrasında HBeAg saptanamaz olunca gelişmektedir. Anti HBe saptanan taşıyıcıların infektiviteleri düşüktür. Pozitifliği birkaç ay-yıl devam edebilir (66).

### **HBV DNA:**

PCR ile HBV DNA araştırılması kronik hastaların infektivitesini tayin etmede en etkili methodur. HBV aktivasyon göstergeleri HBeAg, HBV DNA ve DNA polimerazdır (66).

Başlıca b-DNA ve real time PCR yöntemleri ile tayin edilmektedir. Hastanın inaktif taşıyıcı veya kronik hepatit olup olmadığının ayırımında önemlidir (71).

HBV enfeksiyonlarında saptanan bir başka viral gösterge DNA ve DNA polimeraz içeren virionlardır. Bu partiküller HBsAg'den sonra ortaya çıkar ve varlıkları DNA polimeraz aktivitesi veya viral DNA ile hibridizasyon yapılarak araştırılır. Enkübasyon döneminin son günlerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, hepatit tablosunun gelişmesi ile düşmeye başlarlar ve genellikle hastanın iyileşmesine yakın günlerde serumda saptanamazlar (65).

### **Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Patogenez**

HBV, doğrudan sitopatik etkili değildir. Karaciğer hasarı, HBV ile enfekte hepatositler arasındaki etkileşim ve konakçı immun yanıtın sonucu olarak oluşur. Karaciğerin % 70'ini oluşturan hepatositler majör hücre türü olduğundan, HBV gibi

karaciğere tropizmi olan bir virusun esas hedefinin de bu hücreler olması doğaldır. Hepadnavirus ailesinde yer alan üyelerin tümü için doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitelyum hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da enfeksiyonun hedefi olabilir. Ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yeterli ve güvenilir değildir.

Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogenez tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir.

Hepadnavirus enfeksiyonları sırasında homojen bir hücre topluluğu şeklinde görülen hepatositler, bağışıklık sisteminin enfekte hücrelere saldırısı ile aniden değişebilir. Eğer tüm hepatositler enfekte ise virusün temizlenmesi ya hepatositlerden virus eliminasyonu için bir mekanizmanın tetiklenmesini ya da hipotetik olarak enfekte hepatositlerin enfekte olmayan progenitör hücreler tarafından tamamen yerine konmasını gerektirir.

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının en önemli nedeni konağın immün yanıtıdır. Konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt çok sayıda hepatositi yıkarak skarlaşma, kan akımında azalma ve safra akımında obstrüksiyona sebep olur ama enfeksiyonu elimine edemez. Hepatositler bütünüyle diferansiye olsalar bile karaciğer hasarına yanıt olarak daha fazla proliferere olabilecek kapasiteye sahip hücrelerdir. Normal koşullarda hepatositlerin yaşam süresi 6 ay ile 12 ay arasında değişir. Hepatosit proliferasyonunu geciktiren akut ve/veya uzun süreli karaciğer hasarı durumlarında (örneğin bazı hepatotoksik ilaçlara bağlı) ise hepatositlerin yerine konma işlemi progenitör hücrelerin proliferasyonu ile gerçekleşebilmektedir (40,42,45).

Kronik Hepatit B (KHB) birbirini takip eden dört farklı dönemde gelişir:

### **1. İmmüntolerans Dönemi:**

Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır, replikasyon sürer. Karaciğer inflamasyonu minimaldir ve siroza progresyon nadirdir.

Perinatal ya da yenidoğan döneminde alınmışsa bu faz daha uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık daha yüksek ve serokonversiyon daha geçtir. Çocukluk döneminde alınmış ise daha kısa (15 -20 yıl) ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarındadır. HBV ile erişkin döneminde karşılaşılırsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa

bir dönemdir (64). Bu dönem genellikle iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (69). Bariz bir belirti ve bulgu olmayan hastanın alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri de normaldir (73).

## **2.İmmün klirens Dönemi:**

Bu fazda konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerde HBV ile ilişkili immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Her ne kadar karaciğerde viral replikasyon devam ediyor ve viremi süreklilik gösteriyorsa da serum HBV DNA düzeyleri immün tolerans dönemine göre daha düşüktür (32). Bu evrede serum transaminaz düzeyleri yüksektir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitif devam etmektedir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktiviteye rastlanır (31). HBeAg pozitif hastalarda 1 yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı % 10-20 civarında olup spontan serokonversiyon oluşumu HBV enfeksiyonunda doğal gidişin önemli bir köşe taşıdır. Bununla birlikte HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı için risktir. Bu hastalarda 5 yıl içinde siroz ve buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı kronik hepatitin süresi ile alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyetine bağlı olmak üzere % 12-20'dir (32).

## **3.İnaktif Hepatit B Virusu Taşıyıcılığı Dönemi:**

İmmun yanıtın sonlanmasıyla başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal , virus replikasyon hızı düşük ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg negatif , anti-HBe pozitif ve HBV DNA düzeyi çok düşük saptanmaktadır (76). Hastaların büyük bir kısmı uzun yıllar bu dönemde kalır. Bu döneme erken giren hastalarda prognoz genellikle iyidir. Ancak, bu dönemde hasta karaciğerde minimal fibroz ve hafif şiddette bir hepatit tablosu olmakla beraber, özellikle 40 yaşın üzerindeki bazı vakalarda ciddi karaciğer hasarı da olabilmektedir (77,78).

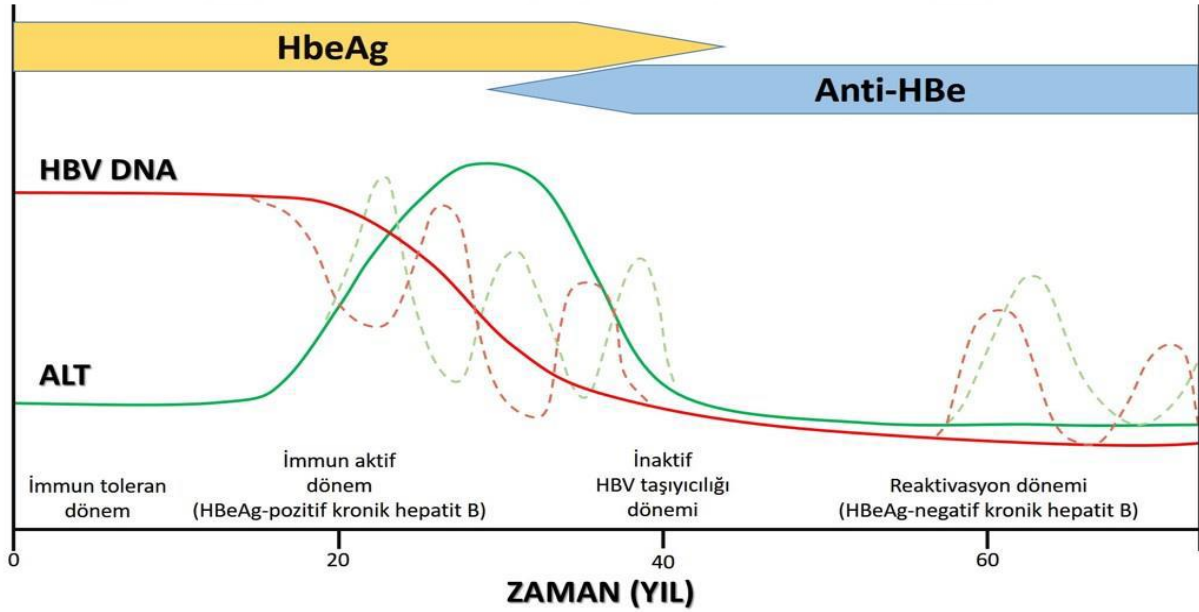
## **4.Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB):**

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu dönem HbeAg yokluğu ve antiHBe antikorları varlığı, saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığı, yüksek serum ALT düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer

hastalığı formudur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların % 50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibrozis, % 25-40 'ında siroz bulunur (32).

### Okült (Gizli) HBV Enfeksiyonu

Okült HBV enfeksiyonu HBsAg negatif ancak serum ya da karaciğer dokusunda HBV DNA'nın pozitif olması olarak tanımlanır (62). Serum HBV DNA düzeyleri genellikle 200 IU/mL altındadır. Genellikle hepatit C virüs(HCV) enfeksiyonu ile birlikteliğinde görülür. Okült HBV enfeksiyonu hastalarda siroza ilerleme, HCC gelişimi açısından büyük bir risk oluşturmasının yanı sıra kısa yaşam süresi ile ilişkilidir (84,86). Bu hastalar aşikar HBV enfeksiyonu olanlar ile aynı şekilde ele alınmalıdır (88).



**Şekil 3:** KHB Enfeksiyonunun Doğal Seyri (64)

**Tablo 4.** KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri (36).

	İmmün toleran faz	HBeAg pozitif KHB	İnaktif HbsAg taşıyıcısı	HBeAg negatif KHB*
HbsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	Artmış	Normal	Artmış-dalgalı
HBV-DNA	>100000 kopya/mL	>10000 kopya/mL	<10000 kopya/mL	>10000 kopya/mL**
Histoloji	Normal/hafif	Aktif	İnaktif	Aktif

\*Precore Mutant

\*\*Bu konuda uzman görüşleri farklı

## KRONİK HEPATİT B TANISI

KBH enfeksiyonu olan kişilerin ilk değerlendirilmesi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene içermelidir. Koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailede HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri, aşılama durumu sorgulanmalıdır. Biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit nedenlerinin dışlanmalıdır (81).

Biyokimyasal testlerden ALT, AST, alkalin fosfataz (ALP),  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz (GGT), bilirübin, albümin, protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT' nin normal serum değerleri 30-40 IU/L' den düşüktür. ALT esas olarak hepatositlerde ve sitozolde bulunmaktadır. Hepatosit hasarında seruma salınır ve serum düzeyleri artar. ALT' den farklı olarak AST, sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunmaktadır. ALT, AST' ye göre karaciğer hastalıklarında daha spesifik bir belirteçtir. Serum ALT düzeyinin artması hepatositteki nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olmakla beraber ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozisin olmadığı anlamına da gelmez. ALP, karaciğerdeki safra kanaliküllerindeki villuslarda bulunur. Karaciğer hasarında, safra yolu obstruksiyonlarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri artar. GGT, karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunur; bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda düzeyleri artabilir. ALP ve GGT' nin birlikte artışı, karaciğer kaynaklı bir hastalığın olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Serolojik testler; HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBcAg), anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, anti-HBs, hepatit B zarf antijeni (HBeAg) ve anti-HBe'dir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli göstergesidir. Genellikle enzim immünoessey (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. HBcAg, infekte hepatositlerde üretilen hücreiçi bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikoru ise serumda saptanabilir. Anti-HBc IgM, AHB tanısında önemli bir belirteçtir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. HBeAg, prekor proteini tarafından kodlanarak üretilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir.

Moleküler testler, HBV DNA ve genotip tayinidir. Serum HBV DNA düzeyi, kalitatif veya kantitatif olarak farklı metodlarla saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testlerle değerlendirilir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz

zincir reaksiyonu (real time-PCR) tekniğidir. Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla birlikte, ülkemizde genotip D baskındır.

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, KHB tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Ayrıca karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekartasyonunda yarar sağlamaktadır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), KHB tedavi giderlerini karşılamak için, belli özel durumlar dışında tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmasını öngörmektedir (57).

**Tablo 5 : Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları (98)**

<b>Karaciğer biyopsisinin mutlak kontrendikasyonları</b>	<b>Karaciğer biyopsisinin rölatif kontrendikasyonları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Açıklanamayan kanama</li><li>• Protrombin zamanı &gt;3 sn veya INR <math>\geq</math> 1.5</li><li>• Trombosit sayısı &lt;60.000/mm<sup>3</sup></li><li>• Kanama zamanı &gt;10 dk olması</li><li>• Son 7-10 gün NSAİ kullanımı</li><li>• Uyumsuz hasta</li><li>• Kan transfüzyonu imkanının olmaması</li><li>• Hemanjiom, adenom veya vasküler kökenli tümör varlığı</li><li>• Perküsyon veya USG ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması</li><li>• Karaciğer kist hidatik varlığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asit</li><li>• Periton içi enfeksiyonlar</li><li>• Sağ plevral bölgede enfeksiyon</li></ul>

Noninvaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri arasında, karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, MR elastografi) ve karaciğer biyopsisine alternatif testler (serumda ALT, AST, protrombin zamanı, GGT, apolipoprotein, kolesterol,  $\alpha$ 2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobin gibi) ve bunların çeşitli şekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler (APRI, FIB-4, FibroTest, Forns index, Page-B index) bulunmaktadır.

Karaciğer sertliği ölçümü, ileri derecede fibrozisi değerlendirmede (Metavir 3) diğer serum testlerine göre en iyi yöntem olarak bulunmuştur. Ancak bu non-invaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olup, tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir (82).



## Non-invaziv Testler

Karaciğer hastalıklarının evresinin belirlenmesi, tanı tedavi ve tedavi takibi açısından önemlidir. Karaciğerin histolojik yapısının ve kronik karaciğer hastalığı progresyonunun değerlendirilmesinde en eski ve etkin yöntem karaciğer biyopsisidir. Bu yüzden birçok histolojik skorlama sistemi geliştirilmiş ve modifiye edilmiştir (99-102).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen bazı olumsuz yönleri bulunmaktadır (100). Örneğin 5-11 adet portal alan içeren optimum boyutta bir karaciğer biyopsi materyali, karaciğerin yalnız 1/50.000-100.000'ini yansıtır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi, karaciğerin tamamında görülen fibrotik değişiklikleri yeterli olarak göstermemektedir. Hepatik fibrozisin süreci doğrusal olmadığı için farklı alanlardan alınan biyopsiler fibrozisin farklı evrelerini göstermektedir. Birkaç çalışmada hastaların %10-30 unda sirozun atlanabileceği bildirilmiştir.

Karaciğer biyopsisi erken ve orta evre sirozu ayırt edemediğinden dolayı ideal prognostik prediktör değildir. Aynı zamanda patologlar arasında anlaşmazlıklar görüldüğü için değerlendirmenin deneyimli patologlar tarafından doğrulanması gerekebilmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisine bağlı olarak, hafif bir karın ağrısından, ciddi bir kanama veya safra yollarının hasarına kadar birçok komplikasyon riski bulunmaktadır. Bu komplikasyon riskleri nedeniyle bazı hastalar karaciğer biyopsisini reddetmektedir.

Bunlara ek olarak karaciğer biyopsisi sonrası 4-6 saat hastane takibi gerekmekte, görüntüleme yöntemlerinin kullanması ve komplikasyon gelişmesi ek maliyet getirmekte ve hastane yatışını uzatabilmektedir (17, 100, 102-105). Son zamanlarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi için çok sayıda noninvaziv marker geliştirilmekte ve klinik pratikte sık kullanılmaktadır. Bu testlerin kullanımı farklı çalışmalarla onaylanmış, bazılarında karaciğer biyopsisiyle karşılaştırılarak büyük ölçüde doğruluğu saptanmıştır (103, 106, 107). KHB, KHC, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi bazı karaciğer hastalıklarında medikal tedavi hızla geliştirilmekte ve buna bağlı olarak fibrozisin sık değerlendirilme gerekliliği artmaktadır. Ancak karaciğer biyopsisi sık değerlendirme için uygun bir yöntem değildir. Normal ALT düzeyine sahip KHB veya KHC tanısıyla takip edilen hastalarda

tedavi süresince ve tedavi sonrası tekrarlayan fibrozis değerlendirilmesi gereklidir. Bu hastalar gibi karaciğer biyopsisi için net endikasyonu olmayan hastalarda non-invaziv markerlar (NIM), fibrozisin değerlendirilmesinde yararlıdır (108).

Karaciğer fibrozisinin patolojik progresyonu süresince ekstraselüler matriks miktarı artmakta, çeşitli biyomarkerların serum seviyeleri değişmekte ve bunlara ek olarak fibrozisin farklı aşamaları boyunca serumda yeni biyomarkerlar görülmektedir (103, 104). Ekstraselüler matriksteki depolanma ve azalma arasındaki dengesizlik, hepatik fibrozisin gelişmesindeki tipik mekanizmadır. Hepatik stellate hücreleri, ekstraselüler matriksi üreten baskın hücrelerdir ve karaciğer hasarı süresinde çeşitli sitokinler tarafından aktivasyon ve proliferasyonları düzenlenmektedir. Hepatik stellate hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu, ekstraselüler matriksin aşırı birikimi ile sonuçlanmakta ve normal karaciğer ile karşılaştırıldığında ileri fibroziste ekstraselüler matriks altı kata kadar artabilmektedir (109, 110). Hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için ideal bir NIM, basit, kolay ulaşılabilir, güvenilir, ucuz, etkin ve kronik karaciğer hastalığının farklı formlarında da geçerli olmalıdır (102).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan noninvaziv metotlar iki grupta değerlendirilebilir:

1. Serum biyomarkerları: Periferal kanda ölçülen markerların yalnız veya kombinasyonu,

2. Radyolojik göstergeler: Karaciğerin sertliğinin teknik cihazlarla ölçülmesi

[Transient Elastografi (Fibroscan®) (TE), Manyetik Rezonans Elastografi, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), gerçek zamanlı elastografi (RTE)] (112).

Noninvaziv biyomarkerlar direkt ve indirekt biyomarkerlar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Direkt markerlar ekstraselüler matriksin turnoveri ile ilişkili iken indirekt markerlar karaciğer fonksiyon değişiklikleri ve inflamasyona bağlı olarak kanda artan moleküllerle ilişkilidir (114).

**Tablo 6.** Non-invaziv Biyomarkerlar

<b>Direkt Non-invaziv Biyomarkerlar</b>	<b>İndirekt Biyokimyasal Markerlar</b>	<b>Direkt ve İndirekt Testlerin Kombinasyonu</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•Matriks Birikimiyle İlişki</li><li>•Prokollajen Tip 1 ve Tip 3</li><li>•Tip 4 Kollajen</li><li>•Hyaluronik Asit</li><li>•Laminin</li><li>•Matrikste Azalmayla İlişkili</li><li>•Metalloproteinaz Enzim (MMP) -1 (Kollajenazlar)</li><li>•MMP-2 (Jelatinaz-A)</li><li>•MMP-9 (Jelatinaz-B)</li><li>•TIMP (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü)</li><li>•Fibrozisle İlişkili Sitokin Ve Kemokinler</li><li>•TGF (Transforming Growth Faktör) <math>\beta</math>1</li><li>•TGF-<math>\alpha</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•ALT</li><li>•AST/ALT Oranı</li><li>•APRI (AST/Trombosit Oranı)</li><li>•Forns İndeks</li><li>•PGA İndeks</li><li>•Fibro Test / Fibrosure</li><li>•Fibro İndeks</li><li>•FIB-4 Skoru</li><li>•FibroQ Test</li><li>•Steato Test</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Fibrometer Test</li><li>•Fibrospect II</li><li>•SHASTA İndeks</li><li>•Hepascore Model</li><li>•ELF (Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Testi)</li></ul>

Non-invaziv belirteçlerin hesaplama formülleri aşağıdaki gibidir:

**APRI:**  $([AST/AST'nin\ üst\ referans\ limit\ değeri]/Platelet\ sayısı\ [109/L]) \times 100$ .

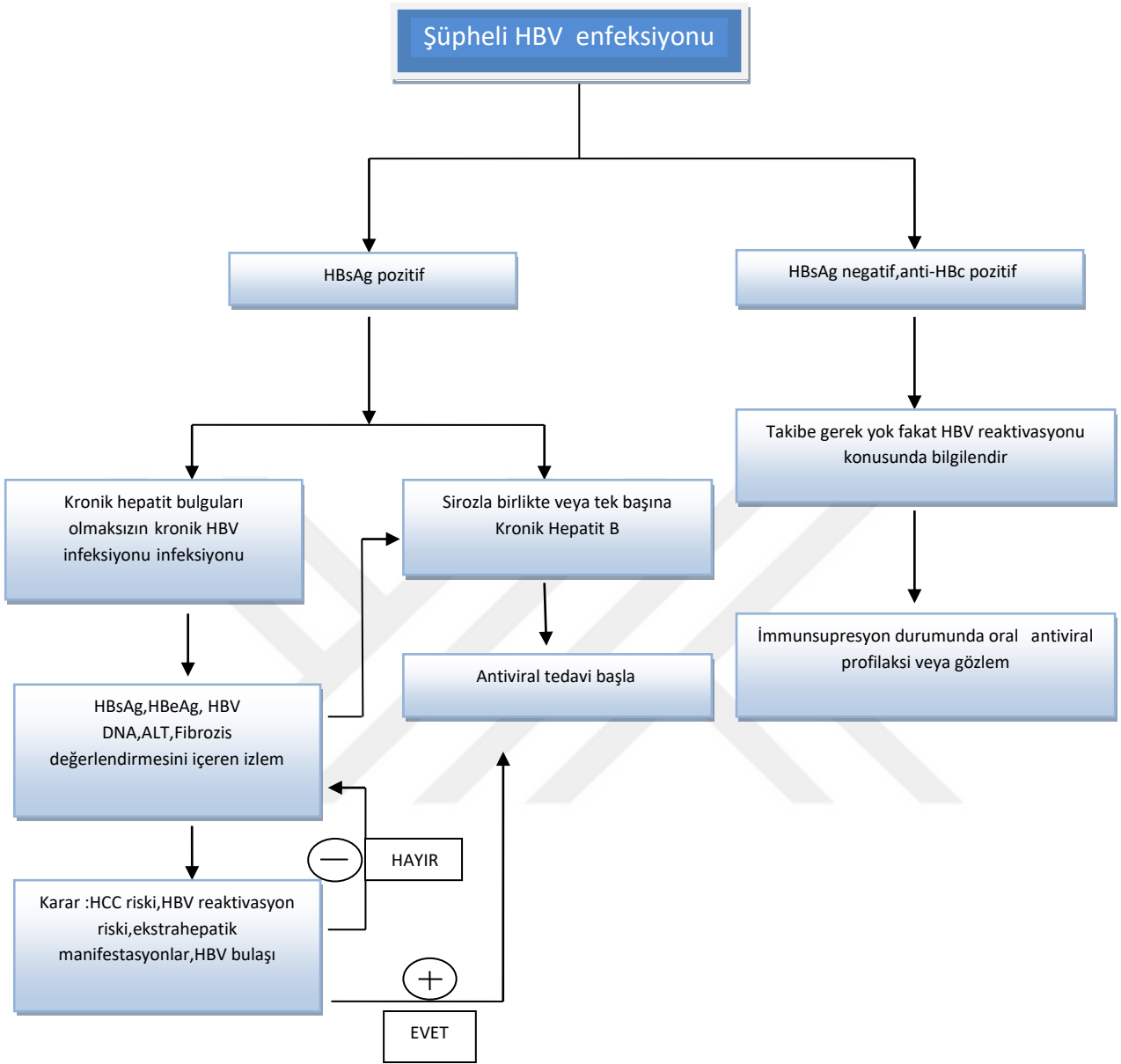
**Forns Index:**  $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet sayısı}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times \text{kolesterol (mg/dL)}$ .

**FIB-4:**  $Yaş\ (yıl) \times AST\ (U/L) / [Platelet\ sayısı\ (109/L) \times (ALT)^{1/2}\ (U/L)]$ .

**Fibroindex:**  $1.738 - 0.064(\text{platelet sayısı } [109/L]) + 0.005(\text{AST } [IU/L]) + 0.463(\text{gamma globulin } [g/dL])$ .

**Page B Score:**

<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Platelet (/mm<sup>3</sup>)</b>
16-29: 0	kadın: 0	$\geq 200,000$ : 0
30-39: 2	erkek: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		$< 100,000$ : 9
50-59: 6		
60-69: 8		
$\geq 70$ : 10		



**Şekil 4.** KHB değerlendirme algoritması (5).

## KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Kronik Hepatit B de tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesiyle gelişebilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonları engellemek, hastanın yaşam kalitesini ve süresini arttırmaktır. Bu hedeflere ulaşma olasılığı, enfeksiyonun doğal seyri sırasında tedavinin zamanlamasına bağlı olmakla birlikte, hastalığın evresi ve hastanın tedaviye başladığı yaşa da bağlıdır. HBV kaynaklı HCC'li

hastalarda, nükleoz(t)id analogu tedavisinin hedefleri öncelikle HBV ile uyarılan karaciğer hastalığının stabilizasyonunu indüklemek ve hastalık ilerlemesini önlemek için HBV replikasyonunu bastırmaktır. İkincil olarak da kür gelişmiş HCC vakalarında rekürrensi önlemektir. Akut hepatit B hastalarında, akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemek ana tedavi hedefidir (57).

Ülkemizde antiviral tedavi yıllardır Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır. KHB'de güncel SUT kriterleri:

1. HBV DNA  $\geq 10.000$  kopya/ml, HAI  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$  tedavi başlama kriterleridir.
2. ALT  $> 2$  NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA  $\leq 10^7$  kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA  $\leq 10^9$  kopya/ml ise INF alfa veya PEGINF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.
3. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.
4. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir.
5. Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.
6. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.
7. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve anti HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

#### **Siroz Olan Hastalarda Tedavi:**

Sirozlu hastalarda klavuzların ortak görüşü dekompanse sirozlu hastaların bir nükleot(z)id analogu ile HBV DNA ve ALT düzeyi ne olursa olsun tedavi edilmesidir (33-35). Ancak kompanse sirozlu hastaları tedavi etme yaklaşımı farklıdır. EASL bütün kompanse sirozlu hastalarda ALT konsantrasyonu ve HBV DNA düzeyine bakılmaksızın tedavi verilmesini önermektedir (34). Ancak, AASLD ve APASL

klavuzlarının her ikisi de kompanse sirozlu hastalarda HBV DNA viral yükü 2000 IU / ml veya daha fazla olanların tedavi edilmesini önermektedir (49, 54).

### **Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi:**

HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar

2. ALT sürekli normal olan hastalardan

a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,

b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi).

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade)  $\geq 6$  veya Fibrozu (stage)  $\geq 2$  olan hastalara tedavi verilmelidir (93,94). ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (93).

Sirozu olmayanlarda, klavuzlar ve uzmanlardan oluşan bir panel, immün klerens döneminde antivirallere potansiyel direnç ve tedavinin yararını gösteren verilerin eksikliği nedeniyle, gözlem ve 3 ila 6 ayda bir ALT ve HBV DNA değerlerinin takip edilmesi yaklaşımını önermektedir (33, 34, 38, 82). Bununla beraber immün klerens döneminde olan 126 hastada, HBeAg ve normal ALT konsantrasyonu bakılarak yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada 4 yıllık nükleoz(t)id analogu tedavisi sonrası HBeAg serokonversiyonun % 5'in altında olduğu gösterilmiştir (94).

### **İnaktif Taşıyıcı Hastalarda Tedavi:**

Aynı klavuzlar inaktif taşıyıcı hastalarda tedaviden ziyade yakın takibi önermektedir. Bu fazda olan hastalarda genellikle hastalığın ilerleme riski düşüktür (49,54).

## **Diğer Hastalarda Tedavi:**

Hastaların geri kalanında tedaviye başlama kararı HBeAg durumu, ALT konsantrasyonu, HBV viral yükü, yaş (<40 ya da >40 yaş) ve karaciğer fibrozis evresi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere dayalı olmaktadır. Bu değişkenler arasında ALT konsantrasyonu, HBV viral yükü ve HBeAg durumu en önemlileridir (95).

## **Antiviral Tedavi**

Günümüzde HBV tedavisinde iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1-İmmün modulatörler ( Alfa interferon ve pegillenmiş formları)

2-Viral polimeraz inhibitörleri ( Nükleozid ve nükleotid analogları)

İnterferon ile immün sisteminin uyarılması veya nükleoz(t)id analogları ile viral replikasyonun baskılanması ile KHB hastalarının tedavisi yapılmaktadır. KHB tedavisinde, nükleozid analogları olarak lamivudin, telbivudin ve entekavir, nükleotid analogu olarak da Adefovir ve tenofovir son 10 yıl içinde kullanım onayı almıştır (59). Standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde bulunan ve endikasyon onayı almış ilaçlardır. (82).

## **İnterferonlar**

İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Başlıca üç interferon tanımlanmıştır: interferon alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) (52). KHB tedavisinde kullanılması, 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa interferon'dur. Hem direkt antiviral hem de immün modülatör etki gösterir. Değişik sürelerle uygulanan alfa-interferon tedavisine yanıt %30-40 kadardır (134). Tedavinin belirli süre olması, ilaca karşı direnç gelişmemesi avantajı; yan etki profili ve kalıcı remisyon oranının düşük olması dezavantajıdır. IFN'lar makrofaj gibi hücrelerin aktivitesini artırarak enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda sitokin üretimini uyararak viral replikasyonu baskırlar. Antiproliferatif (anti-tümöral) etkileri de vardır (56).

## Pegile interferon (Peg İNF)

İnterferon molekülüne polietilenglikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha az olan pegile interferonlar elde edilmiştir. FDA onayını 2005 yılında almıştır. Pegile interferon alfa-2a haftada bir kez 135 veya 180 mikrogram, pegile interferon alfa-2b ise haftada bir 1,5 mikrogram/kg dozunda 48 hafta uygulanır (50).

## Lamivudin:

Lamivudin KHB tedavisinde ilk kullanıma giren, 1998'de FDA onayı almış, güvenilirliği ve etkinliği ispatlanmış L-nükleozid analogudur (58). İntrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktive metaboliti olan trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozid trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve böylece viral replikasyonu durdurmaktadır. Virüsün pregenomik RNA'sı ve mRNA'larının sentezini sağlayan; kapalı, kovalen ve ccc DNA yapısına etkisi olmamaktadır. Sonuçta, virüs replikasyonu bloke olduğu halde virüs hepatositler içerisinde varlığını devam ettirmektedir, bu durum tedavi kesimi sonrası HBV DNA artışının sebebi olabilir. Nüks ve direnç potansiyelinin yüksek olmasına rağmen ucuz olması sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır.

HBV tedavisinde önerilen doz, oral 100 mg/gün'dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok alınabilir (36). Vücut sıvılarına iyi dağılır, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Renal yolla değişmeden atılır. Bu sebeple böbrek yetersizliği durumunda tablo 7'de görüldüğü gibi doz ayarlaması yapılmalıdır (60).

**Tablo 7.** Kronik böbrek yetmezliğinde Lamivudin doz ayarlaması

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	İlk doz	İdame
<5	35 mg	10 mg
5-15	35mg	15 mg
15-30	100 mg	25 mg
30-50	100 mg	50 mg
>50	Doz ayarlamasına gerek yok	Doz ayarlamasına gerek yok



### **Adefovir dipivoxil:**

Adenozin monofosfat analogunun ön ilacı olup nükleotid analogudur. Aktif formu, hem reverz transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olmaktadır (71, 111). Erişkin dozu 10 mg:/gün'dur. Alınış şekli aç-tok fark etmez. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi<50ml/dk ise doz ayarlaması gerekir. HBeAg (+) hastalarda, plaseboya göre; histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA süpresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun %12 olduğu faz III çalışmaları ile gösterilmiştir (111). HBeAg (-) hastalarda, 10 mg/gün/48 hafta kullanıldığında, %64 histolojik yanıt, %72 ALT normalizasyonu, %51 DNA negatifleşmesi gösterilmiştir (113).

Etkinliğinin yavaş, genetik bariyerinin düşük, nefrotoksisite riskinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girdikten sonra ilk seçenekler arasından çıkmıştır (83).

### **Telbivudin:**

Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışmaktadır (116). LdT, HBV tedavisinde kullanım onayını 2006 yılında almıştır. LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık aralıklarla direnç açısından takip edilmesi gerekir (85, 87).

### **Entekavir:**

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviraldir. 2005 yılında FDA tarafından onay almıştır . Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saat olup, HBV replikasyonunu üç basamakta inhibe etmektedir. Bunlar HBV DNA polimeraz, revers transkriptaz üzerinden negatif DNA sarmalının yapımı ve pozitif DNA sarmalının yapımı şeklindedir. Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karnına alınmalıdır.

Lamivudinden 30 kat daha etkilidir. Ancak lamivudin tecrübeli hastalarda doz yüksek tutulmalıdır ve yüksek doza rağmen direnç gelişme olasılığı sebebiyle takip gerektirir. Entekavir tedavisiyle HBeAg pozitif hastalarda bir yıllık tedavi sonu HbeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifliği ise %69-82 arasında bildirilmektedir (56,72). Entekavire karşı gelişen direnç oranı ise nükleozid naiv hastalarda beş yılda %1 -2 arasında bildirilmekteyken, lamivudin dirençli hastalarda kullanıldığı zaman birinci yıl %6, ikinci yıl %14, üçüncü yıl %30'u aşan direnç görülmektedir (74). Bu farkın nedeni; entekavir direnç oluşum aşamasında, öncelikle lamivudin direnç mutasyonlarının oluşması ve ardından ikincil mutasyonların ortaya çıkması olduğu gösterilmiştir (75). İyi tolere edilir ancak baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilir. Yağlanmaya bağlı hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi fatal seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmiştir. Gebelik risk kategorisi C'dir.

Erişkin dozu, nükleozid analogu almamış olgularda 0.5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gündür (56). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) böbrek yetmezliğinde Tablo 8'de görüldüğü gibi doz ayarı gerekir (70).

**Tablo 8.** Kronik böbrek yetmezliğinde entekavir doz ayarlaması

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	Naiv Hasta Dozu	LMV Dirençli Hasta Dozu
>50	0,5 mg/gün	1 mg/gün
30-50	0,25 mg/gün veya 0,5 mg/48 saat	0,5 mg/gün
10-30	0,15 mg/gün veya 0,5 mg/72 saat	0,3 mg/gün veya 0,5 mg/48 saat
HD/CAPD hastalarında	0,05 mg/gün veya 0,5 mg/5-7 gün	0,1 mg/gün veya 0,5 mg/72 saat

CAPD: Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi, HD: Hemodiyaliz

### Tenofovir disoproksil fumarat:

FDA onayını 2008'de alan tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur ancak daha az nefrotoksik olması sayesinde günde 300 mg kullanılabilirdi için daha güçlü bir antiviraldir. Retrovirüsler ve hepadnaviruslara seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile koenfekte hastalardada etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz

olanlarda da iyi tolere edilir(79). Tenofovirin dozu HBV enfeksiyonunda perioral 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğerdır. Tenofovir disoproksil fumarat oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire, sonrasında T hücrelerinde fosforilasyon reaksiyonu ile metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder, DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Böbrek aracılığı ile %70-80'i değişmeden atılır; dolayısı ile Clcr<50 ml/dk ise tablo 6'da görüldüğü gibi doz ayarlanmalıdır (43,80). Yedi yıllık kullanımı süresince TDF'ye direnç saptanmamıştır (89). Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüz kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (90)

**Tablo 9.** Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması

Kreatinin Klirensi (ml/dk)	Doz
>50	300 mg/gün
30-50	300 mg/48 saat
10-30	300 mg/72-96 saat
Hemodiyaliz hastalarında	300 mg/7 gün

**Tablo 10:** Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (81)

İLAÇ	DOZ	SÜRE
Peginterferon alfa-2a	135-180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

## **Tedavi Seçimi**

### **Pegile interferonların kullanımı (82):**

- Genotip D'de PegIFN yanıtı diğer genotiplere göre daha düşük olduğundan seçilmiş vakalarda tedavide kullanılabilir.
- HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA  $<2 \times 10^6$  IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT  $> 2 \times \text{NÜS}$ ) hastalarda etkisi daha yüksektir.
- ALT normal olan veya HBV DNA  $> 10^9$  IU/ml olan hastalara verilmemelidir.

### **Oral antivirallerin kullanımı (82):**

- Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA  $\geq 2 \times 10^6$  IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.
- Viral yükü düşük (HBV DNA  $< 2 \times 10^6$  IU/ml) olan hasta gruplarında herhangi bir oral antiviral ile tedaviye başlanabilir.
- Tenofovir ve entekavirin antiviral etkinlik ve direnç gelişimi açısından daha avantajlı olduğu dikkate alınmalıdır.
- Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24.haftasında HBV DNA düzeyi değerlendirilerek HBV DNA  $> 50$  IU/ml olanlarda tenofovir veya entekavir tedavisine geçilebilir.
- Entekavir tedavisi başlanmadan önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur. Kompanse sirozda, tenofovir veya entekavir ilk tedavi seçeneğidir. Lamivudin ve telbivudin yüksek direnç potansiyeline sahip olduğundan ilk tercih olmamalıdır.
- PegIFN, lökosit ve trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın takiple verilebilir. Hepatik alevlenme ve bunun sonucu olarak dekompanseasyon açısından dikkatli olunmalıdır.
- Dekompanse sirozda (asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık: bilirubin  $\geq 3$  mg) tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir; ancak PegIFN kontrendikedir. Transplantasyon açısından ilgili merkezlerle işbirliğinde çalışılmalıdır.

•Tenofovir ve telbivudin gebelik kategorisi B, lamivudin ve entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C olan ilaçlardır. Lamivudin, telbivudin ve tenofovir, gebelikte güvenlik çalışmaları yapılmış olmasından daha güçlü olarak önerilir (82).

## **Tedavi Takibi**

Pegile interferon alfa alan hastalara, ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi boyunca her 3-6 ayda bir, tedavi sonunda ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda tedavi süresince üçer ay arayla ALT takibi yapılmalıdır. HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. 3. aydan sonra 3-6 ay arayla ALT, 6 ay arayla HBV DNA ölçümü yapılabilir. Bir başka deyişle 3 ayda bir biyokimyasal, 6 ayda bir serolojik olarak yapılmalıdır. Ayrıca 6-12 ayda bir AST ve AFP ölçümü yapılmalıdır(21,26).

Nükleoz(t)id analogları böbrekler tarafından temizlenir ve kreatinin klirensi <50 ml / dak olan hastalar için uygun doz ayarlamaları önerilir. Bu nedenle, NA tedavisine başlanan tüm hastaların, tedavi öncesi serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi açısından değerlendirilmelidir. Buna ek olarak, başlangıçtaki böbrek yetmezliği riski tüm hastalar için değerlendirilmelidir. Yüksek böbrek yetmezliği riski, şu faktörlerin bir veya daha fazlasını içerir: Dekompanse siroz, kreatinin klirensi <60 ml / dak, kötü kontrollü hipertansiyon, proteinüri, kontrolsüz şeker hastalığı, aktif glomerülonefrit, eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar, solid organ transplantasyonu. Tüm NA'lar ile belki de, kreatinin klirensini iyileştiriyor gibi görünen telbivudin dışında, minimal böbrek fonksiyonu düşüş oranları bildirilmiştir. Nefrotoksik potansiyel; nükleotid analogları, özellikle de adefovir için daha yüksek gözükmetedir. Bu nedenle, tüm KHB hastalarında adefovir veya tenofovir tedavisi sırasında serum kreatinin (eGFR) ve serum fosfat düzeyleri ile, renal riski yüksek KHB hastalarında nükleosid analog tedavisi sırasında serum kreatinin (eGFR) düzeyleri ile advers renal etkileri izlemek uygun görülmektedir. Böbrek izlemenin sıklığı düşük renal riski bulunan hastalarda ilk yılda her 3 ayda bir ve sonrasında her 6 ayda bir olabilir. Yüksek renal riski bulunan hastalarda böbrek fonksiyonları izlem sıklığı; renal fonksiyonların kötüleşmemesi halinde; tedavinin başında ilk 3 ay boyunca ayda bir, 1. yılın sonuna kadar 3 ayda bir

ve sonrasında 6 ayda bir olmalıdır. Kreatinin klirensi <60 ml / dakika veya serum fosfat seviyeleri <2 mg / dl olan hastalarda daha yakın böbrek izlemi gereklidir. Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ilaç konsantrasyonları benzerdir, ancak bu ilişki tamamen incelenmemiştir. Tenofovir ile tedavi edilen HIV pozitif hastalarda nadiren kemik mineral yoğunluğundaki azalmalar bildirilmiştir. Tenofovir tedavisi altında KHB hastalarında kemik dansitometrisi değerlendirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Entekavir tedavisi altında KHB hastalarında karsinogenez için uzun vadeli çalışmalar devam etmektedir. Telbivudin ile tedavi edilen KHB hastalarında miyopati nadiren bildirilmiştir. Tenofovir ve entekavir de dahil olmak üzere birçok nükleoz(t)id analogu kombinasyonunun uzun vadeli güvenliliği şu an bilinmemektedir(5).

## Tedaviye Yanıt

**Tablo 11.** Kronik Hepatit B’de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar (5,50)

Yanıt	Tanım
<b>Primer yanıtızsızlık</b>	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
<b>Kısmi virolojik yanıt</b>	Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
<b>Virolojik yanıt</b>	İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)zid tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında da HBV DNA’nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.
<b>Serolojik yanıt</b>	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
<b>Histolojik yanıt</b>	Fibrosis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.
<b>Tam yanıt</b>	Biyokimyasal ve virolojik yanıt ile birlikte HbsAg’nin kaybolmasıdır
<b>Tedavi sonu yanıt</b>	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
<b>Kalıcı yanıt</b>	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

## Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç

KHB'nin nükleoz(t)id analoglarıyla tedavisinde gelişen ilaç direnci, önemli bir sorundur (91). Direncin en önemli nedeni HBV polimeraz genindeki mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ya ilaca yanıtızsızlığa (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesinin artmasına (kompansatuvar mutasyonlar) neden olur (92). Antiviral ilaç başlanan hastalara 3-6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılmalıdır.

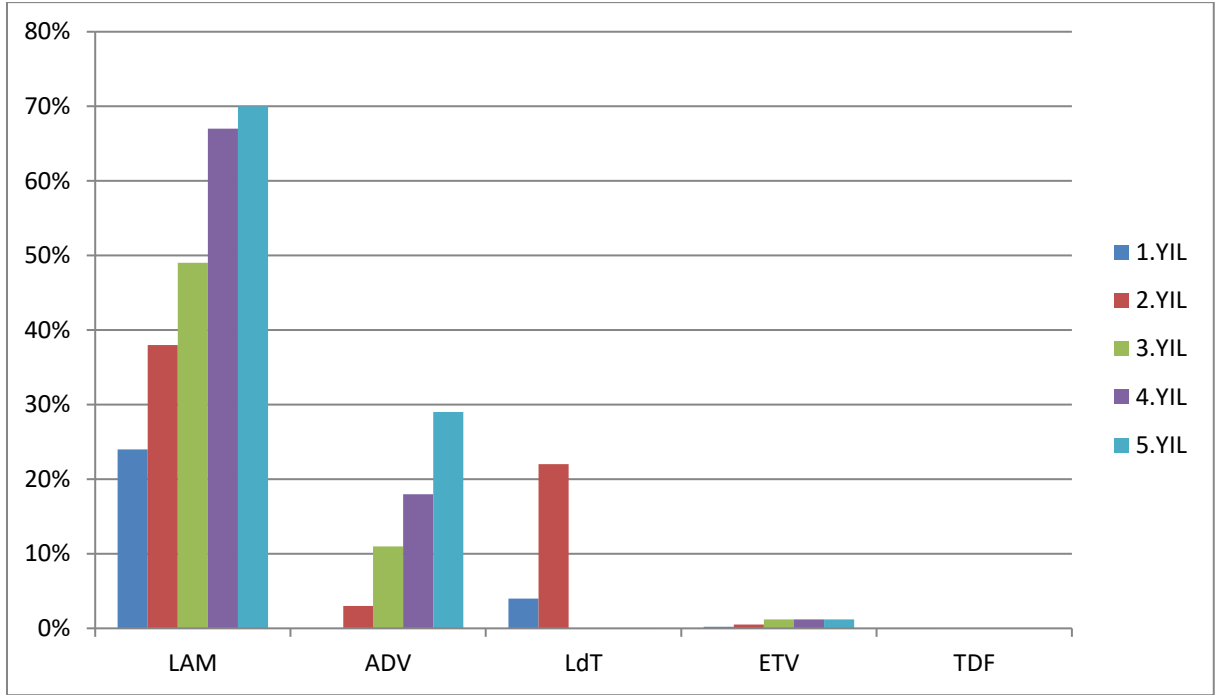
Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphe edilmelidir (56):

- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedaviye devam edilirken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış,
- Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme,
- Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi,
- HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

**Tablo 12.** Direnç Tanımları (82)

Tanım	Özellik
Virolojik Kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik Direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik Direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Şekil 5'te nükleotid/nükleozid analoglarının yıllara göre kümülatif direnç oranları verilmiştir(82).



Şekil 5. Oral Antiviral İlaçlara Direnç Gelişimi (82)

Tablo 13. Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç Oranları (82)

	M204I	L180M + M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ±I169T ±V173L ±M250V	L180M + M204 V/I ±T184G ±S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S



**Tablo 14** : Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı (81)

Antiviral Direnci	Yaklaşım	Ek öneri	Referans
Lamivudin direnci	Tenofovir	Lamivudine devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabin- tenofovir)	(73)
Telbivudin direnci	Tenofovir	Telbivudine devam; tenofovir ekle	-
Adefovir direnci	Entekavir	Adefovir devam; entekavir ekle	(74)
Entekavir direnci	Tenofovir	Entekavire devam; tenofovir ekle (veya emtrisitabin- tenofovir)	(75,76)
Çoklu ilaç direnci	Tenofovir	Tenofovir ve Entekavir kombinasyonu	(75,77)

### **Direnç Olmaksızın Tedaviye Yanıtsızlık:**

Tedaviye yanıt vermeyen vakalarda kullanılan ilaca direnç saptanmamış ise öncelikli olarak tedavi uyumu araştırılmalıdır. İlaç tedavisine uyum sorunu yoksa direnç araştırılmalı ve gerekirse başka bir ilaca başlanmalıdır (82).

### **Peg-IFN'a Yanıtsızlık (82):**

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA'da 2 log düşme ve HBsAg'de 1 log düşme yoksa tedavi kesilmeli.
- HBsAg düzeyine bakılmıyorsa HBV DNA düzeyine göre tedavi kesilmesine karar verilir.
- Peg-IFN tedavisi kesildiğinde entekavir veya tenofovir ile tedaviye devam edilir.

### **Oral Antiviral İlaçlara Yanıtsızlık (82):**

- Tedavinin 3. ayında HBV DNA'da <1 log düşme varsa (direnç yok, antiviral etkinlik yok), primer yanıtsızlık kabul edilir.

- Telbivudin veya lamivudin kullanılıyorsa tenofovir veya entekavir tedavisine geçilir.
- Entekavir kullanılıyorsa tenofovir başlanır.
- Tenofovir kullanılıyor ise entekavire geçilir.
- Potent antiviral ilaçlarla 24 haftadan sonra HBV DNA düşüşü art arda en az iki kez aynı düzeyde devam ediyorsa direnç bakılır; direnç saptanmazsa kombinasyon tedavisi veya diğer potent antiviral ilaca geçilmesi önerilebilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 14.04.2017 tarih ve 115 sayılı karar ile onay alındı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde Mart 2012 ve Mart 2017 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış, Kronik Hepatit B tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları arşivden temin edildi. Dosyalardan edinilen bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi. Tedavi değişikliği yapılan hastalar, dosyadaki verileri eksik olan ve dosyasına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi açısından naiv olup entekavir ve tenofovir alan kronik aktif hepatit B hastalarının demografik özellikleri, almış oldukları tedavilerin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hasta kayıtları incelendiğinde toplam 210 hasta dosyası olduğu belirlendi, arşivden dosyalar tek tek taranmaya başlandığında toplamda 39 hasta istatistiksel analizlerde analiz yapılması için yeterli verisi olmaması, takiplere devam etmemesi, dosyasının kayıp olması gibi sebeplerle çalışma dışında bırakıldı. Böylece 171 hasta kalmış oldu. Bu hastalardan naiv olup entekavir alan 112, naiv olup tenofovir alan 59 hasta çalışmaya alındı.

Bu hastaların tedavi başlangıcındaki karakteristikleri, HBV bulaşı açısından risk faktörü olup olmaması, aile öyküsü, alkol kullanımı olup olmaması, bazal ALT, AST, HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu, karaciğer biyopsisi yapılmışsa histolojik aktivite indeksi, fibrozis evresi, 0-12-24-36-48-60. aylardaki ALT, AST, HBV DNA, kreatinin, fosfor, total kolesterol, total bilirubin, HBeAg düzeyleri, tedavi sırasında

HBeAg (+) olan hastalarda antiHBe serokonversiyon oranları, virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve serolojik yanıt oranları, tedavi başlanırken siroz saptanan hastaların oranı, tedaviye uyum oranları,0, 12, 36, 60. aylarda APRI, FORNS INDEX, FIB-4, PAGE B skorları ayrı ayrı hesaplandı. Tedavi açısından naiv olup , entakavir ve tenofovir alan hasta gruplarında tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldı. Hastalar için kan transfüzyonu, diş yaptıрма, operasyon geçirme öyküsü, mesleksi (sağlık çalışanı,kuaför vs.), risk faktörü olmayan ve risk faktörü durumu bilinmeyen şekilde gruplara ayrıldı ve yüzdeleri hesaplandı. Tedavi süresince entekavir grubunda 112 hastadan 6 (%5,3) sında ve tenofovir grubunda 59 hastadan 3 (%5) ünde HCC gelişimi görüldü. Aile öyküsü bakımından gruplar oluşturuldu:1-Anne-Baba, 2-Kardeşler, 3-Ailede Karaciğer Hst, 4-Yok, 5-Bilinmiyor, 6-Eş

ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin, kalsiyum, fosfor, total kolesterol gibi biyokimyasal analizler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Hastaların ALT referans aralığı 0-55 U/L; AST referans aralığı 0-38 U/L; ALP düzeyinin referans aralığı 40- 150 U/L; GGT referans aralığı 0-64 U/L, total bilirubin düzeyinin referans aralığı 0,3-1,2mg/dl, kalsiyum 8,5-10,5, fosfor 2,6-4,5 idi. Hastaların başlangıç, 12.ay ve sonrasında 12 aylık aralıklarla HBV DNA, ALT, AST, total kolesterol, total bilirubin, kalsiyum, fosfor değerleri değerlendirmeye alındı. Başlangıç, 12.ay ve sonrasında 12 aylık aralıklarla HBeAg ve Anti-HBe ayrıca başlangıç, 12. Ay ve sonrasında 12 ayda bir ALP, GGT, total bilirubin, kalsiyum, fosfor, total kolesterol değerlendirmeye alındı. Yıllık EGFR hesaplandı:

**0:** Son dönem böbrek yetmezliği

**1:** Böbrek fonksiyonlarında ağır düzeyde azalma

**2:** Orta-ağır düzeyde azalma

**3:** Hafif-orta düzeyde azalma

**4:** Hafif azalma

**5:** Normal böbrek fonksiyonu şeklinde belirlendi. EGFR karşılaştırılması için 2 farklı senaryo hesaplaması yapıldı.1. senaryoda EGFR 0-4 arasındaki değerler (0 ve 4 dahil) ve EGFR 5 değerleri olmak üzere 2 kategori belirlendi. 2.senaryoda ise EGFR nin 0-5 arasında belirlenen sayısal değerler üzerinden karşılaştırılması yapıldı.

Total kolesterol düzeyleri NCEP ATP III' e göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

<b>TOTAL KOLESTEROL</b>	<200	İstenen
	200-239	Sınırdaki yüksek
	≥240	Yüksek

Çalışmada kullanılan noninvaziv yöntemler, AST/Trombosit oranı indeksi (APRI), FIB-4, FORNS INDEX, PAGE-B INDEX dir. Formüller aşağıdaki gibi hesaplandı:

**APRI:**  $([AST/AST'nin\ üst\ referans\ limit\ değeri]/Platelet\ sayısı\ [109/L]) \times 100$ .

**Forns Index:**  $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet sayısı}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{yaş}) - 0.014 \times \text{kolesterol (mg/dL)}$ .

**FIB-4:**  $\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{Platelet sayısı (109/L)} \times (\text{ALT})^{1/2} \text{ (U/L)}]$ .

**Page B Score:**

Age (years)	Gender	Platelets (/mm <sup>3</sup> )
16-29: 0	kadın: 0	≥200,000: 0
30-39: 2	erkek: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		<100,000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

### Çalışmaya alınma kriterleri:

-Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji BD hepatoloji polikliniğine başvuran ve kronik aktif hepatit B tanısı alan hastalar

-18 yaş üstü hastalar

-Tedavi açısından naive olup tenofovir veya entakavir verilmiş hastalar

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- 18 yaş altı hastalar,
- Takibe gelmeyen hastalar,
- Delta hepatiti olan hastalar
- Tedaviyi reddeden hastalar,
- Kronik aktif hepatit B olmayan hastalar

### **Tedavi sonuçlarını değerlendirme kriterleri:**

Biyokimyasal yanıt, ALT normalizasyonu olarak kabul edildi. Serolojik yanıt HBeAg pozitif olgularda HBeAg negatifleşmesi kabul edildi. Virolojik yanıt HBV DNA negatifleşmesi (HBV DNA düzeyi <20IU/mL olması) olarak kabul edildi. Son hedef HBsAg negatifleşmesi ve Anti-HBs oluşması şeklinde belirlendi. Fakültemiz mikrobiyoloji laboratuvarında HBV DNA: Roche Cobas Ampliprep/Taqman48 realtime sistemi ile çalışılmakta (HBV DNA tespit aralığı: 20-170.000.000 IU/mL.)

### **İstatistiksel Veriler**

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler  $\text{ort} \pm \text{sd}$  cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [25P.-75P.] (P.=Persentil) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmıştır. Grup karşılaştırmalarında normal dağılım şartı sağlanmadığında iki grup için Mann Whitney U testi, varsayım sağlandığı durumda ise Independent Sample t testinden yararlanılmıştır. Aynı bireylerden ikiden fazla zamanda elde edilen ölçümler tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile incelenmiştir. Değişim aralığı (minimum değer-maksimum değer) çok büyük olan değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya Tenofovir ve Entekavir kullanan toplam 171 kronik hepatit B tanılı hasta alındı. Entekavir kullanan 112 hastanın 79'u (%70,5) erkek, 33'ü (%29,5) kadındı. Tenofovir kullanan 59 hastanın 41'i (%69,4) erkek, 18'i (%30,6) kadındı. Toplamda 171 hastanın 120' si (%70,1) erkek, 51' i (%29,8) kadındı. Entekavir kullanan 112 hastanın yaş ortalaması 41,71 (18-85), tenofovir kullanan 59 hastanın yaş ortalaması 46,42 (18-78) idi. Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ( $p=0,041$ ). Tenofovir kullanan grupta yaş ortalaması daha büyüktür.

Entekavir grubunda 21 (%18,75) hasta başlangıçta HBeAg (+) iken, 91 (%81,25) hasta HBeAg (-) idi. Tenofovir grubunda ise 24 (%40,7) hasta başlangıçta HBeAg (+) iken 35 (%59,3) hasta HBeAg (-) idi. Toplamda hastaların 45 (%26,3) i başlangıçta HBeAg (+) iken 126 (%73,6) sı HBeAg (-) idi. HBeAg pozitifliği ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,002$ ). HBeAg (+) hasta oranı tenofovir grubunda anlamlı derecede daha fazlaydı. Entekavir grubunda HAİ ortalaması 6.53 (2-14), tenofovir grubunda 7,03 (2-16) idi ve HAİ skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,861$ ). HBeAg (-) grubunda ortalama HAİ skoru ortalama 7,12 (2-16) iken HBeAg (+) grupta HAİ skoru ortalama HBeAg (-) ve HBeAg (+) gruplar arasında ise HAİ skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ( $p=0,003$ ). Her iki grupta başlangıç ortalama HBV DNA düzeyleri sırasıyla tenofovirde 6,51 logIU/mL (1,51-9,04) ve entekavirde 5,54 logIU/mL (2,79-8,23) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ( $p<0,001$ ). Hastaların başlangıç ALT değerlerine bakıldığında entekavir grubunda median 72,5 (14-766), ortalama  $115,05\pm 122,920$  olarak bulundu. Tenofovir grubunda median 115 (32-1261), ortalama  $170,57\pm 189,05$  olarak bulundu ve ALT başlangıç değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ( $p=0,007$ ). Entekavir kullanan 3 (%2,6) hastada ,tenofovir kullanan 2 (%3,3) hastada HBsAg kaybı saptandı. Entekavir grubunda 12-24 ve 48. aylarda 1 kişide, 36. ayda 2 kişide olmak üzere toplamda 5 (%4.4) kişide HBeAg serokonversiyonu saptandı. Tenofovir grubunda ise 12. ayda 5 kişide ve 48. ayda 1 kişide olmak üzere toplamda 6 (%10,1) kişide HBeAg serokonversiyonu saptandı. Entekavir grubunda başlangıçta 26/112 (%23,2) hastada siroz mevcutken tedavi süresince diğer 86 hastanın 3 (%3,4) ünde siroz gelişti. Tenofovir grubunda ise

başlangıçta 21/59 (%35,5) hastada siroz mevcutken tedavi süresince diğer 38 hastanın 1 (%2,6) inde siroz gelişti.

**Tablo 15.** Tenofovir ve Entekavir alan hastaların başlangıç değerleri

	Entekavir	Tenofovir	P değeri
Yaş Ortalaması (min-max)	41,71 (18-85)	46,42 (18-78)	0,041
Cinsiyet (E/K) (kişi sayısı)	79/33	41/18	
HBeAg pozitif (n/%)	21/112 (%18,75)	24/59 (%40,7)	0,002
ALT (U/L) (min-max)	115,05 14-766	170,57 32-1261	0,007
HBV DNA (logIU/mL) (min-max)	5,54±1,49 (2,79-8,23)	6,51±1,62 (1,51-9,04)	<0,001
HAI ortalaması (min-max)	6,53±2,8 (2-14)	7,03±3,69 (2-16)	0,861

**Tablo 16.** Risk faktörleri

	SAYI	YÜZDE(%)
Diş yaptırma	59	34,5
Diş yaptırma + Kan transfüzyonu	3	1,8
Diş yaptırma + Kan transfüzyonu + Operasyon	8	4,7
Diş yaptırma + Operasyon	42	24,6
Kan transfüzyonu	4	2,3
Kan transfüzyonu + Operasyon	2	1,2
Mesleksi (Kuaför,sağlık çalışanı vs)	1	0,6

Operasyon	6	3,5
Yok	40	23,4
Bilinmiyor	6	3,5
Total	171	100,0

**Tablo 17.** Aile öyküsü

Aile Öyküsü	SAYI	YÜZDE(%)
Anne-Baba	10	5,8
Anne-Baba, Kardeşler	13	7,6
Anne-Baba, Eş	1	0,58
Kardeşler	32	18,7
Kardeşler, Eş	2	1,16
Ailede Karaciğer Hastalığı	1	0,58
Eş	8	4,67
Yok	96	56,14
Bilinmiyor	8	4,67
Total	171	100

**Tablo 18.** Alkol Kullanımı

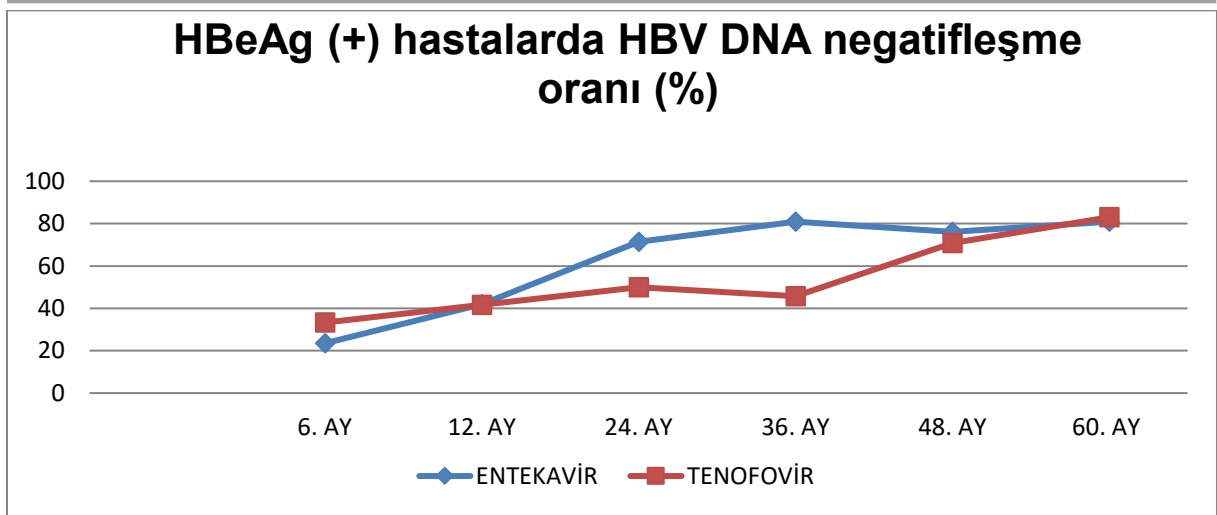
ALKOL	SAYI	YÜZDE(%)
Var	26	15,2
Yok	139	81,2
Bilinmiyor	6	3,5
Total	171	100



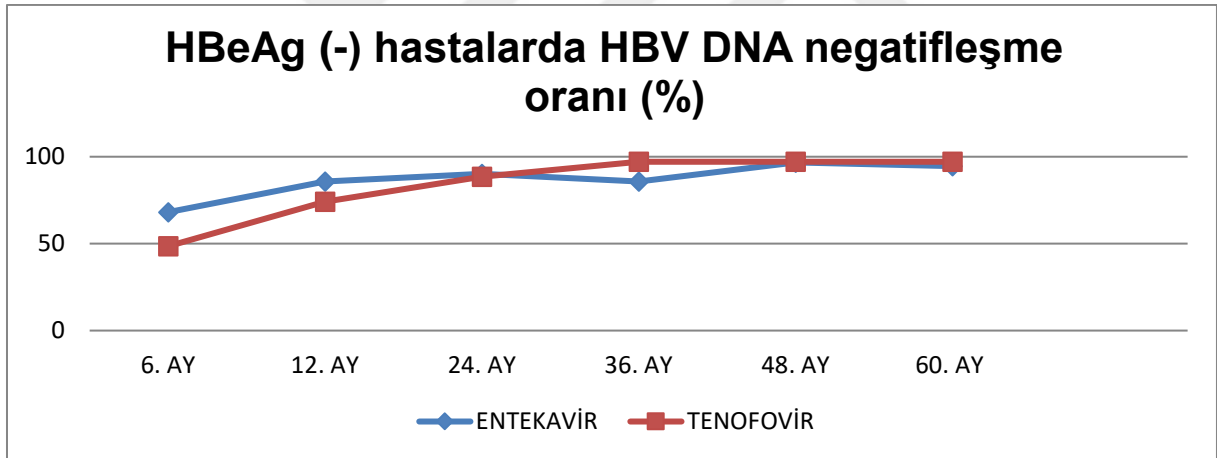
**Tablo 19.** Tenofavir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre HBV DNA negatifleşme oranları (20 IU/mL ve altındaki değerler negatif olarak kabul edildi).

HBV DNA(-) (n,%)	HbeAg (+)			HbeAg (-)		
	Entekavir n(%)	Tenofavir n(%)	P değeri	Entekavir n(%)	Tenofavir n(%)	P değeri
6.ay	4/17 (%23,5)	8/24 (%33,3)	0,280	62/91 (%68,1)	17/35 (%48,5)	0,042
12.ay	9/21 (%42)	10/24 (%41,6)	0,936	78/91 (%85,7)	26/35 (%74,2)	0,130
24.ay	15/21 (%71,4)	12/24 (%50)	0,143	82/91 (%90,1)	31/35 (%88,5)	0,754
36.ay	17/21 (%80,9)	11/24 (%45,8)	0,015	78/91 (%85,7)	34/35 (%97,1)	0,110
48.ay	16/21 (%76,1)	17/24 (%70,8)	0,685	88/91 (%96,7)	34/35 (%97,1)	1,000
60.ay	17/21 (%80,9)	20/24 (%83,3)	1,000	86/91 (%94,5)	34/35 (%97,1)	1,000

HBV DNA normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra ortalamalar karşılaştırıldı. HbeAg (-) olan hastalar karşılaştırıldığında 6. Ayda entekavir grubunda HBV DNA negatifleşmesi anlamlı olarak bulundu ( $p=0,042$ ). HBeAg (+) hastalarda ise 36. ayda entekavir grubunda HBV DNA negatifleşmesi anlamlı olarak bulundu( $p=0,015$ ).



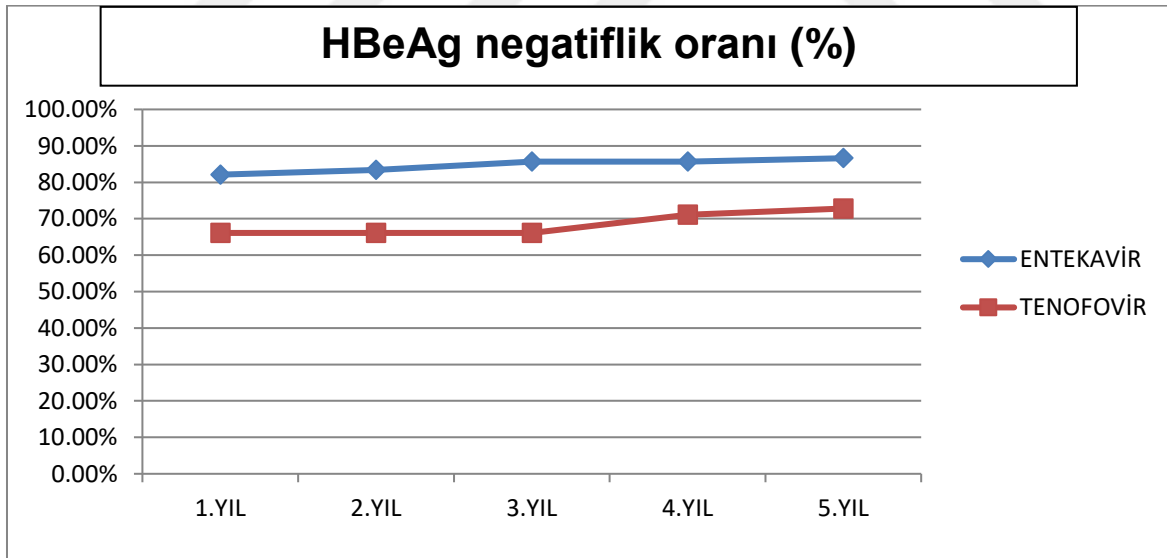
**Şekil 6.** HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi



**Şekil 7.** HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi

**Tablo 20.** HBeAg negatiflik oranları

HBeAg negatifliği	Entekavir	Tenofovir	P değeri
Başlangıç	91/112 %81,25	35/59 %59,3	0,002
12.ay	92/112 %82,1	39/59 %66,1	0,018
24.ay	94/112 %83,4	39/59 %66,1	0,008
36.ay	96/112 %85,7	39/59 %66,1	0,003
48.ay	96/112 %85,7	42/59 %71,1	0,022
60.ay	97/112 %86,6	43/59 %72,8	0,027



**Şekil 8.** Kümülatif olarak HBeAg negatiflik oranları

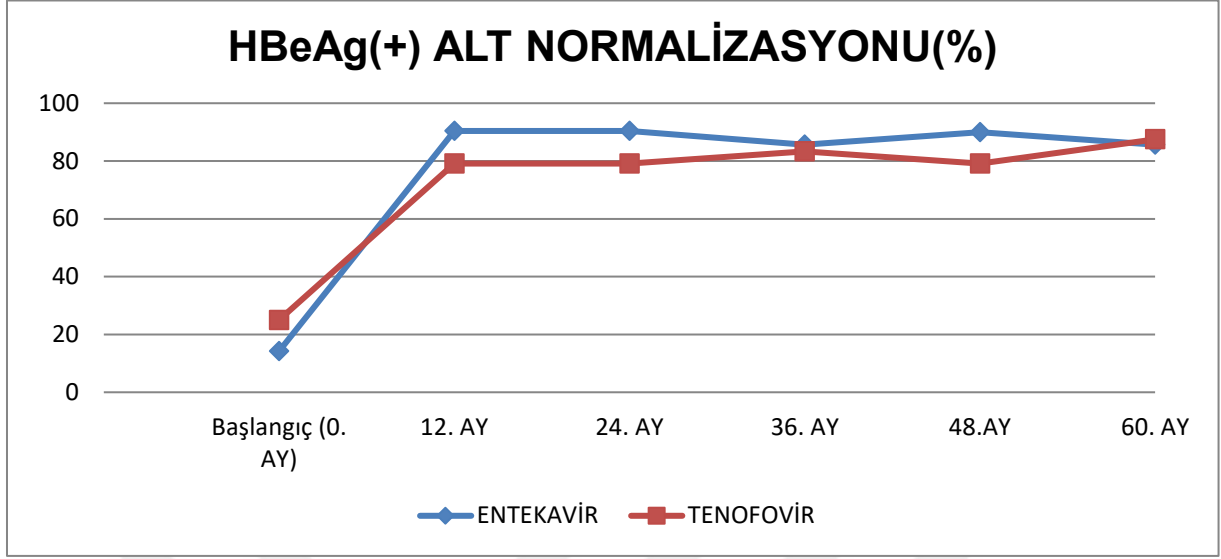
Başlangıçta HBeAg negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,002$ ). 12.ayda gruplar arasında HBeAg negatifliği açısından anlamlı fark

bulundu(p=0,018). 24.ayda HBeAg negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu(p=0,008). 36.ayda HBeAg negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu(p=0,003). 48.ayda HBeAg negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu(p=0,022). 60.ayda HBeAg negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu(p=0,027).

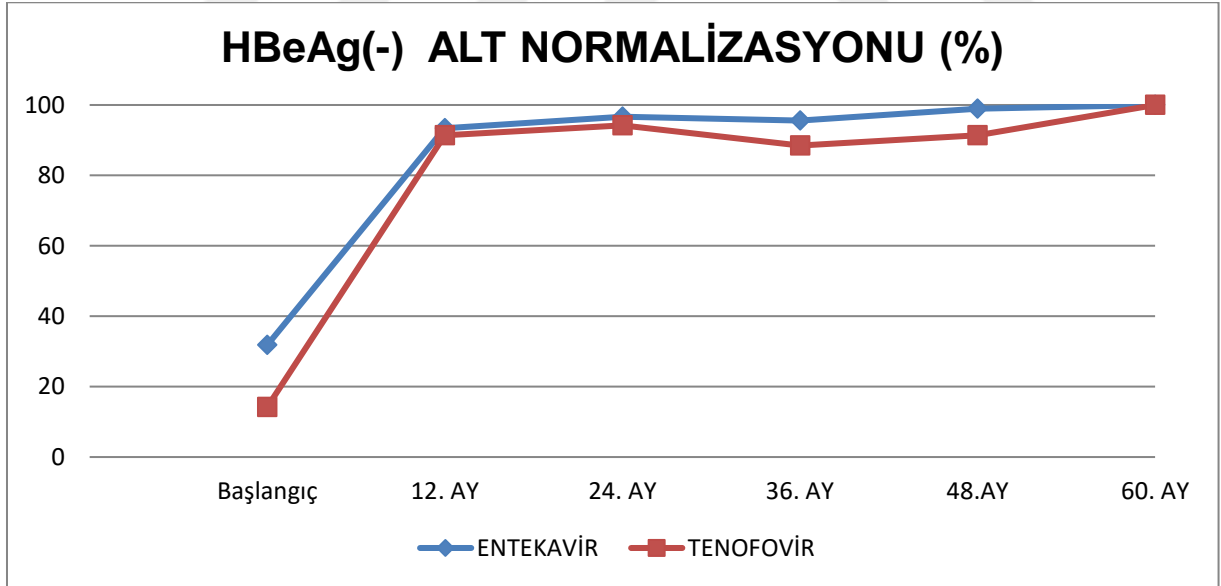
**Tablo 21.** Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre ALT normalizasyon oranları (ALT normal düzeyi 55U/L ve altı olarak alınmıştır.)

ALT normalizasyon (n,%)	HbeAg (+)			HbeAg (-)		
	Entekavir n(%)	Tenofavir n(%)	P değeri	Entekavir n(%)	Tenofavir n(%)	P değeri
<b>Başlangıç</b>	3/21 %14,2	6/24 %25	0,469	29/91 %31,8	5/35 %14,2	0,05
<b>12.ay</b>	19/21 %90,4	19/24 %79,1	0,422	85/91 %93,4	32/35 %91,4	0,708
<b>24.ay</b>	19/21 %90,4	19/24 %79,1	0,422	88/91 %96,7	33/35 %94,2	0,617
<b>36.ay</b>	18/21 %85,7	20/24 %83,3	1	87/91 %95,6	31/35 %88,5	0,216
<b>48.ay</b>	19/21 %90,4	19/24 %79,1	0,422	90/91 %98,9	32/35 %91,4	0,065
<b>60.ay</b>	18/21 %85,7	21/24 %87,5	1,000	91/91 %100	35/35 %100	*

ALT normalizasyonları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.(\* ALT %100 normale geldiği için p değeri hesaplanamadı).



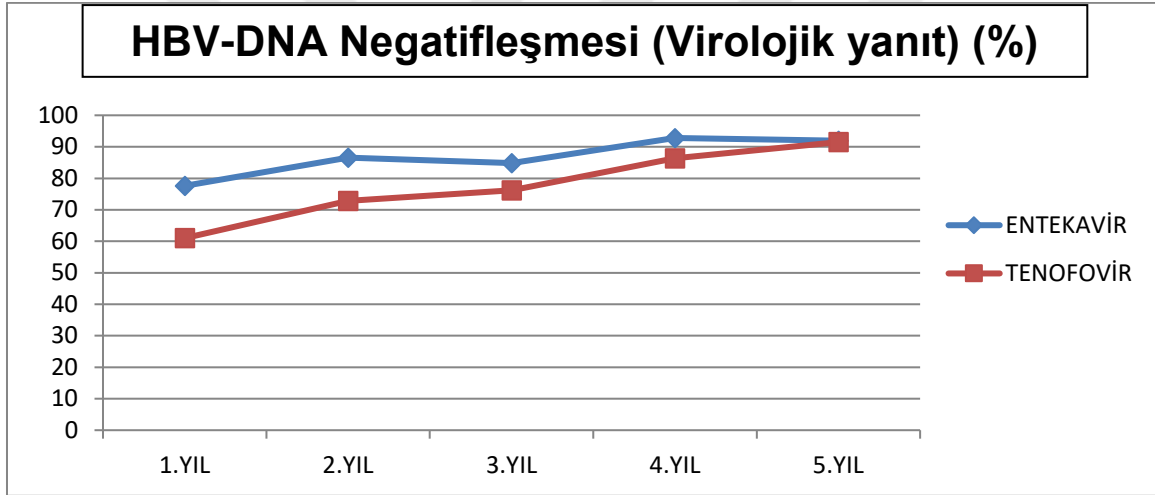
**Şekil 9.** HBeAg (+) hastaların ALT normalizasyonu



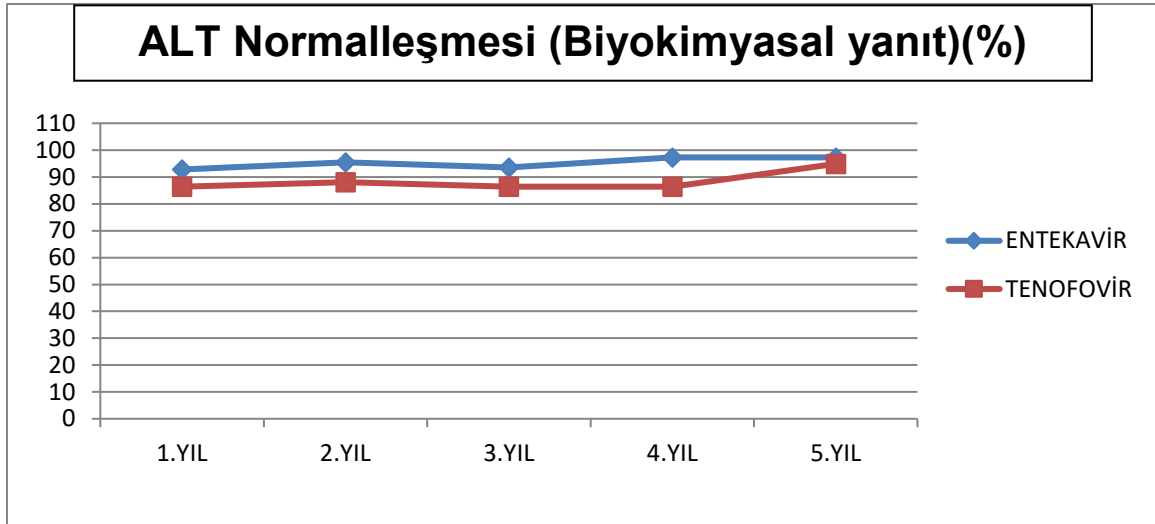
**Şekil 10.** HBeAg (-) hastaların ALT normalizasyonu

**Tablo 22.** Tenofovir ve Entekavir alan hastaların 5 yıllık kümülatif sonuçları

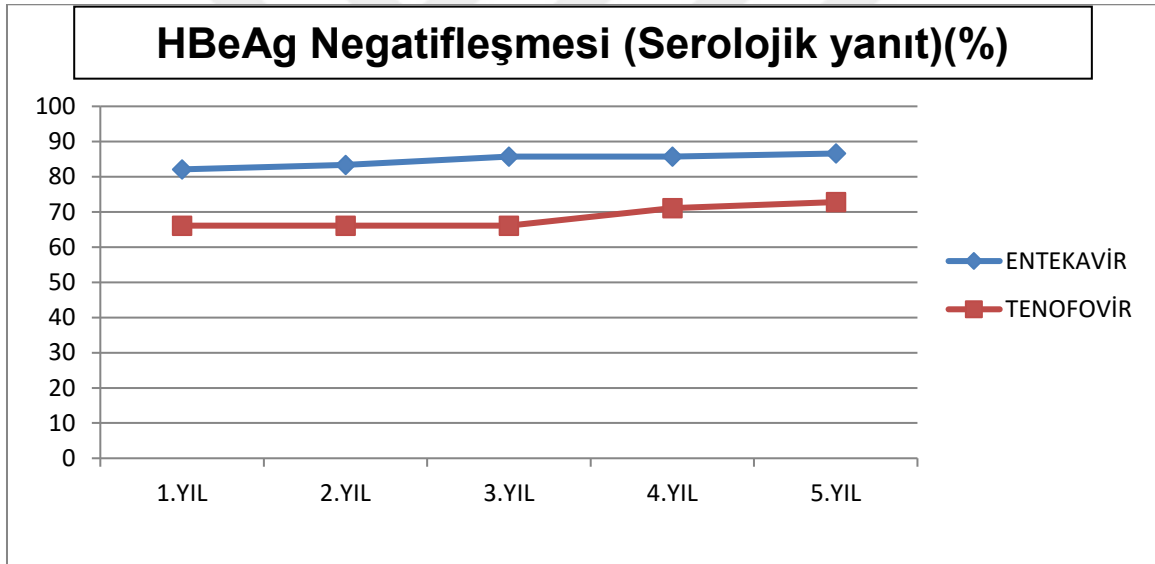
	ENTEKAVİR					TENOFVİR				
	1.YIL	2.YIL	3.YIL	4.YIL	5.YIL	1.YIL	2.YIL	3.YIL	4.YIL	5.YIL
<b>HBV-DNA Negatifleşmesi (Virolojik yanıt) (%)</b>	77,6	86,6	84,8	92,8	91,9	61	72,8	76,2	86,4	91,5
<b>ALT Normalleşmesi (Biyokimyasal yanıt) (%)</b>	92,8	95,5	93,7	97,3	97,3	86,4	88,1	86,4	86,4	94,9
<b>HBeAg Negatifleşmesi (Serolojik yanıt) (%)</b>	82,1	83,4	85,7	85,7	86,6	66,1	66,1	66,1	71,1	72,8



**Şekil 11.** Yıllara göre HBV-DNA negatifleşmesi



**Şekil 12.** Yıllara göre ALT normalleşmesi



**Şekil 13.** Yıllara göre HBeAg negatifleşmesi

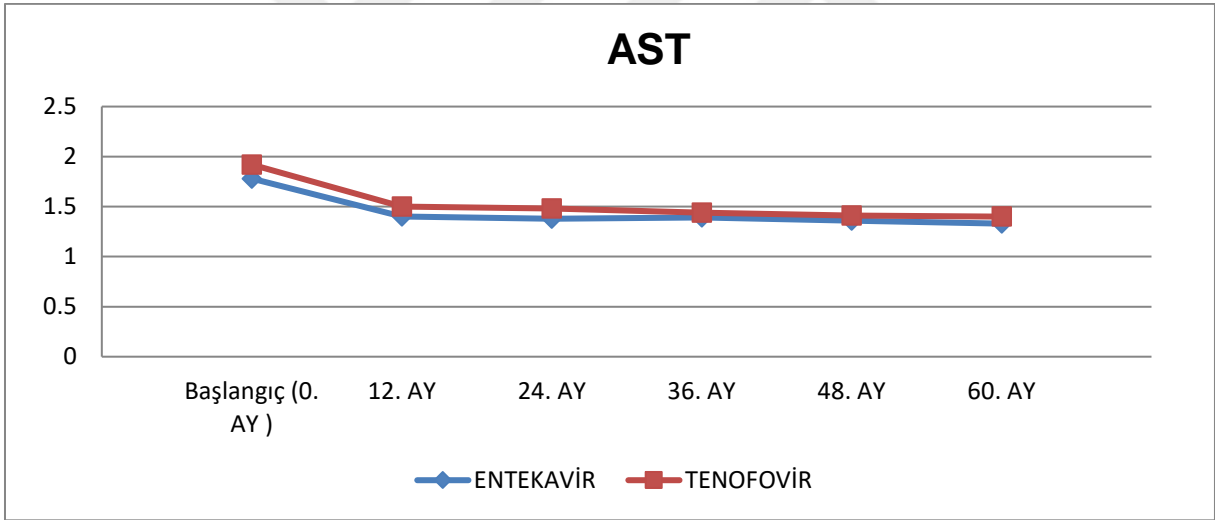
**Tablo 23.** Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların yıllara göre değerleri

<b>ENTEKAVİR</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>12. ay</b>	<b>24. ay</b>	<b>36.ay</b>	<b>48.ay</b>	<b>60. ay</b>
logAST min-max	1,78 1,28-2,60	1,4 1,08-1,92	1,38 1,04-1,72	1,39 1,15-2,43	1,36 1,11-2,26	1,33 1,04-2,09
logALT min-max	1,9 1,15-2,88	1,42 1,04-2,08	1,35 0,85-1,89	1,36 0,21-2,76	1,32 1-2,78	1,33 0,95-2,52
ALP Min-max	93,14 42-288	83,36 40-196	74,92 39-170	76,12 41-183	74,07 30-170	76,46 20-231
GGT Min-max	50,33 11-230	34,77 1-110	30,32 8-118	27,83 8-105	28,82 7-167	33,98 8-539
T.BİL Min-max	0,81 0,2-3	0,92 0,26-10,8	0,69 0,2-2,3	0,69 0,21-2,5	0,95 0,1-18	0,7 0,2-2,1
T.KOLESTEROL Min-max	179,03 72,8-274	178,85 80-250	178,68 93-245	183,08 102-248	185,30 104-260	183,61 86-250
KALSİYUM Min-max	10,3 0,4-91	10,4 0,4-97	12,07 7,9-9,8	9,4 7,5-10,8	12,3 8,0-98	9,5 8,4-11,1
FOSFOR Min-max	3,1 0,9-4,8	3,1 2-4,53	3,17 2,1-4,2	3,19 1,9-4,6	3,73 1,88-29	3,33 2,2-4,6
KREATİNİN Min-max	0,85 0,4-6	0,91 0,5-7,6	0,9 0,4-7	0,9 0,4-7	1,01 0,4-9	0,84 0,42-4,2
<b>TENOFOVİR</b>						
logAST min-max	1,92 1,08-2,67	1,50 1,15-2,16	1,48 1,18-2,32	1,44 0,57-2,24	1,41 1,23-2,13	1,4 1,15-1,89
logALT min-max	2,07 1,51-3,1	1,5 1,08-2,93	1,44 1,11-2,62	1,42 0,95-2,39	1,41 1-2,08	1,4 0,9-2,15
ALP Min-max	106,85 28-233	88,95 30-200	82,13 35-188	74,25 10-150	79,38 26-221	78,82 24-220
GGT Min-max	61,79 9-182	35,86 10-120	35,45 10-274	31,48 9-100	30,74 4-190	30,43 10-170
T.BİL Min-max	0,75 0,1-2,5	0,92 0,27-10,5	0,69 0,2-2,23	0,91 0,2-7	0,73 0,25-2,12	1 0,21-9,3
T.KOLESTEROL Min-max	166,49 100-223	165,41 106-220	165,36 110-233	169,18 120-232	168,59 116-232	168,92 117-253
KALSİYUM Min-max	11,2 8-94	11,4 8,2-96	9,5 8,2-96	9,2 1-10,3	9,4 8,3-10,4	11,4 8,4-96
FOSFOR Min-max	3,21 2,5-4,2	3,25 2,40-4,20	3,26 2,26-4,3	3,31 1,94-9,7	3,25 2,1-4,2	3,09 2-4,2
KREATİNİN Min-max	0,76 0,4-1,3	0,81 0,5-1,37	0,8 0,4-1,3	1,16 0,5-1,5	0,85 0,5-1,6	0,87 0,5-1,8



## AST:

Min-max değişim aralığı çok geniş olduğundan logaritmik dönüşüm uygulandı. Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ).Başlangıç ile 60. Ay arasında anlamlı fark vardır ( $p<0,001$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ).Başlangıç ile 12. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile 60. Ay arasında anlamlı fark vardır ( $p<0,001$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, AST değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır. ( $p=0,457$ ) Ast değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,001$ ).

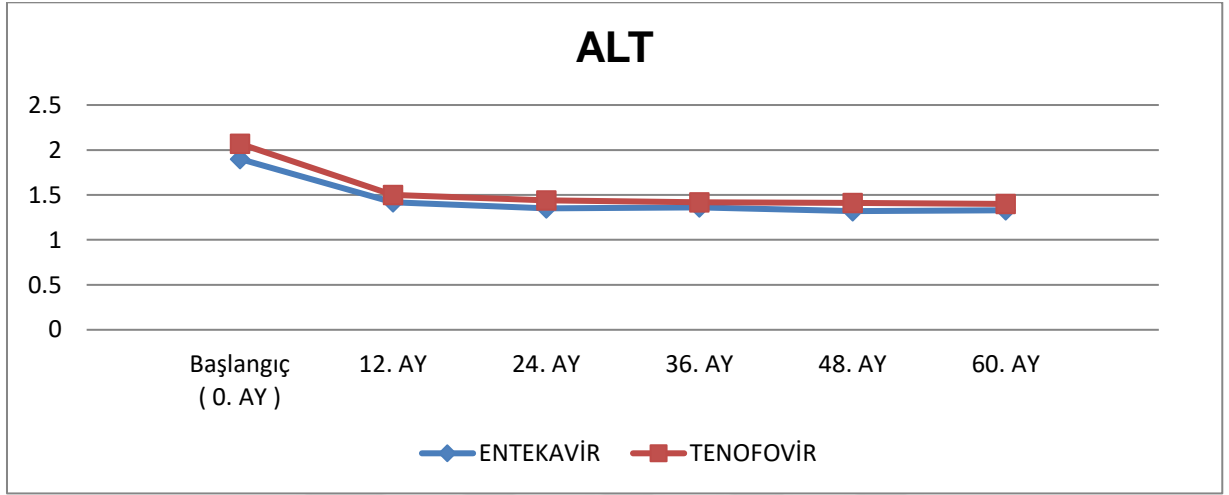


**şekil 14.** AST zamansal seyri (LogAST)

## ALT:

Min-max değişim aralığı çok geniş olduğundan logaritmik dönüşüm uygulandı. Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile tüm

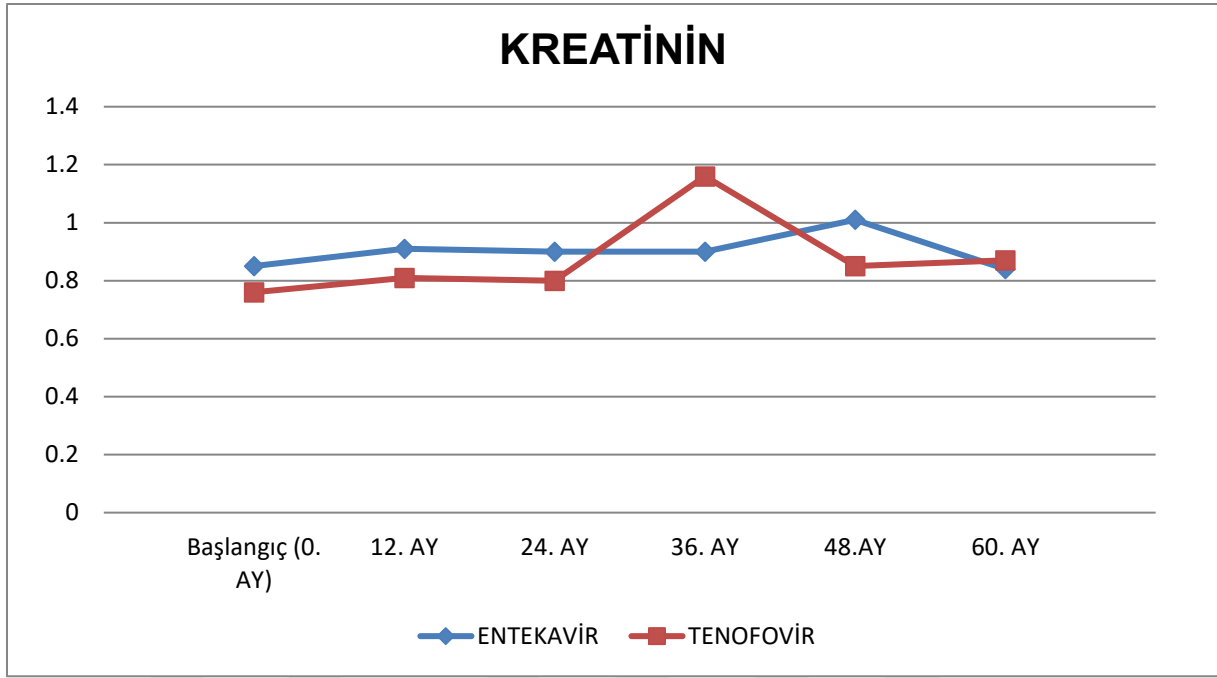
zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, ALT değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p = 0,591$ ). ALT değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,157$ ).



**Şekil 15.** ALT zamansal seyri

### **KREATİNİN:**

Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,357$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,291$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, Kreatinin değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p = 0,591$ ). Kreatinin değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,157$ ).



**Şekil 16.** Kreatinin zamansal değişimi

## EGFR:

EGFR değerlendirmesi için 2 ayrı hesaplama yapıldı.

**Tablo 24.** EGFR değerlerinin 0-4 ve 5 olarak iki gruba ayrılmış hallerinin yıllara göre karşılaştırılması.

EGFR	Entekavir		Tenofovir		P değeri
	EGFR 0-4	EGFR 5	EGFR 0-4	EGFR 5	
<b>Başlangıç (n/%)</b>	12/71 %16,9	59/71 %83,1	8/52 %15,4	44/52 %84,6	0,822
<b>12.ay (n/%)</b>	13/69 %18,8	56/69 %81,2	12/51 %23,5	39/51 %76,5	0,532
<b>24.ay (n/%)</b>	13/68 %19,1	55/68 %80,9	12/51 %23,5	39/51 %76,5	0,559
<b>36.ay (n/%)</b>	14/66 %21,2	52/66 %78,8	12/49 %24,5	37/49 %75,5	0,678
<b>48.ay (n/%)</b>	12/65 %18,5	53/65 %81,5	13/46 %28,3	33/46 %71,7	0,223
<b>60.ay (n/%)</b>	12/62 %19,4	50/62 %80,6	17/43 %39,5	26/43 %60,5	0,023

EGFR değerleri açısından yıllara göre anlamlı fark bulunamamıştır.

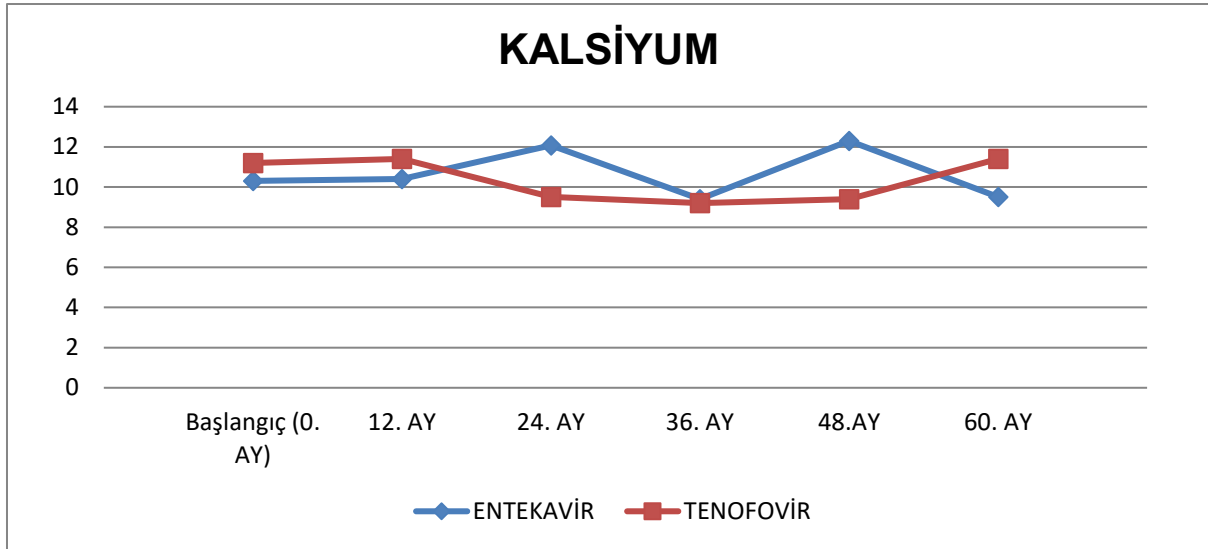
**Tablo 25.** EGFR nin 0-5 arası sayısal değerlerinin yıllara göre karşılaştırılması.

<b>Entekavir</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>12. ay</b>	<b>24. ay</b>	<b>36.ay</b>	<b>48.ay</b>	<b>60. ay</b>
<b>EGFR</b> Ortalama±st.sapma Medyan(Min-max) N=61	4,74±0,794 5(0-5)	4,72±0,799 5(0-5)	4,72±0,859 5(0-5)	4,69±0,867 5(0-5)	4,7±0,863 5(0-5)	4,69±0,867 5(0-5)
<b>Tenofovir</b>						
<b>EGFR</b> Ortalama±st.sapma Medyan(Min-max) N=42	4,81±0,455 5(3-5)	4,71±0,508 5(3-5)	4,69±0,563 5(3-5)	4,64±0,669 5(2-5)	4,62±0,661 5(2-5)	4,52±0,671 5(2-5)

Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,349$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,044$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, EGFR değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamlıdır ( $p=0,010$ ). Yani zamansal ölçümler arasındaki farklar bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. EGFR değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,760$ ).

#### **KALSİYUM:**

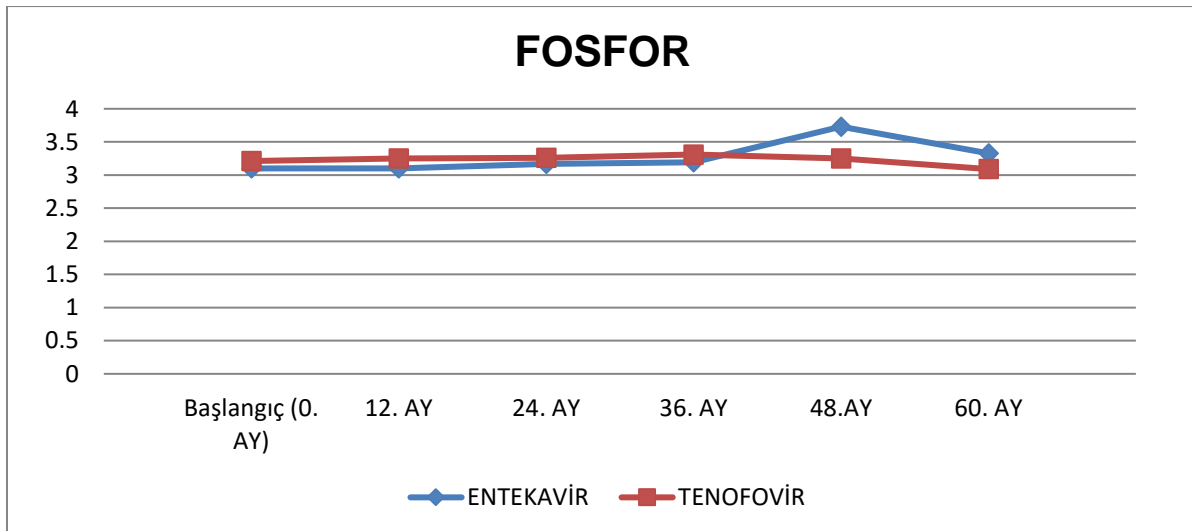
Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,522$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,657$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, Ca değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,875$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,465$ ). Ca değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,715$ ).



**Şekil 17.** Kalsiyum zamansal seyri

#### FOSFOR:

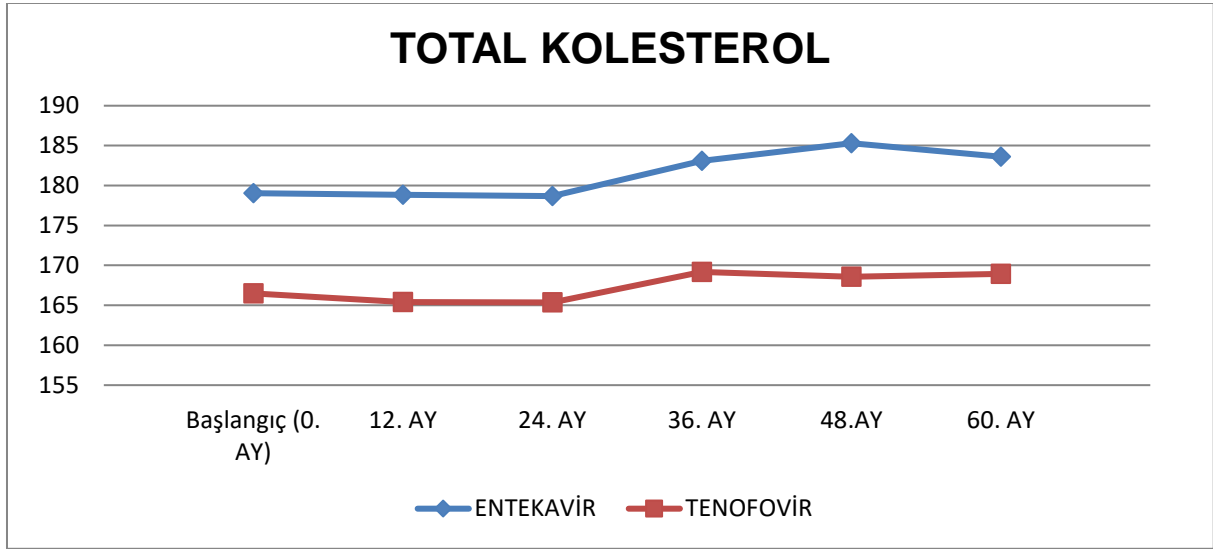
Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,199$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,427$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, P değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,318$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,285$ ). P değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,629$ ).



**Şekil 18.** Fosfor zamansal seyri

## TOTAL KOLESTEROL:

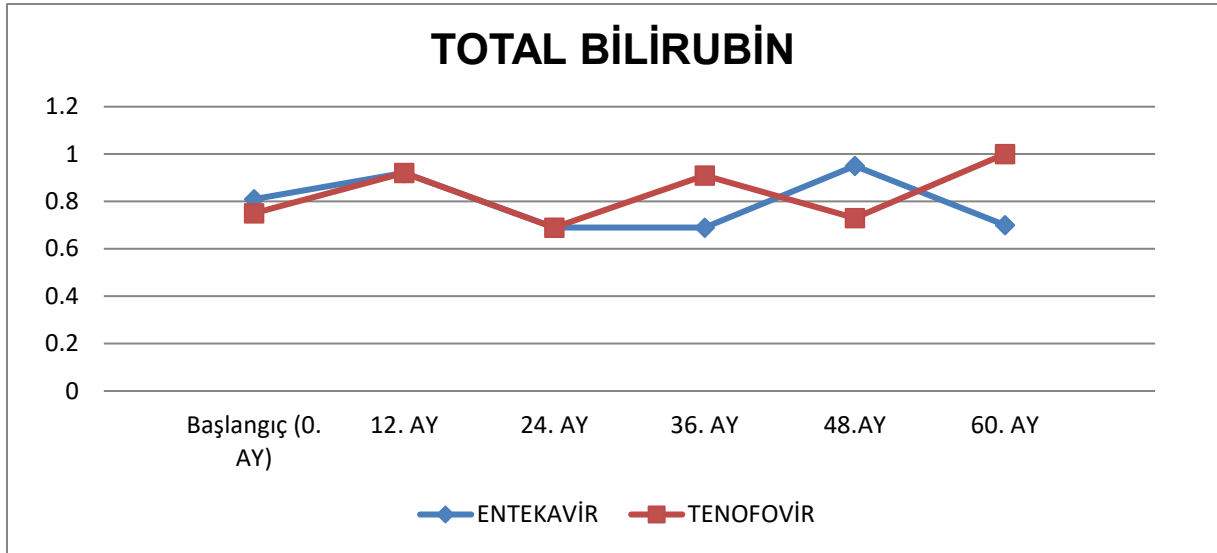
Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,100$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,717$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, T. kolesterol değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,090$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamlı değildir ( $p=0,929$ ). T.kolesterol değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,013$ ).Entekavir grubunda total kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir.



**Şekil 19.** Total Kolesterol zamansal değişimi

## TOTAL BİLİRUBİN:

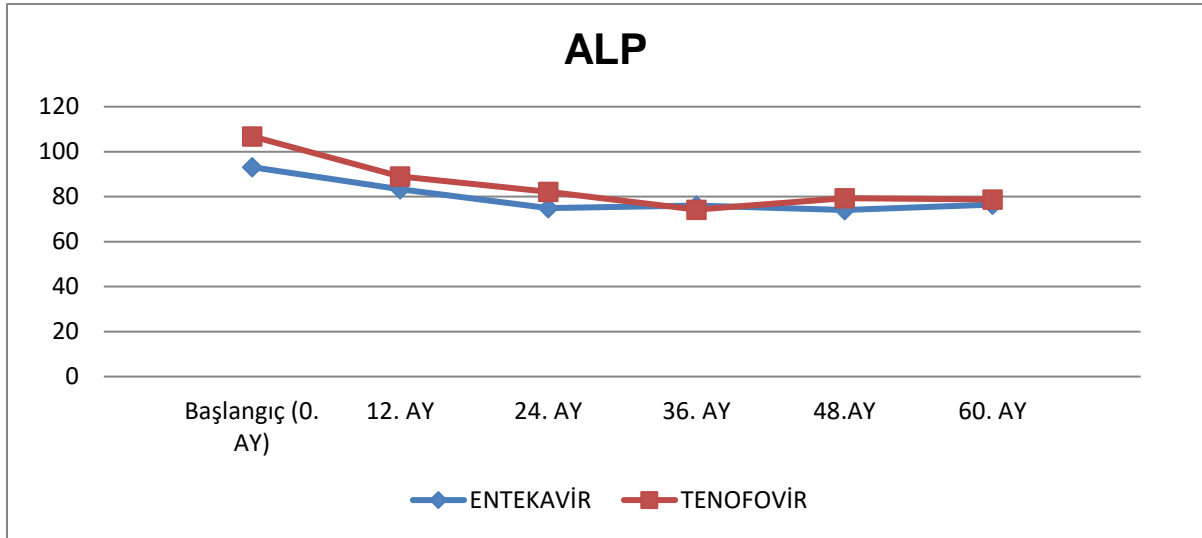
Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,415$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,580$ ).Grup etkileşimini dikkate aldığımızda,T. bil değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,624$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamlı değildir ( $p=0,465$ ). T.bil değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,765$ ).



**Şekil 20.** Total Bilirubin zamansal değişimi

#### ALP:

Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). 12.ay ile 24.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Başlangıç ile 12. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p = 0,001$ ). 12.ay ile 24.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p = 0,019$ ). 24.ay ile 36.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p = 0,039$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, ALP değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p = 0,195$ ). ALP değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,348$ ).

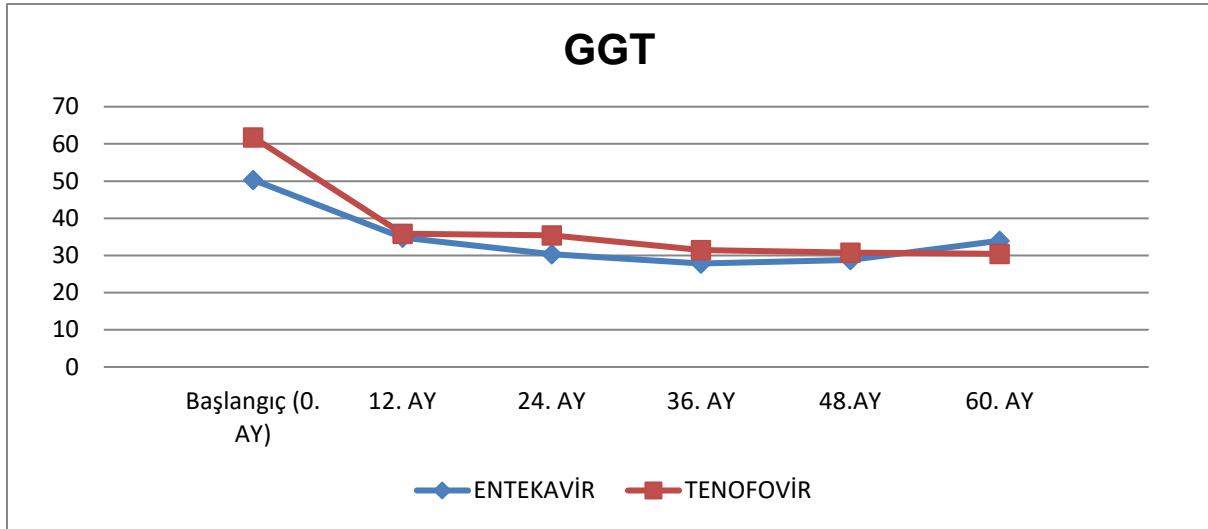


**Şekil 21.** ALP zamansal değişimi

#### GGT:

Entekavir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,009$ ). Başlangıç ile 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). 12.ay ile 24.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,040$ ). Tenofovir grubu için zamansal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile 12. Ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda,GGT değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,466$ ). GGT değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,529$ ). GGT değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,466$ ). GGT değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,529$ ).





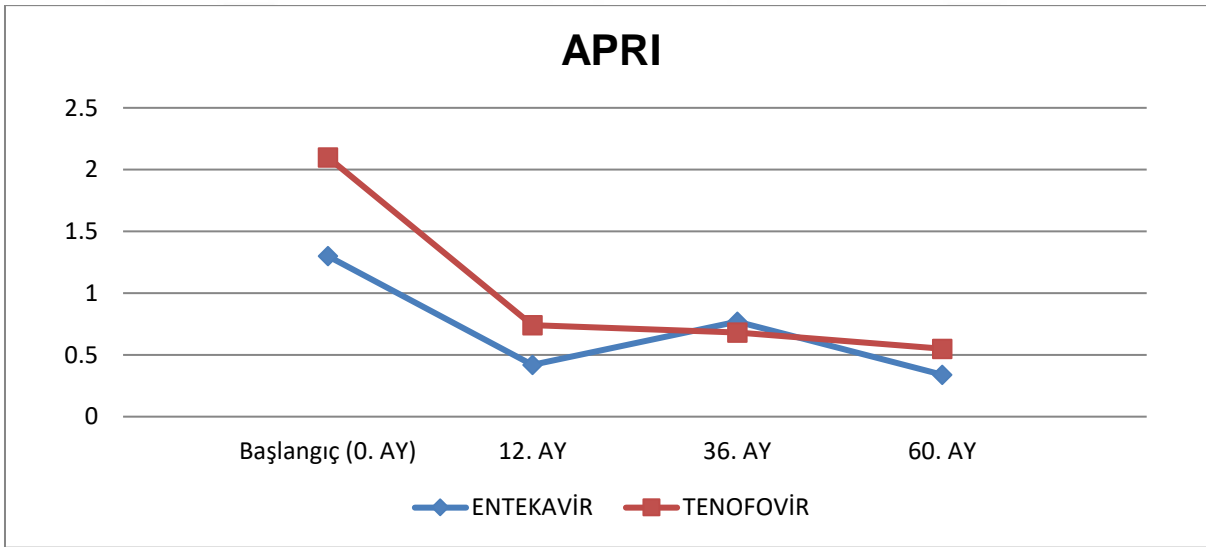
Şekil 22. GGT zamansal değişimi

Tablo 26. Çalışmaya Alınan Hastaların Başlangıç ve Yıllık APRI, FIB-4, FORNS index ve PAGE-B Skorları

ENTEKAVİR	Başlangıç	12. ay	36.ay	60.ay	p
APRI Ortalama±st.sapma Medyan(Min-max)	1,3±1,68 0,77(0,14-8,1)	0,42±0,35 0,31(0,1-2)	0,77±2,9 0,28(0,11-24)	0,34±0,33 0,23(0,1-1,83)	p=0,020
FIB-4 Ortalama (Min-max)	2,07±2,2 1,3(0,23-12)	1,39±1,16 1,04(0,23-6,03)	1,33±1,29 0,92(0,07-7,54)	2,01±2,01 0,84(0,16-12,8)	p=0,002
FORNS INDEX Ortalama (Min-max)	7,04±2,09 6,9(2,48-12,6)	6,75±2,06 6,48(2,2-11,35)	6,44±1,95 6,24(1,36-11,74)	6,4±2,22 6,23(2,59-14,29)	p<0,001
PAGE-B Ortalama (Min-max)	11,8±5,85 12(0-21)	12,14±5,72 12(0-22)	11,47±6,25 12(0-21)	11,08±6,18 12(0-23)	p=0,043
TENOFOVİR	Başlangıç	12. ay	36.ay	60.ay	p
APRI Ortalama±st.sapma Medyan(min-max)	2,1±2,4 1,33(0,16-13,69)	0,74±1,11 0,44(0,12-6,55)	0,68±1,22 0,33(0,14-7,67)	0,55±0,86 0,3(0,11-5,33)	p<0,001
FIB-4 Ortalama (Min-max)	2,74±2,43 2,04(0,32-9,85)	2,23±3,07 1,23(0,3-13,9)	2±2,48 1,15(0,4-12,9)	2,2±3,19 1,1(0,32-16,5)	p=0,098
FORNS INDEX Ortalama (Min-max)	7,75±2,5 7,98(2,58-12,21)	7,18±2,57 6,95(2,94-12,55)	6,98±2,47 7,23(2,81-12,06)	6,88±2,77 6,6(1,97-13,73)	p<0,001
PAGE-B Ortalama (Min-max)	11,93±7,57 13(0-23)	11,76±7,23 14(0-23)	11,4±6,9 12(0-23)	12,12±7 14(0-23)	p=0,129

## APRI SKORU:

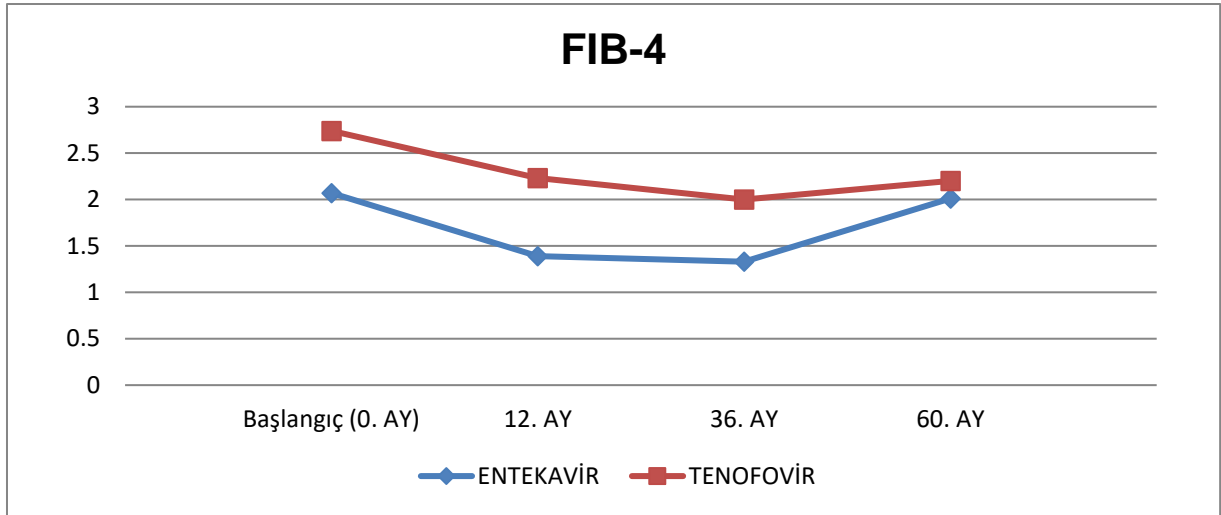
Entekavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,020$ ). Başlangıç ile 12.ay APRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Tenofovir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay APRI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0,001$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, APRI değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,268$ ). APRI değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,127$ ).



**Şekil 23.** APRI zamansal değişimi

## FIB-4:

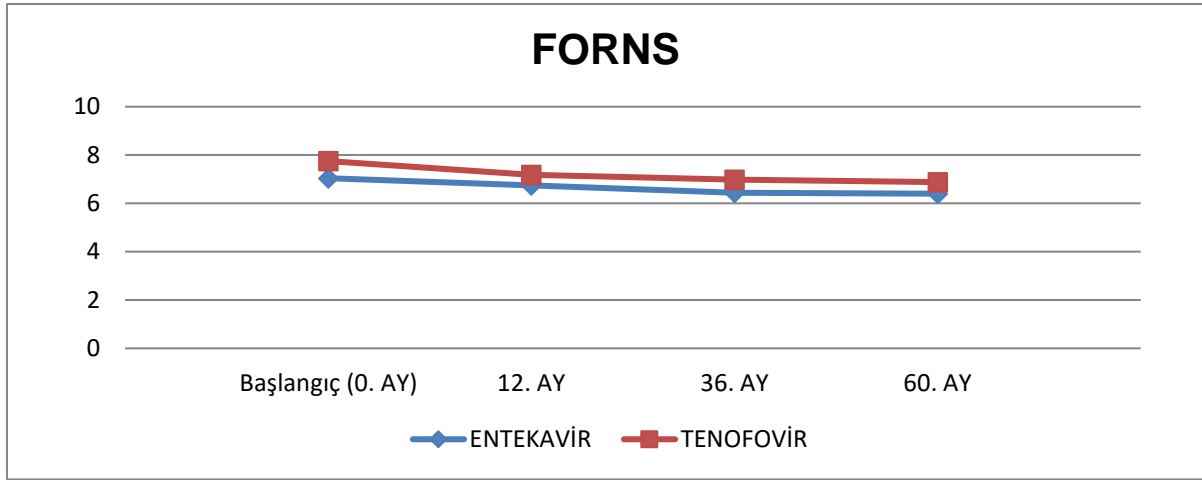
Entakavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,002$ ). Başlangıç ile 12.ay FIB-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,001$ ). Tenofavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,098$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, FIB-4 değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,932$ ). FIB-4 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,068$ ).



**Şekil 24.** FIB-4 zamansal değişimi

#### **FORNS INDEX:**

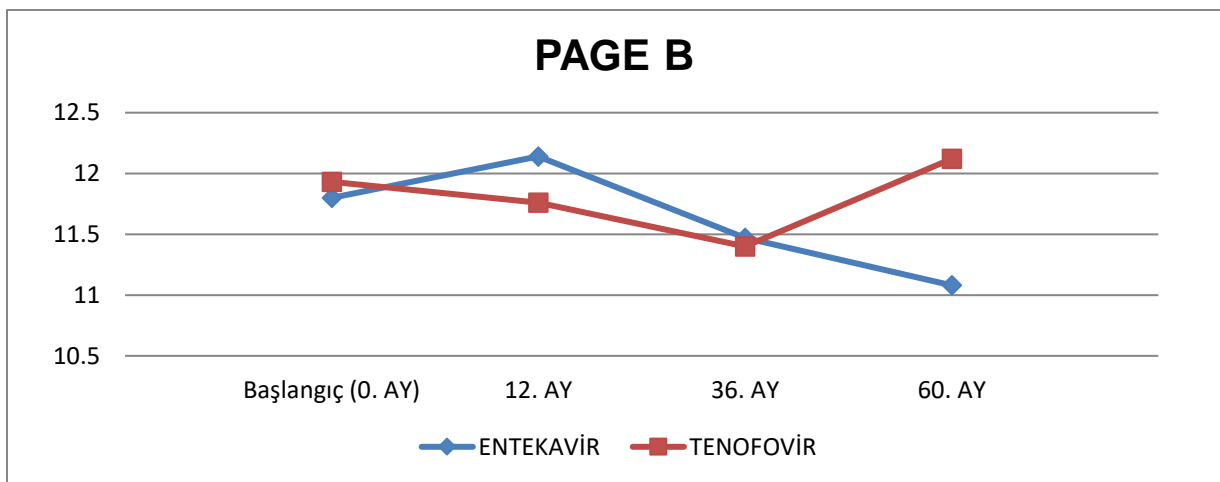
Entekavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay forns index değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p = 0,013$ ). 12.ay ile 36.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p = 0,010$ ). Tenofovir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Başlangıç ile 12.ay forns index değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p < 0,001$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, Forn's index değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p = 0,484$ ). Forn's index değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p = 0,222$ ).



**Şekil 25.** FORNS INDEX zamansal değişimi

### PAGE-B SCORE:

Entekavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,043$ ). 36.ay ile 60.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,007$ ). Tenofovir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,129$ ). Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, Page-b skoru değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,187$ ). Zaman ile grup etkileşimi anlamsızdır ( $p=0,052$ ). Page-b skoru değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p=0,884$ ).



**Şekil 26.** PAGE-B skoru zamansal değişimi

## TARTIŞMA

Her yıl yaklaşık olarak 780 bin insan HBV' ye bağlı komplikasyon nedeniyle ölmektedir. Ayrıca 2010 yılında yapılan çalışmada HBV'ye bağlı gelişen hepatosellüler karsinom mortalitenin yaklaşık % 50 nedeni olarak bulunmuştur (15,18).Kronik HBV enfeksiyonu olanların % 4-6'sında HCC, % 30'unda siroz ve % 23 ' ünde 5 yıl içerisinde dekompanse siroz gelişir (23).

Kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde çeşitli skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılan sistem, Ishak'ın modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirme ve evrelendirme sistemidir (14). Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının histopatolojik sonuçlarını belirlemede altın standarttır (21). Ancak biyopsi, invaziv bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar içerir. Bu kısıtlılıklar nedeniyle son zamanlarda, karaciğer hasarını belirlemek için birçok noninvaziv metot ve skrolama modelleri geliştirilmektedir. Bunlar serum biyomarkerları ve karaciğerin sertliğini değerlendiren radyolojik görüntüleme yöntemlerini içermektedir (115). Karaciğer fibrozisinin direkt biyomarkerları çeşitli glikoproteinler, kollajenler, kollajenaz ve inhibitörleri ve fibrojenetik süreçle ilişkili birçok sitokini içermektedir. Bu markerlar yalnızca fibrozisin evrelendirilmesinde değil aynı zamanda fibrojenезin hızının değerlendirilmesi ve antifibrotik ilaçlara yanıt ve etkinliğin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabilir. Bütün sağlık kuruluşlarında rutin mevcut olmaması direkt markerların klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. İndirekt serum biyomarkerları ise periferik kanda ölçülebilen biyokimyasal parametreler olup karaciğer hasarının indirekt göstergesi ve karaciğer fibrozis evresiyle istatistiksel olarak ilişkilidir. Direkt markerlar fibrojenез sürecini yansıtırken, indirekt markerlar basit ve kolay uygulanabilirlik özelliğini karşılar. Hem direkt hem de indirekt markerlar yalnız veya kombine parametreler olarak kullanılabilir(112). APRI, FIB-4, FORNS INDEX ve PAGE-B skorları sık kullanılan non-invaziv skrolama metotlarıdır. Bu skorlar öncelikle KHC hastalarında tasarlanmış ve doğrulanmıştır (9). Bu yanında bu skorların klinik pratikte karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yararlı olduğunu gösteren çok sayıda bildiri bulunmaktadır (117,118,120). Bu testler hepatik hasar ve fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir testlerdir (112).

KHB'de tedavinin amacı; hastalığın siroz, karaciğer hastalığı, HCC ve ölümlerle sonuçlanmasını engelleyerek yaşam kalitesini arttırmak ve süresini uzatmaktır. HBV için günümüzde araştırma safhasında olan yeni antiviraller olmakla birlikte FDA onaylı beş oral antiviral ilaç mevcut olmakla birlikte en sık kullanılan lamivudin, tenofovir ve entekavirdir. Nükleoz(t)id analogları, HBV replikasyonunda etkili inhibitörler olmasına rağmen HBsAg temizlenmesi nadirdir.

Kanıtlar tedavinin en önemli amacının ve sonucunun HBV viral yükün bastırılması olduğunu göstermiştir ki bu parametre siroza ilerleme riski ve HCC gelişimi ile güçlü ilişkilidir (96). HBV DNA'nın > 2000 IU/ml (10.000 kopya/ml) olması, siroz komplikasyonları ve HCC riski için bağımsız güçlü ön görücüdür (97). ALT değeri normalin üst sınırının bir veya iki katında olan hastalarda, ALT değeri normalin üst sınırına yakın veya yarısının altında seyreden hastalara göre daha yüksek sirotik komplikasyonlar ve HCC gelişim riski görülmektedir (124,125). Yukarıda verilen bilgiler ışığında günümüzde KHB tedavisinin amacı; uzun süreli ve etkili HBV DNA supresyonu ve ALT normalizasyonu sağlanarak KHB nedeniyle gelişecek siroz ve HCC gibi komplikasyonları azaltmaktır.

Bu araştırmada; kronik hepatit B tanısı ile entekavir veya tenofovir alan hastaların uzun dönem sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda HBeAg (-) olan hastalar karşılaştırıldığında 6. Ayda entekavir grubunda HBV DNA negatifleşmesi anlamlı olarak bulundu ( $p=0,042$ ). HBeAg (+) hastalarda ise 36. ayda entekavir grubunda HBV DNA negatifleşmesi anlamlı olarak bulundu ( $p=0,015$ ). Entekavir ve tenofovirin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında, HBeAg (+) entekavir grubunda 6-12-24-36-48-60. ayda sırasıyla HBV DNA negatifleşme oranları %23, %42, %71, %80, %76, %80 iken HBeAg (-) entekavir grubunda %68, %85, %90, %85, %96, %94 idi. HBeAg (+) tenofovir grubunda 6-12-24-36-48-60. ayda sırasıyla HBV DNA negatifleşme oranları %33, %41, %50, %45, %70, %83 idi. HBeAg (-) tenofovir grubunda 6-12-24-36-48-60. ayda sırasıyla HBV DNA negatifleşme oranları %48, %74, %88, %97, %97, %97 idi. Genel olarak bakıldığında HBV DNA negatifleşmesi açısından, HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda entekavirin daha etkili olduğu söylenebilir. ALT normalizasyon oranları (ALT referans aralığı 0-55 U/L) HBeAg (+) tenofovir grubunda 12-24-36-48-60. aylarda sırasıyla %79, %79, %83, %79, %87 idi. HBeAg (-) tenofovir grubunda ise %91, %94, %88, %91, %100 idi. ALT normalizasyon oranları (ALT referans aralığı 0-55 U/L) HBeAg (+) entekavir

grubunda 12-24-36-48-60. Aylarda sırasıyla %90, %90, %85, %90, %85 iken HBeAg (-) entekavir grubunda %93, %96, %95, %98, %100 olarak bulundu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. ALT normalizasyonları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu bulgular mevcut literatür verileri ile uyumluydu.

Genel olarak ALT normalleşmesi açısından bakıldığında, HBeAg (+) hastalarda entekavirin tedavinin erken dönemlerinde daha etkili olduğu ancak sonradan iki grup arasında benzer etkinlik oranları sağlandığı, HBeAg (-) hastalarda ise tedavinin erken dönemlerinde benzer oranda etkinlik gözlenirken genel anlamda entekavirin daha etkili olduğu görülmektedir.

Entekavir grubunda HBeAg negatiflik oranları 0-12-24-36-48-60. aylarda sırasıyla %81-%82,1-%83,4-%85,7-%85,7-%86,6 iken tenofovir grubunda %59,3-%66,1-%66,1-%66,1-%71,1-%72,8 olarak bulundu. Genel olarak entekavir grubunda HBeAg negatiflik oranının daha yüksek oranda olduğu görüldü. Çalışma süresince Entekavir grubunda 12-24 ve 48. aylarda 1 kişide, 36. ayda 2 kişide olmak üzere toplamda 5 (%4.4) kişide serokonversiyon saptandı. Tenofovir grubunda ise 12. ayda 5 kişide ve 48. ayda 1 kişide olmak üzere toplamda 6 (%10,1) kişide serokonversiyon saptandı.

Çalışmamızda; APRI skoru için hem tenofovir hem de entekavir grubunda zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma mevcuttu. Bu azalma özellikle başlangıç ve 12. aylar arasında anlamlı idi. APRI değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

FIB-4 için entekavir grubunda zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Başlangıç ile 12.ay FIB-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Tenofovir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. FIB-4 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

FORNS index açısından entekavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Başlangıç ile 12.ay forns index değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. 12.ay ile 36.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Tenofovir grubu için zamanlar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Başlangıç ile 12.ay forns index değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Grup etkileşimini dikkate aldığımızda, Forns index değerleri için zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Forns index değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Page-B skoru için entekavir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. 36.ay ile 60.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. 36. Aydan sonra entekavir grubunda PAGE-B skorunda düşüş görülürken tenofovir grubunda artış görüldü. Tenofovir grubu için zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Page-b skoru değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

HBV'ye bağlı komplikasyonların önlenmesinde entekavir ve tenofovirin etkinliği ile ilgili ve non-invaziv markerlarla ilgili kanıtlar öncelikli olarak gözlemsel çalışmalara dayanır. Hosaka ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı gözlemsel çalışmada, beş yıllık HCC kümülatif insidansı, tedavi edilen toplam 1143 naive hastadan, entekavir ile tedavi edilen 472 hastada anlamlı derecede düşük bulundu (düzeltilmiş risk oranı 0.37,  $p = 0.03$ ) (135).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif-prospektif karşılaştırılmalı kohort çalışmasında sirozlu olmayan, entekavir tedavisi verilen 1146 ve tedavi verilmeyen 424 kontrol hastası arasında karaciğer olayları açısından fark bulunmadı. Ancak entekavirin sirozlu hastalarda karaciğer ile ilişkili mortaliteyi (risk oranı 0.51;  $p=0.002$ ) ve HCC gelişimini (risk 0.31;  $p=0.049$ ) azalttığı belirlendi (127). Wu ve arkadaşlarının Tayvan'da 21.000'den fazla hasta üzerinde yaptığı ulusal bir kohort çalışmasında; nükleoz(t)id analogları ile tedavinin önemli ölçüde düşük HCC gelişim insidansı ile ilişkili olduğu gösterildi (128). Özellikle nükleoz(t)id analoglarının HCC gelişim riskini azalttığına dair çalışmaların çoğu Asyalı insanlarda yapılmış olup beyaz insanlarda HCC riski üzerine nükleoz(t)id analogları tedavisinin etkileri ile ilgili çalışmalara bakmak gerekir (129). Bizim çalışmamızda Tedavi süresince entekavir grubunda 112 hastadan 6 (%5,3) sında ve tenofovir grubunda 59 hastadan 3 (%5) ünde HCC gelişimi görüldü. Bizim çalışmamızda da bu oran entekavir için %5,3, tenofovir için %5 olarak bulundu.



Chang ve arkadaşlarının yaptığı, 48 hafta boyunca tedavi verilen HBeAg pozitif ve HBeAg negatif naive hastalarda entekavir ile lamivudinin karşılaştırıldığı çalışmada; entekavirin HBV DNA'yı saptanamaz düzeye düşürme ve ALT normalizasyonu bakımından önemli ölçüde daha fazla etkin olduğu görüldü (119, 121). Ayrıca Chang ve arkadaşlarının 715 HBeAg pozitif hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada entekavirin, HBV DNA'nın saptanamaz düzeye getirmede (% 67 & % 36;  $p < 0.001$ ) ve ALT normalizasyonu sağlamada (% 68 & % 60;  $p = 0.02$ ) daha fazla etkili olduğu bulundu (119). Entekavir kolunda % 86 ve lamivudin kolunda % 84 oranında yan etki bildirildi ve ikisi arasında anlamlı fark yoktu. Sık görülen yan etkiler ishal, yorgunluk, karın ağrısı ve öksürüktür.

Lai ve arkadaşlarının yaptığı, entekavir ve lamivudin verilen, 648 HBeAg negatif hastanın karşılaştırıldığı başka bir randomize kontrollü çalışmada, entekavirin HBV DNA'yı saptanamaz düzeye düşürmede (% 90 & % 72;  $p < 0.001$ ) ve ALT normalizasyonu sağlamada (% 78 & % 71;  $p = 0.045$ ) daha etkili olduğu bulundu (121).

Bu bulgular Gish ve arkadaşlarının yaptığı, 96 hafta boyunca 709 HBeAg pozitif hasta üzerinde yapılan, entekavir ile lamivudin tedavisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada da gösterildi. Bu çalışmada kümülatif HBeAg serokonversiyonu iki grupta benzer olmasına rağmen, HBV DNA'yı düşürmede (% 80 & % 39;  $p < 0.001$ ) ve ALT normalizasyonu sağlamada (% 87 & % 79;  $p = 0.005$ ) entekavirin üstünlüğünü gösterilmiştir (126). Bizim çalışmamızda HBV DNA negatifleşmesi açısından, HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda entekavirin daha etkili olduğu görüldü. Genel olarak ALT normalleşmesi açısından bakıldığında da, HBeAg (+) hastalarda entekavirin tedavinin erken dönemlerinde daha etkili olduğu ancak sonradan iki grup arasında benzer etkinlik oranları sağlandığı, HBeAg (-) hastalarda ise tedavinin erken dönemlerinde benzer oranda etkinlik gözlenirken genel anlamda entekavirin daha etkili olduğu görülmektedir.

Çalışmalar ikili nükleoz(t)id analogu kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre çok üstün olmadığını göstermiştir. Lok ve arkadaşlarının yaptığı, HBeAg pozitif ve negatif naive 379 hasta üzerinde, entekavir ve tenofovir kombinasyon tedavisi ile entekavir monoterapisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 100

hafta boyunca verilen entekavir monoterapisi, HBV DNA düzeyinin saptanamayacak düzeye gelme olasılığı, HBV DNA düzeyi  $10^8$  IU/mL üzerinde olan hastalarda bile, kombinasyon tedavisi kadar etkili bulunmuştur (130).

Woo ve arkadaşları, HBeAg (+) veya HBeAg (-) kronik hepatit B hastalarında, mevcut tedavilerin (pegile IFN, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir), tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığı, 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak değerlendirmişlerdir. HBeAg (+) naive hastalarda, 1 yılın sonunda entekavir ve tenofovir, HBeAg (-) naive hastalarda ise tenofovir en etkili antiviral ilaçlar olarak bulunmuştur. HBeAg (+) hastalarda 48 hafta sonunda; HBV DNA'nın saptanamaz düzeye inme olasılığı; tenofovir: % 88, entekavir: % 61, ALT normalizasyon olasılığı; entekavir: % 70, tenofovir: % 66, HBeAg serokonversiyonu olasılığı; tenofovir: % 20, entekavir: % 19 olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda 1 yılın sonunda HBV DNA saptanamaz düzeye inme olasılığı; tenofovir: % 94, entekavir: % 88, ALT normalizasyonu olasılığı; entekavir: % 76, tenofovir: % 73 bulunmuştur (131).

Entekavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönem sonuçlarına bakıldığında; Lampertico ve arkadaşlarının, naive kronik hepatit B'li hastalarda, entekavir monoterapisinin (0.5 mg/gün) verilerine bakıldığında, HBeAg (+) hastalarda saptanamaz HBV DNA düzeyleri; 6-12-24-36 ve 48. aylarda sırasıyla; % 41, % 66, %88, % 89, % 90, HBeAg (-) hastalarda ise 6-12-24-36 ve 48. aylarda sırasıyla % 74, % 90, % 96, % 97 ve % 98 bulunmuştur. Tüm hastalarda ALT normalizasyonu; 0-6-12-24-36 ve 48. aylarda sırasıyla % 16, % 69, % 81, % 86, % 89 ve % 88 bulunmuştur. HBeAg serokonversiyonu, 48. ayda % 56 saptanmıştır (136).

Pol ve Lampertico, kronik hepatit B tedavisinde, 1. basamak olarak entekavir ve tenofovir tedavisi verilmiş olan hastaların gerçek hayat çalışmalarını gözden geçirmişlerdir. Entekavir monoterapisi verilmiş olan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, median takip süresi 52 hafta, 190 hastanın değerlendirildiği Oriente çalışmasında; HBV DNA negatifleşme oranı: % 83, ALT normalleşmesi: % 82, HBeAg serokonversiyonu: % 21 ve HBsAg kaybı: % 1 bulunmuştur. VIRGIL çalışmasında; 243 hasta, median 19 ay takip edilmiş, HBV DNA negatifleşme oranı: % 86, ALT normalizasyonu: % 74, HBeAg serokonversiyonu % 15 ve HBsAg kaybı % 1 saptanmıştır. Arjantin kohort'unda; 69 hasta, median 110 hafta izlenmiş, HBV

DNA negatifleşme oranı: % 88, ALT normalleşmesi: % 98, HBeAg King's college kohort'unda; 154 hasta, median 28 ay takip edilmiş, HBV DNA negatifleşme oranı: % 76, HBeAg serokonversiyonu % 8 ve HBsAg kaybı % 1 saptanmıştır. 418 hastanın, median 42 ay takip edildiği İtalyan Kohort'unda; HBV DNA negatifleşme oranı: % 99, ALT normalleşmesi: % 88, HBeAg serokonversiyonu: % 56 ve HBsAg kaybı % 21 bulunmuştur. Hong Kong kohort'unda ise; 222 hasta, median 3 yıl izlenmiş, HBV DNA negatifleşme oranı: % 96, ALT normalizasyonu: % 90, HBeAg serokonversiyonu: % 53 ve HBsAg kaybı: % 0.5 saptanmıştır. Tenofovir monoterapisi verilmiş olan, 302 hastanın, median 28 ay izlendiği European kohort'unda; HBeAg (+) hastalarda, HBV DNA negatifleşme oranı: % 81, HBeAg (-) hastalarda, HBV DNA negatifleşme oranı: % 98, ALT normalleşmesi: % 87 bulunmuş ve 11 hastada HBeAg serokonversiyonu, 7 hastada HBsAg kaybı saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda çalışma süresince entekavir grubunda 12-24 ve 48. aylarda 1 kişide, 36. ayda 2 kişide olmak üzere toplamda 5 (%4.4) kişide serokonversiyon saptandı. Tenofovir grubunda ise 12. ayda 5 kişide ve 48. ayda 1 kişide olmak üzere toplamda 6 (%10,1) kişide serokonversiyon saptandı. Ayrıca çalışmamızda HBV DNA negatifleşmesi açısından, HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda entekavirin daha etkili olduğu görüldü. Genel olarak ALT normalleşmesi açısından bakıldığında da, HBeAg (+) hastalarda entekavirin tedavinin erken dönemlerinde daha etkili olduğu ancak sonradan iki grup arasında benzer etkinlik oranları sağlandığı, HBeAg (-) hastalarda ise tedavinin erken dönemlerinde benzer oranda etkinlik gözlenirken genel anlamda entekavirin daha etkili olduğu görülmektedir.

Xiao ve ark. tarafından 01/2005-12/2013 tarihleri arasında yapılan, KHB hastalarında fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla APRI veya FIB-4 skorunun kullanıldığı ve standart referans değerlendirme testi olarak karaciğer biyopsisi kullanılan 39 çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Bu meta analiz, karaciğer fibrozis evrelerini araştırmak için sadece APRI kullanan 16, APRI ve FIB-4 kullanan 21, sadece FIB-4 kullanan 2 çalışmayı içermektedir. Anlamlı fibrozis, ileri fibrozis ve siroz için APRI eşik değerleri sırasıyla 0.5, 1.0, 1.5 olarak alındığında sensitivitesi sırasıyla %70, %60, %50, spesifitesi %83, %36.9, %92.5 olarak saptanmıştır. Anlamlı fibrozis için FIB-4 eşik değerleri 1.45 ve 3.25 olarak alındığında sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 65.4% ve 73.6%, 16.2% ve 95.2% olarak saptanmıştır. APRI ve FIB-4 skorları, KHB hastalarında fibrozisi tahmin etmede orta derecede

tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş. APRI ve FIB-4 skorlarının tanısal doğrulukları yüksek olmamasına rağmen, sınırlı medikal kaynakları olan sağlık merkezlerinde fibrozisi belirlemek için bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (117).

Basit ve non invaziv bir yöntem olan FIB-4 ilk olarak HCV-HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda geliştirilmiştir. Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KHB hastalarında sirozun saptanmasında FIB-4 skoru ile diğer basit non-invaziv testler karşılaştırılmıştır. Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış 668 KHB hasta dahil edilmiştir. FIB-4, AAR (AST/ALT oranı), ALT, API (yaş-trombosit indeksi), APRI, AST, SPRI (dalak-trombosit indeksi), ASPRI (yaş-dalak-trombosit indeksi) hesaplanmıştır. Bu çalışmada, FIB-4 skoru önemli ölçüde yüksek tanısal değer göstermiştir. Anlamlı ( $F \geq 2$ ), şiddetli ( $F \geq 3$ ) fibrozis ve sirozun ( $F=4$ ) tahmin edilmesinde AUROC değerleri sırasıyla 0.865, 0.910 ve 0.926 saptanmıştır. ASPRI (0.937, 95% CI 0.919–0.954;  $P= 0.414$ ) ve API (0.928, 95% CI 0.908–0.947;  $P=0.888$ ) testleri ile kıyaslandığında benzer doğruluk, SPRI (0.882, 95% CI 0.856–0.909;  $P= 0.007$ ), APRI (0.731, 95% CI 0.691–0.770;  $P<0.001$ ) ve AAR (0.729, 95% CI 0.690–0.767;  $P<0.001$ ) ile kıyaslandığında sirozun saptanmasında daha yüksek tanısal doğruluk saptanmıştır (122).

Başar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KHB hastalarında noninvaziv testlerin, fibrozisi tespitindeki performansları değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 76 KHB hastasının karaciğer biyopsileri ve kan örnekleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi APRI, Forn's indeks, FIB-4, S-indeks (S indeks:  $1000 \times \text{GGT/Plt} \times \text{Alb}_2$ ), Shanghai Liver Fibrosis Group's index (SLFG) ve Hepascore® hesaplanarak, hafif ve ileri fibrozis ve siroz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Oral antiviral tedavi sonrası APRI, Forn's indeks, FIB-4, S-indeks değerleri karşılaştırılmıştır. Fibrozisi olmayan ve hafif olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fibrozisi olanlarda noninvaziv markerlar anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Anlamlı ve ileri derecede fibrozis ve sirozda karşılaştırıldığında noninvaziv fibrozis markerları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her METAVIR evresindeki fibrozisin öngörülmesinde Hepascore en iyi metot olmuştur. APRI, Forn's indeks, FIB-4, S-indeks içeren noninvaziv testlerin tedavi sonrası değerlerinde anlamlı düşme gözlenmiştir (123).

Riveiro ve arkadaşlarının prospektif, çok merkezli veri tabanından entekavir veya tenofovir ile tedavi edilen Kafkas kronik hepatit B olgularının analizi çalışmasında 4 yıldan fazla bir süreyle entekavir veya tenofovir'in etkinliğini ve emniyeti ve Page-B skorunun kullanışlılığını analiz edilmiştir. 187'i entekavir, 424'i tenofovir kullanan toplam 611 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların çoğunluğu erkek, yaş ortalaması 50, %32'si sirozlu ve %16.5 oranında HBeAg pozitif idi. Ortalama izlem süresi 55 (entekavir) ve 49 (tenofovir) aydı. >% 90 bir oranda HBV DNA <69 IU / mL ve sırasıyla 12 ve 36 aylara kadar biyokimyasal normalizasyon sağlandı. Kümülatif HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu,% 33.7 ve% 23.8 idi. Dört hastada HBsAg kaybı gözlemlendi; Üç hasta HBeAg-pozitif idi. Böbrek fonksiyonu uzun süreli takipte stabil kalmıştır. Takiplerde başlangıçta Page-B  $\geq 10$  olan 14 hastada (% 2.29) HCC gelişmiştir. Tedavinin ilk 5 yılında dokuz hastaya teşhis konmuştur. Page-B skoru 10 ve üzeri olan tüm hastalar HCC gelişimi için riskli olarak kabul edilmiştir(143).

Shaheen ve arkadaşlarının yaptığı 348 hasta içeren retrospektif kohort çalışmasında, başlangıçta ve tenofovir veya entekavir kullanan KHB hastalarından yaklaşık 1 yıl boyunca serum lipidleri ve KVH risk faktörleri verileri izleme alınmış. Hastaların % 63'ü erkek, % 77'si Asyalı, % 19'u sirozlu, % 25'i başlangıçta HBeAg pozitif ve % 72'si tenofovir ve% 28'i entekavir kullanmaktaydı. Tenofovir ile tedavi edilen hastalarda total kolesterol (% 95 CI:%3-%25), LDL (% 95 CI:%1 -%25) ve HDL-C (CI:%10-%30) düzeylerinde entekavire göre %20 daha fazla azalma görülmüştür(144). Bizim çalışmamızda tüm zamanlarda Entekavir grubunda total kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir.

Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların düzenli aralıklarla kontrollerine gelmemesi buna bağlı olarak veri kayıplarının olması çalışmanın zayıf yanları olmasının nedenleriydi. Ancak poliklinik kontrollerinde hasta takibinde rutin yapılan tetkiklerin kullanılması ve invaziv herhangi bir girişim olmaması nedeniyle pratik ve maliyet etkindi.

## SONUÇ

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinin amacı, siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer ile ilişkili mortalite gelişimini önlemektir. Tedavi kararı karmaşıktır ve klinik ve laboratuvar parametreleri ile değerlendirildiğinde kronik HBV enfeksiyonunun komplikasyonlarının gelişme riskine bağlıdır.

Genel olarak kılavuzlar, ALT seviyesine bakılmaksızın saptanabilir HBV DNA düzeyleri olan sirozlu tüm hastaların ve HBeAg pozitif veya negatif immün aktif kronik hepatit B olan hastalar tedavi edilmesini önermektedir. Tedavi için önerilen birinci basamak ajanlar peg-interferon alfa, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamiddir. Tedavinin optimal son noktası HBsAg kaybı olup bu son nokta elde edilirse siroz olmayan hastalarda tedavi durdurulabilir. Diğer tedavi sonlanım noktalarına (HBeAg serokonversiyonu veya HBV DNA'nın uzun süre baskılanması) ulaşan hastalarda tedaviyi durdurma kararı, tedaviyi durdurmanın riskleri ve yararları temel alınarak bireyselleştirilmeli ve dikkatlice düşünülmelidir. Kronik hepatit B'nin dinamik yapısı nedeniyle, tedaviye uygun olmayan tüm hastaların periyodik olarak izlenmesi gerektiğini hatırlamak önemlidir.

Çalışmamızda tenofovir ve entekavir in kronik hepatit B hastalarında olumlu etkilerinin olduğu, uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu görüldü. ALT normalizasyonu ve HBV DNA negatifleşmesi açısından entekavir in tenofovire göre daha etkili olduğu görüldü. Kronik hepatit B takibinde non-invaziv testlerden APRI, FIB-4, FORNS index ve PAGE-B index skorlarının da hasalığın prognozu hakkında bilgi verebileceği gözlemlendi.

Çalışmaya alınan hastaların sayısının azlığı nedeniyle hasta sayısının artırılması, kandaki lipidlerin diğer bileşenlerinin nasıl bir seyir gösterdiğinin NCEP ATP III'e göre risk dağılımının nasıl olacağını değerlendirilmesi, PAGE-B skorunun 36. aydan sonra tenofovir grubunda artışa geçerken entekavir grubunda azalmasının nedenlerinin araştırılması, total kolesterol düzeyinin entekavir grubunda yıllar geçtikçe artış göstermesinin nedenlerinin araştırılması ileri çalışmalarda planlanmaktadır. Lipidler için ortalama 200mg/dL altında olması müdahale edilecek bir düzeyde olmadığı için gözardı edilebilir. Hem PAGE-B hem de lipid düzeylerindeki bu farklılıkların nereden kaynaklandığının araştırılması planlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. Journal of hepatology. 2003;39:50-8.
2. Ustaçelebi Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsünün moleküler virolojisi. Viral Hepatit. 2007;200.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New England journal of medicine. 1997;337(24):1733-45.
4. World Health Organization 2012 Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection. Framework for Global Action. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1. [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP\\_frame-work.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_frame-work.pdf)
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 57 ; 167–185.
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. JL. Hepatitis B Virus Enfection. N EngJ Med 2008;359:1486-1500.
8. Beers M.H ve Berkow R (1999). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı. İstanbul, Yüce reklam/yayım/dağıtım ve Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Bölüm 4(42), s;377.
9. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, et al., editors. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology; 2010: wiley-blackwell commerce place, 350 main st, malden 02148 ma usa
10. Tozun N, Ozdogan O.C, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology, Volume 52, Supplement S1, 697A, 2010.
11. International Working Party. Terminology of Chronic Hepatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 181-9.
12. Marsano LS. Hepatitis. Primary care: clinics in office practice. 2003;30(1):81-107.
13. Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. In: Felek S (Ed.). Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:195-212.
14. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of hepatology. 1995;22(6):696-9.
15. WHO. Hepatitis B. Factsheet 204. 2015. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en)

- 16.** Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. ve Jameson, J.L. (2001). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Y. Sağlıkler, Çev. Ed.). İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 11(2) s; 172.
- 17.** Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. New England journal of medicine. 2001;344(7):495-500.
- 18.** 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; 380:2095-128.
- 19.** Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
- 20.** Özacar T. Hepatit B virusu. Topçu AW, Söyletir D. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı, İstanbul 2008;1882-1904.
- 21.** Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatology international. 2008;2(3):263-83.
- 22.** Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: A simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. Hepatology. 2006;44(3):769-.
- 23.** Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995; 21: 77-82
- 24.** Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45(2):297-306.
- 25.** Liaw Y-F, Kao J-H, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien R-N, Liu C-J, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatology international. 2012;6(3):531-61.
- 26.** Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2.
- 27.** Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann H, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003;124(1):105-17.
- 28.** Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2010;52(3):886-93.49



- 29.** Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier Health Sciences; 2015.
- 30.** Bissel D. Hepatic fibrosis and cirrhosis. Hepatology: a textbook of liver disease. 1996;196:506-25.
- 31.** Akçam FZ., (2003). Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted, 12 (6), 211-214
- 32.** Köksal İ., Leblebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar:2009: 11-24.
- 33.** Tözün N. ğimÇek H: Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji 1. baskı. MN Medical&Nobel tıp kitabevi. 2007:101-6.
- 34.** Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. The Tohoku journal of experimental medicine. 2006;210(1):67-78.
- 35.** Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill Am, et al. Viral Dynamics in hepatitis B virüs infection. Proc Natl Acad Sci USA 93:4398,1996
- 36.** Pungpapong S, Kim W. R, Poterucha J. J. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. Mayo Clin Proc. 2007;82: 967-975.
- 37.** Wasley A, Gallagher KM, Grytdal S. Surveillance for Acute Viral Hepatitis, United States, 2006: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
- 38.** Birengel S. Tekeli E., Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Ozellikler, Tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007
- 39.** Madzime S, Adem M, Mahomed K, Woelk GB, Mudzamiri S, Williams MA. Hepatitis B virus infection among pregnant women delivering at Harare Maternity Hospital, Harare Zimbabwe, 1996 to 1997. Central African Journal of Medicine. 1999;45(8).
- 40.** Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). Harrison's Principle of Internal Medicine. 13 th edition. New York: McGraw-Hill; 1994 p;1458-1478
- 41.** Sriprakash I, Anil T. Routine prenatal screening of Indian women for HBsAg: benefits derived versus cost. Tropical doctor. 1997;27(3):176-7.
- 42.** Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592

- 43.** Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
- 44.** Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology Research*. 2010;40(1):14-30.
- 45.** Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbation and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997;3:143-15
- 46.** Bozdayı A, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz A, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*. 2004;149(11):2115-29.
- 47.** Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;113:40-55.
- 48.** Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
- 49.** Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50: 661-2.
- 50.** 3. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, VHSD, 2011, Ankara.
- 51.** European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
- 52.** Sümbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2005*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara, 2005; 182-198.
- 53.** Maynard J. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8:S18-S20.
- 54.** Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology Int* 2012; 6: 531-61.
- 55.** Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *Jama*. 1990;263(9):1218-22.
- 56.** Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;50: 661-662.
- 57.** Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klimik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.

- 58.** Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
- 59.** Özdemir D, Enfeksiyonlarının KHHBV. *Epidemiyolojisi. Viral Hepatit.* 2007;1:108-17.
- 60.** Genç HS. Kronik hepatit B hastalarında lamivudin ve adefovir dipivoksil tedavilerinin etkinlikleri ve güvenilirlikleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2009.
- 61.** Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver International.* 2009;29(s1):100-7.
- 62.** Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014;12(1):16-26.
- 63.** Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Semp. No:58, Kasım 2007; 79-90.
- 64.** DEĞERTEKİN B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics.* 2010;3(1):45-52.
- 65.** Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler. Serter D (editör).Virüs riketsiya ve klamidya hastalıklarında. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997: s;175-206
- 66.** Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. Yucel A, Tabak E (editorler). Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998: s;21-30
- 67.** Ozdener H. Hepatit Viruslerinin molekuler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): s;1-18
- 68.** Alkan GN, Balcı İ. Hepatit on tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): s;56-58
- 69.** Croagh C, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-404.
- 70.** Fontana RJ. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:185-195.
- 71.** İlter T. ve ark. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 1, İzmir Güven Kitabevi, 2011; 946972, 1055-1058.
- 72.** Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A et al. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J* 2006;354:1001-1010.

- 73.** Birengel S, Tekeli E., Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Ozellikler, Tanımlamalar. Koksall İ, Lelebicioğlu H. (Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar (s.11-22). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007
- 74.** S. James Matthews. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006;28:184-203.
- 75.** 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;48:3498-3507.
- 76.** Huang MA, Lok AS. Natural history of hepatitis B and outcomes after liver transplantation. *Clinics in liver disease*. 2003;7(3):521-36.
- 77.** Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 2007;47(6):760-7.
- 78.** Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1376-84.
- 79.** Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003;3:207-220.
- 80.** Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık) Köksall G, Lelebicioğlu H (ed) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009;134-150.
- 81.** Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
- 82.** HEPATİT TKV, REHBERİ TVT, 2015.
- 83.** Hepatit B'de KİK. genel tedavi yaklaşımı. *Viral Hepatit*. 2013:257-64.
- 84.** Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22-6.
- 85.** Hsu CW, Chao YC, Lee CM, Chang TT, Chen YC. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at Week 24. *BMC gastroenterology*. 2012;12(1):1.
- 86.** Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 696-700.

- 87.** Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2011;31(5):676-84.
- 88.** Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 160-70.
- 89.** Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(5):1457-64.
- 90.** Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5- year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468-75
- 91.** Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *Journal of hepatology*. 2006;44(3):593-606.
- 92.** Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, Edgton K, Zhuang H, Locarnini SA, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*. 2002;293(2):305-13.
- 93.** Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
- 94.** Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-8.
- 95.** Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
- 96.** Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S72-84.
- 97.** 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: 65-73.
- 98.** Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(2):150-3.
- 99.** Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
- 100.** Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006;55(4):569-78.

- 101.** Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of hepatology*. 1991;13(3):372-4.53
- 102.** Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(23):3682.
- 103.** Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008;5(2):95-106.
- 104.** Pinzani M. Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis: a window open on the future? *Hepatology*. 2011;54(4):1476-7.
- 105.** Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(10):2614-8.
- 106.** Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):291-303.
- 107.** Chi H, Verveer C, Hansen B, Zondervan P, Janssen H, de Knegt R. 1050 Exclusion of the percutaneous liver biopsy from the management of chronic hepatitis B and C patients: Are essential secondary diagnoses being missed? *Journal of hepatology*. 2012;56:S411-S2.
- 108.** Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861-6.
- 109.** Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
- 110.** Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
- 111.** Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44(2):283-90.
- 112.** Giada S. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World journal of gastroenterology*. 2009(18):2190.
- 113.** Marcellin P, Chang T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9):808-816.
- 114.** Fallatah HI. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: an overview. *Advances in Hepatology*. 2014;2014.

- 115.** Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):445-59.
- 116.** Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B, *N Engl J Med.*2007;357(25):2576-88.
- 117.** 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.
- 118.** Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology.* 2015
- 119.** Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- 120.** Ucar F, Sezer S, Giniş Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2013;25(9):1076-81.
- 121.** Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- 122.** Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International.* 2010;30(4):546-53.
- 123.** Başar Ö, Yılmaz B, Ekiz F, Giniş Z, Altınbaş A, Aktaş B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* 2013;37(2):152-8
- 124.** Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4.
- 125.** Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B- new goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2488-2491.66
- 126.** Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-44.

- 127.** Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58: 1537-47.
- 128.** Wu CY, Lin JT, Ho HJ, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143-51 e5.
- 129.** Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62: 956-67.
- 130.** Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:619-28 e1.67
- 131.** Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Gastroenterology* 2010: 139(4);1218-1229.
- 132.** Kurt H. Hepatit B Virus İnfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit* 2003. I.Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129-134.
- 133.** Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. *Viral Hepatit*. 2003;1:316-28.50
- 134.** O'Brien C, Moonka D, Antiviral chemotherapy for viral hepatitis. In: Specter S. *Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press, 1999;251.
- 135.** Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58: 98-107
- 136.** Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naïve patients with chronic hepatitis from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *AASLD 2011, Poster* (1)
- 137.** Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;19;377-386.
- 138.** Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann H-W, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014;146(4):980-8. e1.
- 139.** Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in



adefovirexperienced chronic hepatitis B patients. *Journal of hepatology*. 2014;60(4):715-22.

**140.** Lee YB, Lee J-H, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi W-M, et al. Efficacy of entecavirtenofovir combination therapy for chronic hepatitis B patients with multidrug-resistant strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(11):6710-6.

**141.** Lim Y-S, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016;65(5):852-60.

**142.** Lim Y-S, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016;65(6):1042-51.

**143.** Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodríguez FG et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma. 2017 Mar;62(3):784-793. doi: 10.1007/s10620-017-4448-7. Epub 2017 Jan 11.

**144.** A. A. Shaheen, M. AlMattooq, S. Yazdanfar, K. W. Burak, M. G. Swain, S. E. Ongly, M. A. Borman, S. S. Lee, R. P. Myers, C. S. Coffin et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers  
DOI: 10.1111/apt.14218. 13 July 2017

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

ADV: Adefovir  
AHB: Akut Hepatit B  
ALT: Alanin aminotransferaz  
Anti-HBc IgG: Hepatit B kor antijenine karşı immunglobulin G  
Anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor  
Anti-HDV: Hepatit Delta virüs antikor  
Anti-LKM1: Anti liver/kidney mikrozomal-1 antikor  
Anti-LKM3: Anti liver/kidney mikrozomal-3 antikor  
APRI: Aspartat aminotransferaz/trombosit oranı indeksi  
ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging  
ASMA:Anti düz kas antikor  
AST: Aspartat aminotransferaz  
EGFR:Estimated Glomerular Filtration Rate  
ELİSA : Enzyme- Linked immunuassay  
ETV : Entekavir  
FIB-4: Fibrosis-4  
GGT: Gama glutamil transferaz  
HAI: Histolojik aktivite indeksi  
HbcAg : Hepatit B kor antijeni  
HbeAg : Hepatit B e antijeni  
HbsAg : Hepatit B yüzey antijeni  
HBV: Hepatit B virüsü  
HCC: Hepatoselüler karsinoma  
HCV: Hepatit C virüsü  
HDV: Hepatit D virüsü  
IFN- $\alpha$ : İnterferon alfa  
IU : İnternasyonel ünite  
KHB: Kronik Hepatit B  
LAM : Lamuvidin  
LdT: Telbivudin  
NÜS:Normalin üst sınırı  
PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu  
PegIFN: Pegile İnterferonlar  
PLT : Trombosit  
PT: Protrombin zamanı  
RTE: Real-time elastografi  
T.BİL: Total bilirubin  
TDF: Tenofovir  
TE: Transient elastografi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Hepatit B virüsü yapısı.....	13
<b>Şekil 2.</b> Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir.....	18
<b>Şekil 3.</b> KHB Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	23
<b>Şekil 4.</b> KHB değerlendirme algoritması.....	29
<b>Şekil 5.</b> Oral Antiviral İlaçlara Direnç Gelişimi.....	41
<b>Şekil 6.</b> HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi.....	51
<b>Şekil 7.</b> HBeAg negatif hastalarda HBV DNA negatifleşmesi.....	51
<b>Şekil 8.</b> Kümülatif olarak HBeAg negatifleşme oranları.....	52
<b>Şekil 9.</b> HBeAg (+) hastaların ALT normalizasyonu.....	54
<b>Şekil 10.</b> HBeAg (-) hastaların ALT normalizasyonu.....	54
<b>Şekil 11.</b> Yıllara göre HBV-DNA negatifleşmesi.....	55
<b>Şekil 12.</b> Yıllara göre ALT normalleşmesi.....	56
<b>Şekil 13.</b> Yıllara göre HBeAg negatifleşmesi.....	56
<b>Şekil 14.</b> AST zamansal seyri.....	58
<b>Şekil 15.</b> ALT zamansal seyri.....	59
<b>Şekil 16.</b> Kreatinin zamansal değişimi.....	60
<b>Şekil 17.</b> Kalsiyum zamansal seyri.....	62
<b>Şekil 18.</b> Fosfor zamansal seyri.....	62
<b>Şekil 19.</b> Total Kolesterol zamansal değişimi.....	63
<b>Şekil 20.</b> Total Bilirubin zamansal değişimi.....	64
<b>Şekil 21.</b> ALP zamansal değişimi.....	65
<b>Şekil 22.</b> GGT zamansal değişimi.....	66
<b>Şekil 23.</b> APRI zamansal değişimi.....	67
<b>Şekil 24.</b> FIB-4 zamansal değişimi.....	68
<b>Şekil 25.</b> FORNS INDEX zamansal değişimi.....	69
<b>Şekil 26.</b> PAGE-B skoru zamansal değişimi.....	69

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hepatit virüslerinin genel özellikleri.....	11
<b>Tablo 2.</b> Modifiye knodell (Ishak) skortlama sistemi (HAI).....	16
<b>Tablo 3.</b> Modifiye knodell (Ishak) skortlama sistemi (FibroZ).....	17
<b>Tablo 4.</b> KHB enfeksiyonunun fazları ve özellikleri.....	23
<b>Tablo 5.</b> Karaciğer Biyopsisinin Kontrendikasyonları.....	25
<b>Tablo 6.</b> Non-invaziv Biyomarkerlar.....	28
<b>Tablo 7.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde Lamivudin doz ayarlaması.....	33
<b>Tablo 8.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde entekavir doz ayarlaması.....	35
<b>Tablo 9.</b> Kronik böbrek yetmezliğinde tenofovir doz ayarlaması.....	36
<b>Tablo 10.</b> Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi..	36
<b>Tablo 11.</b> Kronik Hepatit B’de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar.....	39
<b>Tablo 12.</b> Direnç Tanımları.....	40
<b>Tablo 13.</b> Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç Oranları.....	41
<b>Tablo 14.</b> Antiviral Dirençte Tedavi Yaklaşımı.....	42
<b>Tablo 15.</b> Tenofovir ve Entekavir alan hastaların başlangıç değerleri.....	48
<b>Tablo 16.</b> Risk faktörleri.....	48
<b>Tablo 17.</b> Aile öyküsü.....	49
<b>Tablo 18.</b> Alkol Kullanımı.....	49
<b>Tablo 19.</b> Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre HBV-DNA değerleri.....	50
<b>Tablo 20.</b> HBeAg negatiflik oranları.....	52
<b>Tablo 21.</b> Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBeAg durumuna göre ALT.....	53
<b>Tablo 22.</b> Tenofovir ve Entekavir alan hastaların 5 yıllık kümülatif sonuçları..	55
<b>Tablo 23.</b> Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların yıllara göre değerleri...	57
<b>Tablo 24.</b> EGFR değerlerinin 0-4 ve 5 olarak iki gruba ayrılmış hallerinin yıllara göre karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 25.</b> EGFR nin 0-5 arası sayısal değerlerinin yıllara göre.....	61
<b>Tablo 26:</b> Çalışmaya Alınan Hastaların Başlangıç ve Yıllık APRI ve FIB-4 Skortları.....	66