



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP EDİLEN
TENOFVİR VE ENTEKAVİR KULLANAN HASTALARDA
ETKİNLİK VE RENAL GÜVENLİK**

Dr. Erdi ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS

2019



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP EDİLEN
TENOFVİR VE ENTEKAVİR KULLANAN HASTALARDA
ETKİNLİK VE RENAL GÜVENLİK**

Dr. Erdi ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Doç. Dr. Erol ÇAKMAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SIVAS

2019

Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen ve yürürlüğe giren Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi' ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. Erol ÇAKMAK

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

Üye: Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

Bu tez, 09.07.2019 tarih ve 2019/1 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

01.11.2019

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezin oluşturulduğu süreçte çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde, analiz edilmesinde ve sonuçlandırılmasında desteğini sürdüren, tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Erol Çakmak' a;

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emekleri olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocalarım başta Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. N. Özlem Saygılı Yöner ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferhan Candan olmak üzere tüm kıymetli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

4 yıllık zorlu asistanlık sürecinin bana kazandırdığı başta Dr. Kasım Okan, Dr. Mahmut Uzun, Dr. Burcu Yılmaz Işık, Dr. Cemil İnci, Dr. Murat Karakoç, Dr. Şannur Okdemir , Dr. Osman Bilge Kaya, Dr. Gökmen Asan olmak üzere güzide dostlara ve değerli İç Hastalıkları asistanlarına;

Asistanlığımın ilk yıllarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde hekim olma bilincini aşıl原因 ve hayat boyu hatırlayacağım deneyim ve bilgi paylaşımları ile gece gündüz varlığını yanımda hissettiren Uzm. Dr. Meryem Timuçin' e;

Tezimin istatistiğinde büyük emekleri olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ziyet Çınar hocama ve Selim Çam' a

Tıp eğitimim boyunca en önemli ve gerekli anlarda yanımda olan ve her türlü imkânı önüme seren sevgili annem ve babama, her zaman yanımda olan aileme, eşim Sümeyye' ye ve varlığı ile hayatıma mutluluk getiren biricik kızım Zeynep' e

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdi Şeker

ÖZET

KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP EDİLEN TENOFOVİR VE ENTEKAVİR KULLANAN HASTALARDA ETKİNLİK VE RENAL GÜVENLİK

Dr. Erdi ŞEKER, İç Hastalıkları A.B.D. Sivas 2019

AMAÇ: . Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu ülkemizde ve dünya genelinde karaciğer ile ilgili önemli morbitide ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişi hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olup bunun 250 milyonunda KHB enfeksiyonu mevcuttur(2). HBV, akut hepatitten kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi birçok karaciğer hastalığına neden olur(1). KHB’ de tedavinin amacı; yaşam kalitesini ve süresini artırmak, karaciğer komplikasyonlarını engellemek, düzeltmek ve hastalığın reaktivasyonunu engellemektir. Bu çalışmada yeni tedaviye başlanan hastalarda entekavir ve tenofovirin etkinlik ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisini inceledik.

YÖNTEM: Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji klinik ve polikliniğine başvuran hastalardan yapılan karaciğer biyopsisi sonucu KHB tanısı alan 304 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya; daha önce tedavi almamış, dekompanse karaciğer sirozu, ileri derecede böbrek yetmezliği, malignitesi olmayan ve başka herhangi viral koenfeksiyonu dışlanan hastalardan tenofovir ve entekavir başlanan 102 hasta dahil edildi. Hastalar HBeAg durumlarına ve aldıkları tedavilere göre gruplara ayrıldı. Tedavi süresince tüm gruplar virolojik yanıt, serolojik yanıt ve biyokimyasal yanıt açısından değerlendirildi. HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu değerlendirildi. Yan etki profili açısından böbrek üzerine olan etkileri serum kreatinin ve eGFR ile incelendi

BULGULAR: Çalışmada incelenen 102 hastanın 72’ si (%70.6) erkek, 30’u (%29.4) kadındı. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 18 ile 76 arasında değişmekte olup

ortalama yaş 45.89 ± 14.02 yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalardan 71' i HBeAg negatif, 31'i HBeAg pozitif idi. 102 hastanın 80' ine tenofovir başlanırken 22' sine entekavir başlandığı görüldü. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların başlangıç, 6, 12 ve 24. ay verileri incelendi. ALT normalleşme oranları, HBV DNA negatifleşme oranları, HBsAg ve HBeAg serokonversiyon oranlarına bakıldı. Gruplar aldıkları tedaviye göre tenofovir ve entekavir olmak üzere gruplara ayrıldı. HBeAg durumlarına göre de ayrıca ele alınarak incelendiler. 2 yıllık tedavi sonunda HBeAg'si pozitif hastalardan tenofovir ve entekavir gruplarında ALT normalleşme oranı, virolojik yanıt ve HBeAg serokonversiyonu sırası ile %87.3 & %89.5, %84.3 & %89.5 ve %21.7 & %12.5 olarak gerçekleşti. HBeAg'si negatif hastalardan tenofovir ve entekavir gruplarında ALT normalleşme oranı, virolojik yanıt sırası ile %89.5 & %100 ve %89.5 & %100 olarak gerçekleşti. Tenofovir kullanan bir hastada (%1.25) HBsAg serokonversiyonu gerçekleşirken entekavir kullanan hastalarda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşen hasta olmadı. HBeAg pozitif hastaların yaş ortalaması daha düşükken tenofovir ve entekavir gruplarında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grupların virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı farkları yoktu. Tenofovir tedavisi alan hastaların ortalama kreatinin değerleri başlangıç, 6. ay, 12. ay ve 24. ayda sırasıyla 0,80 mg/dl, 0.85, 0.87 ve 0.88 mg/dl olarak saptandı. Tenofovir tedavisi alan hastaların ortalama eGFR değerleri başlangıç, 6. ay, 12. ay ve 24. ayda sırasıyla 106.79 ml/dk, 100.27 ml/dk, 97.95 ml/dk ve 97.85 ml/dk, olarak saptandı. Kreatinin değeri tenofovir grubunda başlangıca göre 24. ayda anlamlı olarak artmış olsa da tedavi değişimini gerektirecek eGFR düşüşü gerçekleşmedi. Entekavir tedavisi alan hastaların ortalama kreatinin değerleri başlangıç, 6. ay, 12. ay ve 24. ayda sırasıyla 0,80 mg/dl, 0.84, 0.79 ve 0.80 mg/dl olarak saptandı. Entekavir tedavisi alan hastaların ortalama eGFR değerleri başlangıç, 6. ay, 12. ay ve 24. ayda sırasıyla 111.02 ml/dk, 107.07 ml/dk, 118.47 ml/dk ve 113.21 ml/dk, olarak saptandı. Entekavir tedavisi alan hastaların ortalama kreatinin ve eGFR değerlerinin zamanla değişimi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu. Tenofovir kullanan bir hasta takiplerinde HCC tanısı alırken entekavir grubunda HCC tanısı alan hasta olmadı.

SONUÇ: Tenofovir ve entekavirin KHB' de kullanımı güvenilir ve etkindir. Etkinlikleri arasında fark olmamakla birlikte tenofovir zamanla kreatinin değerini

yükseltmektedir ancak bunun klinik önemi yoktur. Uzun süreli tenofovir kullanan hastaların böbrek fonksiyon testlerinin yakından takip edilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: KHB, tenofovir, entekavir, HCC

ABSTRACT**THE EFFICIENT AND RENAL SECURITY AT THE PATIENTS
FOLLOWED WITH THE DIAGNOSIS OF CHRONIC HEPATITIS B WHO
USING TENOFOVIR AND ENTECAVIR****Dr. Erdi SEKER, Department Of Internal Medicine, Sivas, 2019**

OBJECTIVE: Chronic hepatitis B (CHB) infection is a public health problem that causes significant morbidity and mortality related to liver diseases in our country and worldwide(1). Approximately 2 billion people worldwide are infected with HBV, of which 250 million suffer from chronic HBV(2). HBV causes a number of liver diseases such as acute hepatitis, chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma(HCC)(1). The aim of treatment in CHB is to increase the quality of life and duration, to prevent and correct liver complications and to prevent the reactivation of the disease. In this study, we investigated the effect of entecavir and tenofovir on efficacy and renal function in newly treated patients..

METHODS: 304 patients diagnosed as CHB after liver biopsy between January 2008 and January 2018 in Sivas Cumhuriyet University Health Services Application and Research Hospital Gastroenterology clinic and outpatient clinic were retrospectively evaluated. 102 patients receiving tenofovir and entecavir treatment who were not treated previously, without decompensated liver cirrhosis, severe renal insufficiency, malignancy and without any other viral coinfection were included to work. Patients were divided into groups according to their HBeAg status and treatment. All groups were evaluated during treatment for virological response, serological response and biochemical response. HBeAg and HBsAg seroconversion were evaluated. The effects of kidney on serum creatinine and eGFR were examined for side effect profile.

RESULTS: The study included 102 patients, 72 (70.6%) were male and 30 (29.4%) were female. The ages of the patients included in the study ranged from 18 to 76 years and the mean age was 45.89 ± 14.02 years. The patients included in the study, 71 were HBeAg negative and 31 were HBeAg positive. Tenofovir was started in 80 of 102

patients and entecavir was started in 22 of them. The data of patients were evaluated at baseline, 6, 12 and 24 months. ALT normalization rates, HBV DNA negative rates, HBsAg and HBeAg seroconversion rates were evaluated. The groups were divided into tenofovir and entecavir groups according to their treatment. HBeAg was also examined according to their status. At the end 2 years treatment of HBeAg positive groups, ALT normalization rate, virological response and seroconversion of HBeAg were found to be 87.3% & 89.5%, 84.3% & 89.5% and 21.7% & 12.5%, respectively, in the tenofovir and entecavir groups. In the HBeAg negative patients, the ALT normalization rate and virological response in the tenofovir and entecavir groups were 89.5% & 100% and 89.5% & 100%, respectively. HBsAg seroconversion occurred in 1 patient (1.25%) who received tenofovir, whereas HBsAg seroconversion did not occur in patients receiving entecavir. While the mean age of HBeAg positive patients was lower, there was no statistically significant difference between tenofovir and entecavir groups in terms of age and gender. There was no statistically significant difference between the groups in terms of virological, biochemical and serological responses. The mean creatinine values of the patients receiving tenofovir treatment were 0.80 mg / dl, 0.85, 0.87 and 0.88 mg / dl at baseline, 6 months, 12 months and 24 months, respectively. The mean eGFR values of the patients receiving tenofovir treatment were 106.79 ml / min, 100.27 ml / min, 97.95 ml / min and 97.85 ml / min, respectively at baseline, 6 months, 12 months and 24 months. Although creatinine value was significantly increased in the tenofovir group at 24 months compared to baseline, no decrease in eGFR was required to require treatment change. The mean creatinine values of the patients receiving entecavir treatment were 0.80 mg / dl, 0.84, 0.79 and 0.80 mg / dl at baseline, 6 months, 12 months and 24 months, respectively. The mean eGFR values of the patients receiving entecavir treatment were 111.02 ml / min, 107.07 ml / min, 118.47 ml / min and 113.21 ml / min, respectively at baseline, 6 months, 12 months and 24 months. The change in mean creatinine and eGFR values of patients receiving entecavir over time was statistically insignificant. One patient using tenofovir was diagnosed as HCC in the follow-up, while no patient was diagnosed with HCC in the entecavir group.

CONCLUSION: Tenofovir and entecavir are safe and effective in CHB. Tenofovir increases creatinine levels over time, although there is no difference between their activities. However, it has no clinical significance. It is recommended to closely monitor renal function tests of patients taking long-term tenofovir

Key Words: CHB, tenofovir, entecavir, HCC

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Anatomisi.....	3
2.2. Hepatit	3
2.3. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi	3
2.3.1. Dünya Geneline Hepatit B Virüsü Prevelansı	3
2.3.2. Türkiye’ de Hepatit B Virüsü Prevelansı	5
2.3.3 Hepatit B Virüsü Bulaş Yolları	6
2.4. Hepatit B Virüsü	8
2.4.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi.....	8
2.4.2. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı	9
2.4.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu	11
2.4.4. Hepatit B Virüsünün Genotipleri	12
2.4.5. Hepatit B Virüsünün Mutasyonları	13
2.5. Hepatit B Virüsü Serolojisi	14
2.6. Hepati B Virüsünün İmmünopatogenezi.....	16
2.7. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Evreleri.....	17
2.8. Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Fazları	20
2.9. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Tanısı.....	23
2.10. Karaciğer Biyopsisi ve Fibrozisin Değerlendirilmesi	25
2.11. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu ile İlişkili Böbrek Hastalığı	28
2.12. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Tedavisinde Böbrek Hasarı	28
2.13. Kronik Hepatit B Tedavisi.....	29
2.13.1. Siroz Olan Hastalarda Tedavi	30

2.13.2. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi	30
2.13.3. Tüm Kronik Hepatit B Hastaları İçin Tedavi Endikasyonları	30
2.13.4. Kronik Hepatit B' de Güncel SUT Kriterleri.....	31
2.14. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Kullanılan Antiviral Ajanlar	32
2.15. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Takibi.....	37
2.16. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavi Takibinde Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	37
2.17. Nükleoz(t)id Tedavisi Kesilme Kriterleri	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri	41
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri	41
3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler	42
3.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	42
3.5. Tanımlamalar.....	43
3.6. Verilerin Toplanması.....	44
3.7. İstatiksel Analiz	44
4. BULGULAR.....	46
4.1. Demografik Veriler	47
4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Histopatolojik Özellikleri.....	49
4.3. Hasta Bulgularının İstatiksel Analizi.....	50
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	82
8. ÖZGEÇMİŞ.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHB	: Akut Hepatit B
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre nitrojeni
Anti HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti HCV	: Hepatit C virüs antikor
Anti HDV	: Hepatit D virüs antikor
Anti HBs	: Hepatit B virüs yüzey antikor
cccDNA	: Kapalı, kovalen ve sirküler deoksiribo nükleik asit
EASLD	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
ELİSA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
ETV	: Entekavir
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT	: Gama glutamil transferaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBxAg	: Hepatit B x proteini
IFN	: İnterferon
IgM	: İmmünglobulin M
IU	: Uluslar arası birim

KAH	: Kronik aktif hepatit
KHB	: Kronik hepatit B
NA	: Nükleoz(t)id analogu
TAF	: Tenofovir alafenamid
TBV	: Telbivudin
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada hepatit B en virüsü enfeksiyonu prevalansı.....	4
Şekil 2.2. Dane partikülünün yapısı.....	10
Şekil 2.3. Hepatit B virüsü genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı.....	13
Şekil 2.4. Akut hepatit B' nin tipik seyri.....	18
Şekil 2.5. Kronik hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri.....	22
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların aldıkları antiviral tedavi ve HBeAg durumlarına göre analizi.....	47
Şekil 4.2. HBeAg durumlarına göre tenofovir ve entekavir tedavisi alan grupların cinsiyet dağılımı.....	48
Şekil 4.3. HBeAg durumuna göre tedavi gruplarının biyokimyasal yanıt oranları.....	56
Şekil 4.4. HBeAg durumlarına göre tedavi gruplarının HBV DNA ortalama değerinin zamanla değişimi.....	58
Şekil 4.5. HBeAg durumuna göre grupların virolojik yanıt oranları.....	60
Şekil 4.6. Tedavi gruplarının HBeAg serokonversiyonu.....	62
Şekil 4.7. Tedavi gruplarının ortalama kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.....	66
Şekil 4.8. Entekavir ve tenofovir gruplarının yaşa göre kreatinin ortalamaları.....	66
Şekil 4.9. Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastaların yaşa göre kreatinin ortalamaları.....	67
Şekil 4.10. Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastaların yaşa göre eGFR ortalamaları.....	69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Dünyada hepatit B enfeksiyonu prevalansı.....	5
Tablo 2.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu belirteçleri.....	20
Tablo 2.3. Kronik hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri.....	22
Tablo 2. 4. Hepatit B virüsü enfeksiyonunu evrelerindeki serolojik ve virolojik sonuçlar.....	24
Tablo 2.5. ISHAK skorlama sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi.....	26
Tablo 2.6. ISHAK skorlama sistemi histolojik aktivite indeksi.....	27
Tablo 2.7. Antiviral ilaçların kullanım ve takibi.....	36
Tablo 2.8. Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde nükleoz(t)id analoglarının dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması.....	38
Tablo 3.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunda tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar.....	42
Tablo 3.2. Kronik hepatit B enfeksiyonunda direnç tanımlamaları.....	43
Tablo 4.1. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve HBeAg durumu dağılımı.....	48
Tablo 4.2. Hasta gruplarının histopatolojik değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.3. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ALT ortalama ve ortanca değerlerinin zamanla değişimi.....	51
Tablo 4.4. HBeAg durumlarına göre ALT ortalama değerlerinin zamanla değişimi...53	
Tablo 4.5. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ALT normalleşme oranlarının zamanla değişimi.....	54
Tablo 4.6. HBeAg durumlarına göre tedavi gruplarının ALT normalleşme oranlarının zamanla değişimi	56

Tablo 4.7. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ortalama HBV DNA değerlerinin zamanla değişimi.....	58
Tablo 4.8. HBeAg durumuna göre tedavi gruplarının HBV DNA negatifleşme oranları	60
Tablo.4.9 Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBV DNA negatifleşme oranları.....	61
Tablo 4.10. HBeAg negatifleşmesinin tedavi grupları arasındaki dağılımı	62
Tablo 4.11. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların kreatinin ve eGFR değerlerinin zamanla değişimi.....	65
Tablo 4.12. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların yaş grupları arasında kreatinin ortalamalarının değişimi.....	68
Tablo 4.13. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların yaş grupları arasında eGFR ortalamalarının değişimi.....	69

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift iplikli bir DNA virüsüdür. Kronik hepatit B enfeksiyonu ülkemizde ve dünya genelinde karaciğer ile ilgili önemli morbitide ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte olup bunun 250 milyonunda kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu mevcuttur. Prevelansın en yüksek olduğu yerler Afrika ve Asya' dır(2). HBV akut hepatitten kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi karaciğer komplikasyonlarına neden olur. HSK gelişme olasılığı sirozu olmayan hastalarda yılda yaklaşık %1, sirozu olanlarda yılda %2 ila %8 arasındadır(3). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilir(4). Dünya genelinde hepatit B prevelansında azalma olmasına rağmen son yapılan bir analize göre 1990' dan 2013' e hepatit B' ye bağlı karaciğer komplikasyonlarından ölüm oranı %33 arttığı görüldü(5).

HBV enfeksiyonunun tanısı serolojik, virolojik, biyokimyasal ve karaciğerin histolojik göstergeleri ile değerlendirilir. Kronik hepatit B, 6 aydan uzun süreli HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni) pozitifliği olarak tanımlanır(6).

HBsAg seroprevalansını inceleyen epidemiyolojik çalışmalarda, Türkiye'de % 2-%7 oranında prevalans olduğu bildirildi. Türkiye Hepatit B açısından orta endemik bölgede yer alır(7). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği' nin 2009-2010 yıllarında 5553 gönüllüyü evlerinde ziyaret ederek yaptığı epidemiyolojik prevelans çalışmasında Türkiye' de erişkin toplumda (yaş>18) HBsAg pozitifliğinin %4 olduğu saptandı(7). 1981'den beri HBV enfeksiyonuna karşı güvenli ve etkili aşılar mevcuttur(8). Türkiye' de Hepatit B aşısı 1980' lerin sonlarından bu yana piyasadadır. Hepatit B aşısı, 1998 yılında Ulusal Bağışıklama Programına dahil edilmiş ve bebekler 3 doz olarak aşılanmaya başlandı(9).

KHB' de tedavinin amacı ALT seviyelerinin normalleşmesi, viral replikasyonu baskılamak, HBeAg pozitifliğinin Anti HBe pozitifliğine serokonversiyonunu sağlamak ve histolojiyi iyileştirmek veya stabilizasyonunu sağlamaktır(10).

Halen KHB için tedavi onayı alan ilaçlar: interferon- α (IFN- α), pegile edilmiş IFN alfa-2a (PEG-IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid'dir.(11).

KHB hastalarında tedavinin temel amacı; hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonların gelişmesini engellemek ve hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Güncel tedavilerin hepsinde ana hedef uzun dönem HBV DNA supresyonudur. HBV replikasyonunun baskılanmasının sağlanabilmesi; serum ALT normalizasyonu, HBeAg' nin kaybı ve karaciğer histolojisinde düzelme ile ilişkilidir. HBeAg' si pozitif KHB hastalarında, antiHBe serokonversiyonu olan veya olmayan HBeAg kaybı değerli bir sonlanım noktasıdır, genellikle kronik HBV enfeksiyonunun kısmi bir bağışıklık kontrolünü gösterir. Biyokimyasal bir yanıt olan ALT normalizasyonu diğer bir tedavi hedefidir. Anti HBs serokonversiyonu olan veya olmayan HBsAg kaybı optimal tedavi sonlanım noktasıdır. Bu durum HBV replikasyonunun ve viral protein ekspresyonunun derin baskılanmasını göstermektedir. Ancak güncel antiviral tedavilerle bu nadiren sağlanmaktadır. Enfekte olan hepatosit nükleusunda cccDNA'nın sebat etmesi nedeniyle eradikasyon sağlanamamaktadır(10,12).

Bu tez çalışması ile Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğe başvuran HBsAg' si pozitif gelen ve yapılan karaciğer biyopsisi ile kronik HBV tanısı konup tenofovir veya entekavir başlanan hastalarda tedaviye yanıt oranları ve bu iki antiviral ajanın etkinliklerini ve böbrek üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Anatomisi:

Yetişkin bir insanın karaciğeri 1.2-1.5 kg arasındadır. Karnın sağ üst kadranında diyaframın altında bulunur ve kaburgalar tarafından korunur ve ligamentler aracılığı ile yerinde tutulur.Karaciğer 4 lob ve 8 segmentten oluşur ve hepatic arter ve portal ven olmak üzere çift kan akımına sahiptir.Glisson kapsülü ile kaplıdır(13).

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi portal triadın bitişiğindeki asinüstür. Karaciğer asinüsü, kenarlarında portal alanların, merkezinde terminal hepatic venülün (santral ven) bulunduğu altıgen birimlerdir. Portal triad safra kanalı,portal ven ve hepatic arter dallarından oluşur(13).

Hepatositler, karaciğer kütlelerinin yaklaşık %70 ini oluşturan majör fonksiyonel hücrelerdir. Hepatositler karaciğerin metabolik ve sentetik görevlerini yerine getirir(13).

2.2. Hepatit:

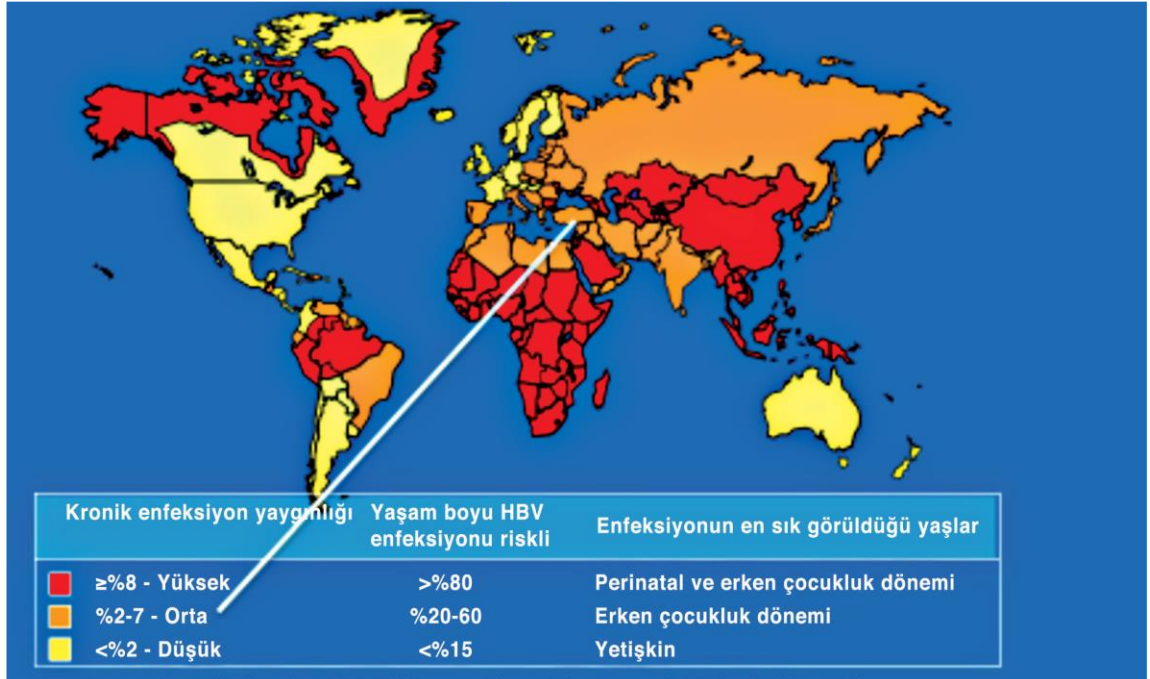
Hepatit kelimesi Yunanca bir kelimedir, karaciğer iltihabı anlamına gelir. Akut veya kronik seyredebilir. Kronik hepatit en az altı ay süren, değişik derecelerde hepatic inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade eder. Viral, ilaca bağlı, otoimmün, idiyopatik, kalıtsal/metabolik hastalıklara ve alkole bağlı kronik hepatitler gibi birçok nedene bağlı olabilir. Bunlardan viral hepatitler arasında hepatotrop olan hepatit virüsleri ön planda yer alır. Fekal-oral yolla bulaşan HAV ve HEV kronikleşmezken; HBV, HCV ve HDV kronik hepatite yol açabilir(14).

2.3. Hepatit B Virüsü Epidemiyoloji

2.3.1. Dünya Geneline Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı

HBV enfeksiyonu prevalansı tüm dünyada belirgin bir şekilde değişiklik gösterir. Güneydoğu Asya (Japonya hariç), Çin ve Afrika'nın çoğu gibi endemik bölgelerde nüfusun % 8 'i veya daha fazlası kronik HBV taşıyıcılarıdır (HBsAg seroprevalansı) ve yaşam boyu enfeksiyon riski % 60 ile % 80 arasında değişir. Bu yüksek riskli yerlerde perinatal bulaş ve çocuklar arasında horizontal bulaş başlıca

yayımlıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık % 60' ı, HBV' nin yüksek endemik olduğu yerlerde yaşar. Orta risk bölgeleri, Güney ve Doğu Avrupa' nın bazı kısımlarını, Orta Doğu, Japonya, Hindistan alt kıtası, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika' yı içerir. Bu bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon riski %20 ile %60 arasındadır. Yatay geçiş, geniş bir yaş aralığında meydana gelir, ancak yenidoğan maruziyetinin de yaygın olduğu kabul edilir(14).Orta endemik bölgelerde HBsAg seroprevelansı %2 ile %7 arasındadır(15). Düşük risk olan bölgeler arasında, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Avustralya'da yaşam boyu HBV enfeksiyonu riskinin % 20' nin altında olduğu ve genç yetişkinler arasında başlıca horizontal bulaşmanın olduğu yerler bulunur. Cinsel geçiş Avrupa ve Kuzey Amerika'daki başlıca bulaş yoludur, ancak ilaç enjeksiyonları yeni vakaların önemli bir kısmını oluşturmaya devam eder(14). Şekil 2.1. ve tablo 2.1.' de Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı gösterilmiştir(16).



Şekil 2.1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı

Tablo2. 1. Dünyada hepatit B enfeksiyonu prevelansı(16)

Özellik	Yüksek Endemik	Orta Endemik	Düşük Endemik
HBsAg pozitiflik	≥ %8	%2-7	< %2
HBV ile karşılaşma riski	>% 80	% 20-60	<% 20
Bölgeler	Güneydoğu Asya (Japonya hariç), Çin ve Afrika'nın büyük kısmı	Güney ve Doğu Avrupa' nın bazı kısımları, Orta Doğu, Japonya, Hindistan alt kıtası, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika	Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Avustralya
Enfeksiyonun alındığı dönem	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin dönem
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Cinsel, perkütan

HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBV: hepatit B virüsü

2.3.2. Türkiye' de Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevelansı

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre Türkiye orta endemik bölgeler arasında yer alır.Bu bilgi kan bağışında bulunan çalışmalardan elde edilmiştir.Bu verilere dayanarak, KHB enfeksiyonu için bir belirteç olan HBsAg prevelansının %4 ile %5 arasında olduğu bildirilmiştir ve son yıllarda %2 lik bir düşüş yaşanmıştır. Bununla birlikte, HBsAg prevelansı ülkenin çeşitli bölgelerinde önemli ölçüde farklılık gösterir. 1999-2009 yılları arasında yapılan 339 çalışmanın derlemesinin verilerine göre HBsAg prevelansı Ege ve Marmara bölgesinde %3,47, Orta Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz bölgesinde %4.86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde %6.72 olarak belirtildi. Yapılan çalışmalarda Türkiye' de en yaygın HBV genotipinin D tipi olduğu görüldü(17).

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği' nin 2009-2010 yıllarında 5553 gönüllüyü evlerinde ziyaret ederek yaptığı epidemiyolojik prevelans çalışmasında Türkiye' de erişkin toplumda HBsAg pozitifliğinin %4 olduğu saptandı. Bu çalışmada anti HBs pozitifliği %31,9 olarak saptandı. 2009 yılında 18 yaş üstü grupta universal aşılanmanın olmadığı ve anti HBs pozitifliğinin geçirilmiş hepatit B anlamına geleceği düşünüldüğünde nüfusun 1/3' ünün HBV ile karşılaştığı anlaşılır. İzole anti HBc pozitifliğinin de çoğunlukla geçirilmiş hepatit B' ye delalet ettiği bilinir(18).

2.3.3. Hepatit B Virüsü Bulaş Yolları

HBV enfeksiyonu, enfekte olmuş insanlardan bulaşmanın önlenmesi ve maruz kalmamış insanlarda bağışıklığın uyarılmasıyla önlenbilir(8). Tek önemli bulaş kaynağı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bu virüsün dört ana bulaşma şekli vardır. Bunlar; enfekte kan veya vücut salgılarıyla perkütan temas, cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastır (horizontal)(3).

Perkütan (parenteral) Bulaş

HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas ile olur. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir. Sağlık personeli, sürekli transfüzyon alan veya hemodiyalize giren hastalar, uyuşturucu bağımlıları riskli gruba girer(19).

Kan ve kan ürünlerinde ELISA gibi duyarlı testlerle HBsAg taranması ve kan ihtiyacının karşılanmasında profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılmaya başlanmasından sonra transfüzyon aracılığıyla HBV'nin bulaşması çok azaldığı görülür(19).

Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vaginal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilir. HBeAg pozitif kişilerin serumlarında ml'de 10^8 - 10^{10} viryon, anti-HBe pozitif kişilerin serumlarında ise ml'de 10^1 - 10^7 viryon bulunduğu saptanmıştır. Doğrudan kandan oluşan eksudalar, plevra ve periton sıvıları gibi vücut sıvılarındaki viryon yoğunluğu serumdaki ile benzer düzeydedir. Semen ve tükürükteki viryon yükü aynı bireyin serumundakine göre 10^3 kez daha azdır. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar(19).

Cinsel Yolla Bulaş

Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza bütünlüğü bozularsa kolaylıkla bulaşma gerçekleşir. Homoseksüeller arası cinsel temas en riskli yoldur. Akut veya kronik hastaların eşleri, birden fazla

heteroseksüel partneri olanlar, hayat kadınları, homoseksüeller bu yolla bulaşmada riskli grubu oluştururlar. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir ve yeni HBV olgularının %39'undan heteroseksüel, %24'ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur. HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılınması, çok eşlilik söz konusu ise kondom kullanımı gibi uygulamalar önerilir(20).

Perinatal-Vertikal Bulaş

Anneden bebeğe bulaş yoluyla olur. Birinci ve ikinci trimesterde annede hepatit B virüsünün bulunması nadiren yenidoğanda da hepatit B enfeksiyonuna yol açar. Bulaş sıklıkla üçüncü trimesterde intrapartum veya postpartum dönemde gerçekleşir(7). HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HBsAg ve HBeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk düşük olup bu oran %5-20'dir(21). Anneden bebeğe bulaş en sık doğumda meydana gelir. Bu da bulaşın esasen intrauterin dönemde değil perinatal dönemde olduğunu gösterir(7).

Horizontal Bulaş

Enfekte kişilerle cinsel olmayan yakın temas ile meydana gelen bulaş şekli olup daha çok aile içi bireyler arasında görülen bulaş şeklidir. Horizontal bulaşın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sağlam olmayan deri veya mukozaya enfekte kan veya tükürüğün temasının en muhtemel bulaş yolu olduğu düşünülür(22).

Kötü hijyen, düşük sosyoekonomik durum ve mental retardasyon horizontal bulaş için risk faktörüdür(22).

Hepatit B, çoğunlukla yüksek endemik bölgelerde perinatal veya çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşırken; düşük endemik bölgelerde, adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı yoluyla bulaşır. Ülkemizin de yer aldığı orta endemik bölgelerde ise her iki endemik bölgenin bulaşma özelliklerini gösterir. Ayrıca bu grupta güvenli olmayan sağlık ilişkili enjeksiyon uygulamaları da önemli bir bulaş yoludur.

Sağlık çalışanları (özellikle hemodiyaliz, onkoloji, edinilmiş immün yetmezlik sendromu ünitelerinde çalışanlar, kan ve vücut sıvıları ile temas eden laboratuvar

çalışanları, cerrahlar), bakımevlerinde kalanlar ve bu kişilere bakanlar, bunların aileleri, sık kan trasfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar, intravenöz ilaç kullananlar, erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlar, HIV pozitif olgular ve HCV ile enfekte kişiler, kronik hepatit B (KHB) olguları ile ev içi teması olanlar, yüksek endemik bölgede doğanlar, kronik böbrek yetmezlikli olgular, periton diyalizi yapılanlar HBV enfeksiyonu için yüksek risk taşırlar(21).

1981 yılından itibaren HBV enfeksiyonuna karşı güvenli ve etkili aşı mevcuttur(8). 2015 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerinde göre 3 doz hepatit aşısı yapılan infantlar %84' e ulaşmıştır(23)

2.4. Hepatit B Virüsü

2.4.1.Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

Viral hepatit ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda tanımlandı. Tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görüldü. Bu salgınların çoğunun muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu sanılmakla birlikte HBV' nin epidemik bulaşı kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlemlendi.

Virchow, sarılıklı hastaların otopsilerinde duodenumda ödem ve koledokta mukuslu bir birikim görmüştü ve O' na göre karaciğer safrasının barsağa ulaşmasını bu mukus tıkaç önlüyordu(24). Virchow tarafından 1865' te önerilen "kataral nezlevi ikter" tanımı uzun yıllar boyunca kabul gördü(25). Kan ve kan ürünlerinin doğrudan aşılması ile belgelenen ilk hepatit formu 1883 yılında Lurman tarafından Bremen' de bir çiçek hastalığı aşılama kampanyası sırasında tanımlandı. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immun proflaksisi amacıyla plazma verilen kişiler ile insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askeri personelde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı cinsel yolla bulaşan hastalıklar, tüberküloz ve diyabet kliniklerinde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlandı. İkinci Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde enfeksiyöz sarılık ciddi sorunlara neden oldu(26).

1923' de Blumberg tarafından yapılan bir literatür çalışmasında 1812' den 1886 ya kadar 11 salgın, 1886' dan 1920 ye kadar 51 salgın ve 1920' den 1922' ye kadar 200' den fazla salgın olduğu belirtildi(25).

İlk kez Mr. Donalt 1908' de bu sarılığın bakterilerden daha küçük viral bir etkenle oluştuğunu düşündü. O yıllarda frengi tedavisine yeni giren arsenikli ilaçların enjeksiyonları sonucu görülen sarılık vakaları için de arseniğin karaciğere toksik etkisine bağlanarak "Postarsenik Sarılık" terimi kullanıldı(24).

1939' da Iversen ve Rohalm' in karaciğerden iğne ile biyopsi materyeli alınma metodunu tarif etmeleri yeni bir devrin başlamasına vesile oldu. Böylece yaşayan hastada hepatik değişiklikleri tetkik ve takip mümkün oldu(24).

Hastalığın deney hayvanlarına nakli ve etkenin gösterilme çabaları başarısızlıkla sonuçlandı. Daha sonra duodenal sıvı, kan ve dışkı örnekleri ile gönüllü insanlara hastalığı bulaştırma çalışmaları, iki ayrı tip etkenle aynı hastalığın ortaya çıktığını gösterdi. Mac Callum, Neete ve Krugman ile uzun kuluçka süreli veya B tipi diye iki ayrı ve farklı etkenin tanınmasına yol açtı(24).

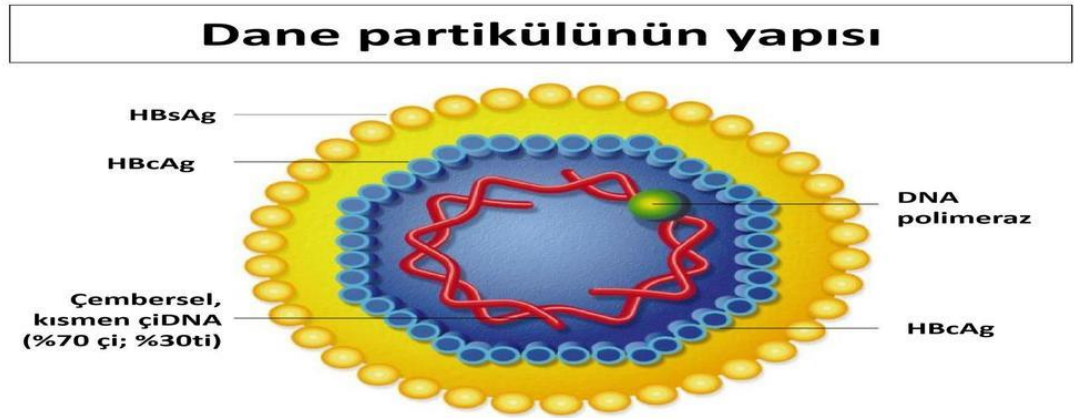
National Institutes of Health (NIH)' da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları 1964 yılında Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni HBsAg" olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni (Au)" adını vermişlerdi. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardı. Bunlardan infeksiyöz özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanır(27).

HBV' den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunuldu. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılardan kullanılmaya başlandı.

2.4.2. Hepatit B Viüsünün Genom Yapısı

HBV, Hepadnaviridea ailesinden ve ortohepadnavirüs genusundan olup zarflı, kısmen çift sarmallı, 42 nanometre çaplı, uzunluğu sadece 3200 nükleotid olan bir genom taşıyan en küçük insan DNA virüsüdür. Bu ailede HBV' den başka Kuzey Amerika dağ sıçanı, yer sincabı ve Pekin ördeğinde hepatit yapan üç benzer virüs daha vardır. Bu ailedeki virüslerin genomlarında DNA vardır ve replikasyonu hepatositler

içinde olur. Bu nedenle Hepadnaviridea adı verilmiştir(24). HBV hepatositleri enfekte eder ve klinik olarak hepatit oluşturur(28). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, yaklaşık 42 nm çapında, küresel, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan infektif olmayan küresel ve tübüler yapılar görülebilir. İnfektif ve infektif olmayan partiküller HBsAg yüzey antijenine sahip olup immünojenik özelliktedir. Bu partiküllere karşı antikorlar sentezlenmektedir. Aşı üretiminde infektif olmayan HBsAg içeren partiküller kullanılır(28). Şekil 2.1' de Dane partikülünün yapısı gösterildi.



Şekil 2.2. Dane partikülünün yapısı.

HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBcAg: hepatit B virüsü çekirdek antijeni.

Konak hücrelerinden kazanılan lipid zarf üzerinde üç çeşit yüzey antijeni (HBsAg) bulunur. Bu antijenler büyük (L), orta (M), ve küçük (S) yüzey antijenleridir. Virüsün ikozahedral simetrik 27 nm çapında kapsidi olup çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimi içerir(29). Kısmen çift sarmallı dairesel DNA; S (yüzey), C (çekirdek), P (polimeraz) ve X genlerini kodlayan nükleik asit dizisine (Open Reading Frame) sahiptir.

S gen bölgesi; pre-S1, pre-S2 ve HBsAg proteinlerini kodlar.

C gen bölgesi; HBcAg' yi kodlarken pre-C bölgesi enfektiviteyi gösteren HBeAg'yi kodlar.

P gen bölgesi revers transkriptaz ve RNAase aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini kodlar

X gen bölgesi; küçük ve düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar. X proteini cccDNA transkripsiyonu için gereklidir(29).

Viral revers transkriptaz enziminin yüksek hata oranına sahip olmasından dolayı HBV genomu hızlı bir şekilde evrim geçirir. Bu benzersiz replikasyon stratejisi, HBV genomunda gözlenen nokta mutasyon, delesyon ve insersiyonların çoğunluğunu oluşturur. HBV' nin bu evrimi çeşitli genotiplerin, subgenotiplerin, mutantların ve rekombinantların varlığına sebep olmuştur(28).

HBV genomik sekanslarının diverjans analizi, 10 HBV genotipinin (A- J) ve birkaç alt tipin tanımlanmasına sağlamıştır(28). Türkiye' de görülen en yaygın genotip ise D tipidir(17).

2.4.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu:

Enfeksiyöz virionlar, iç ikozahedral çekirdeklerinde, yaklaşık 3.2 kb uzunluğunda gevşek sirküler (RC-DNA), kısmen çift sarmallı, dairesel fakat kovalent olarak kapalı olmayan bir DNA genomu içerir.

Virion, hepatosite yapıştıktan sonra endositoz ile hücreye taşınır. Burada mantodan ayrılır. Nükleokapsid çekirdeğe taşındıktan sonra gevşek sirküler DNA (rc DNA); cccDNA (tam kapalı sirküler DNA)' ya dönüşür. RNA polimeraz II ile cccDNA'nın transkripsiyonu, diğer transkriptlerin yanı sıra pgRNA (pregenomik RNA) üretir. pgRNA, P proteini ile birlikte kapsülendir ve nükleokapsidin içine ters kopyalanır. cccDNA 24.saatte oluşur ve HBV replikasyonunun başlaması için gerekli cccDNA pregenomik RNA (pgRNA) ve mRNA transkripsiyonu için model görevi görür. cccDNA tarafından transkribe edilen pgRNA sitoplazmaya geçer ve burada kor proteini ve revers transkriptaz için model görevi görür. Revers transkriptaz pgRNA'yı yeni bir sirküler DNA molekülüne çevirir. Enfeksiyonun erken döneminde yeni sentez edilmiş genom cccDNA havuzuna ve yapım için sitoplazmadan nükleusa geri döner.

HBV proteinlerinin translasyonunda dört viral mRNA transkribi rol alır. En uzun olan (3.5 kb); pgRNA için bir model gibi hareket eder ve pre C (HBeAg), C

(HBcAg) ve polimeraz proteinlerinin translasyonuna da yol açar. 2.4 kb uzunluğundaki mRNA transkribi pre S1, pre S2 ve S proteinlerini içerir ve tümü HBsAg olarak bilinir. Üçüncü transkrib (2.1 kb); polimeraz, helikaz, RNAz ve revers transkriptaz enzimlerini barındırır. Son mRNA transkribi (0.7 kb) transaktivasyon ve transkripsiyon için X proteinini kodlar(30).

2.4.4. Hepatit B Virüsü Genotipleri

Revers transkriptaz enziminin düzeltme yeteneğinin olmaması viral genomun sık mutasyonlarına neden olur. Virüs, hepatosit ve immün yanıt veya antiviral tedavi arasındaki etkileşimin immün yanıtta veya antiviral tedaviden kaçma kapasitesine sahip HBV mutantlarının ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülür(10).

Moleküler düzeyde incelenen HBV genomlarına bakıldığında A-J arasında değişen 10 farklı genotip tanımlanmıştır(14).

Genotip A, Kuzey Avrupa ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de baskın olan genotiptir. Genotip B ve C, Doğu Asya ve Uzak Doğu'daki popülasyonlarla sınırlıdır, ancak göç kalıplarındaki değişiklikler, Asya'daki HBV taşıyıcılarının bu genotiplerle birlikte ABD'ye taşınmasına neden olmuştur. Genotip D dünya çapında bulunur, ancak özellikle Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu ve Güney Asya'da yaygındır. Genotip E Sahra altı Afrika'da yaygın iken Orta Amerika' da genotip F hakimdir. ABD ve Fransa'da G genotipi vakaları bildirilmiştir. Genotip H Meksika'da tanımlanmıştır. Genotip I ve J en son keşfedilen iki yeni genotip olup sırasıyla Vietnam ve Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda tanımlanmıştır(14). Ülkemizde ise genotip D yaygındır(31).

HBeAg serokonversiyonunun HBV genotip B'li hastalarda genotip C'li hastalardan daha erken gerçekleştiği görülmektedir ve interferon(IFN) ile tedaviye cevap genotip A ve B'de genotip C ve D'ye göre daha iyidir. Viral genotip HCC gelişme sıklığı üzerine de etkili olabilir.



Şekil 2.3. Hepatit B virüsü genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı(29).

2.4.5. Hepatit B Virüsünün Mutasyonları:

HBsAg: HbsAg proteinlerinin "a" antijenik belirleyicilerindeki değişiklikler, genellikle 145 konumundaki arginin yerine bir glisinin gelmesi ile yapılan değişikliklerle üretilir.

Precore, Bazal Core Promoter, ve Core Geni: Bu bölgedeki mutasyonlar HBeAg üretimini etkileyebilir. Bir precore mutasyonu HBeAg sentezini durduran bir stop kodununun araya sokulmasıyla sonuçlanır. Bazal çekirdek promotöründeki mutasyonlar, pregenomik RNA seviyelerini korurken, HBeAg sentezini yaklaşık% 70 azaltır. HBeAg antijeninin immün tolerize edici etkilerinin kaybına atfedilen ciddi hepatit vakalarında her iki mutasyon türü de gözlenmiştir. Core promotör mutasyonlarının varlığı, artmış HCC riski ile ilişkilendirilmiştir ve HBV genotip C ile enfekte olmuş hastalarda daha yüksek bir prevalans bulunmuştur. Her iki mutant HBV formunun(core ve precore) HBeAg negatif hastalarda daha sık meydana geldiği gözlenmiştir. Core gen mutasyonlarının HB'nin T lenfositler tarafından tanınmasını engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle mutasyonlar HBV'nin immün yanıttan kaçışına katkıda bulunur ve muhtemelen IFN' ye yanıtı etkiler(14).

Revers transkriptazın bir okuma düzeltme fonksiyonu bulunmadığından, nükleotid yerleşiminde hatalar meydana gelir. Bu nedenle HBV diğer DNA virüslerine göre daha sık mutasyona uğrarlar. Bu mutasyonlar; virülansın artmasına, antiviral tedavide direnç ve immün yanıtta önemli değişikliklere sebep olur. Mutasyonlar HBV patogenezi ile ilişkili olarak veya antiviral tedavi sırasında meydana gelebilir. Virüste meydana gelen genetik değişiklikler tanıda zorluğa ve aşı geliştirmede başarısızlığa sebep olabilmesinin yanısıra klinik seyir, tedavi ve korunma açısından da önemli sorunlar oluşturabilir(32).

2.5. Hepatit B Virüsü Serolojisi

HBV ile enfeksiyon, hepatit B antijenlerinin ve antikorlarının serum seviyelerinde karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Bu belirteçler farklı klinik durumları tanımlamak için kullanılırlar.

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HBV enfeksiyonunun serolojik özelliğidir. Bir enzim immünoassay (EIA) kullanılarak tespit edilir.

HBsAg serumda hepatik semptomların başlamasından ya da akut maruziyetten 1-10 hafta sonra serum ALT seviyesinin yükselmesinden önce tespit edilir. Yanlış pozitif sonuçlar özellikle gebelik esnasında nadiren oluşur. Yanlış negatif sonuçlar yüzey antijenindeki mutantlar ile oluşabilir ve bunlar daha erken HBV enfeksiyonunda görülür.

Kantitatif HBsAg tetkikleri on yıldan uzun zamandır Avrupa'da çalışılır. Tedavi sırasında kantitatif HBsAg'deki düşüşlerin, kronik HBV için tedaviye yanıtı öngördüğü bulunmuştur ve düşük HBsAg seviyeleri, viral supresyonu sürdürmek için uzun süreli tedavi gerektirmeyen HBeAg negatif KHB olan hastaları tanımlayabilir(13).

Anti HBs: HBsAg' nin kaybolmasını hepatit B yüzey antikorunun ortaya çıkması izler (Anti HBs). Hastaların çoğunda varlığını yaşam boyu sürdürür ve uzun süreli bağışıklık kazanılmasını sağlar(33). İyileşme döneminde ortaya çıkar. Akut hepatit geçirildikten sonra %10-15 olguda pozitifleşmeyebilir. Anti HBs pozitifliği virüsü doğal yolla almakla veya aşılanma ile pozitifleşir(34).

HBcAg ve Anti HBc: Hepatit B çekirdek antijeni serumda tespit edilemez ancak buna karşı antikor oluşabilir(35).

Akut enfeksiyon sırasında anti HBc baskın olarak IgM sınıfındadır. Anti HBc IgM akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir ve pencere periyodu boyunca tek belirteç olabilir. Tipik olarak pozitifliği 4-12 ay sürer. Akut enfeksiyon iyileştikçe anti HBc IgM titreleri düşerken Anti HBc IgG titreleri artar. Anti-HBc IgM, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda düşük titrelerde kalabilir ve bu titreler KHB'nin alevlenmesi sırasında artabilir(35).

Anti HBc IgG, HBV enfeksiyonu sonrası iyileşen kişilerde Anti HBs ile birlikte ve kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg ile birlikte görülür. Akut hepatit B iyileşmesinden yıllar sonra Anti HBs seviyesi tespit edilemeyen titrelere düştüğü zaman veya uzun süre devam eden kronik hepatit B enfeksiyonunda HBsAg tespit edilemeyen titrelere düştüğü zaman izole olarak Anti HBc bulunabilir(35).

HBV enfeksiyonu için riskli kişilerde veya endemik ülkelerden olanlarda izole Anti HBc varlığı en sık occult HBV enfeksiyonunun göstergesidir. İzole anti-HBc'li kişiler, immünsupresif tedavi aldığı anda HBV reaktivasyonu yaşayabilirler(35).

HBeAg ve Anti HBe: Hepatit B e antijeni, precore proteininden işlenen salgi proteinidir. HBV replikasyonunun ve bulaşıcılığının bir göstergesidir. HBeAg' nin varlığı genellikle yüksek HBV DNA seviyeleri ile ilişkilidir. Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBeAg, HBsAg' nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra görülür. HBV enfeksiyonundan iyileşen kişilerde, HBeAg'den hepatit B e antikoruna (anti-HBe) serokonversiyon, HBsAg'den anti HBs serokonversiyonundan önce gelir(35).

Anti-HBe pozitifliği, akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra yıllarca sürebilir. Kronik enfeksiyonu olan kişilerde, HBeAg on yıllarca sürebilir. HBeAg'dan anti-HBe'ye serokonversiyon genellikle serum HBV DNA seviyelerinde ve karaciğer hastalığının remisyonunda belirgin bir azalma ile ilişkilidir, ancak anti-HBe'li bazı hastalarda yüksek serum HBV DNA seviyeleri ile ilişkili aktif karaciğer hastalığı görülmeye devam eder. Bu hastalar sıklıkla HBeAg üretimini önleyen veya azaltan precore veya core promotör HBV varyantlarına sahiptir(35).

HBV DNA: Serumdaki hepatit B virüs DNA, viremi ve bulaşıcılığın bir göstergesidir. Şu anda mevcut olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testler 20 IU/ml den daha düşük seviyeleri tespit edilebilirliği ile oldukça hassastır. Bu hassas analizler kullanılarak, HBV DNA, akut enfeksiyonda HBsAg' nin ortaya çıkmasından 2-3 hafta öncesine kadar tespit edilebilir(35).

Akut enfeksiyondan iyileşmeye serum HBV DNA'sındaki hızlı bir düşüş eşlik eder, ancak HBV DNA, HBsAg serokonversiyonundan sonra yıllar boyunca tespit edilebilir kalabilir. HBV DNA seviyeleri kronik HBV enfeksiyonu seyri boyunca dalgalı olabilir; bu nedenle tek bir sonuç bir bireyin HBV replikatif durumunu doğru şekilde yansıtmayabilir. Serumdaki HBV DNA seviyelerinin ölçülmesi kronik enfeksiyon fazını belirlemeye, tedavi kararlarını yönlendirmeye, tedaviye yanıt izlemeye ve klinik sonuçların riskini tahmin etmeye yardımcı olabilir.

2.6. Hepatit B Virüsünün İmmünopatogenezi

Konağın HBV ile enfeksiyonu sonrasında semptomatik ya da asemptomatik hepatit tablosu gelişir. HBV sitopatik değildir ve karaciğerde gelişen inflamasyonun immün aracılı olduğu bilinmektedir. Bu virüs yalnız insanları ve şempanzeleri enfekte eder. Yapılan araştırmalar HBV enfeksiyonunda virusun temizlenmesi ve karaciğer hasarından, virusa karşı gelişen özgül hücresel ve humoral immün yanıtların daha büyük oranda sorumlu olduğunu, aktif viral replikasyonun ise bu süreçleri indüklediğini göstermiştir. Her ne kadar HBV'ye spesifik sitotoksik CD8+ T lenfositler (CTL), virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesinden ve karaciğer hasarından esas sorumlu olsa da CTL'ler tam eradikasyon için yeterli olmaz ve HBV nonspesifik inflamatuvar hücreler olan T hücreler, doğal öldürücü (natural killer; NK) hücreler, doğal öldürücü T (natural killer T; NKT) hücreler, nötrofiller ve bu hücreler tarafından salgılanan çeşitli sitokinler de bu sürece katılır(36).

Akut enfeksiyonda ilk olarak doğal immün yanıt oluşur ve bunu takiben daha güçlü ve sağlam olan edinsel yanıt oluşur. Her ikisi de virüsün klirensine katkıda bulunur. NK hücreleri, NKT hücreleri ve T hücreleri tarafından salgılanan IFN gamanın aracılık ettiği sitopatik olmayan yol ile viral replikasyon baskılanarak, CTL yanıtının ortaya çıkmasından daha önce HBV enfeksiyonunun erken kontrolüne katkıda bulunur. CD4 + T hücreleri, nötralizan antikorların üretimini ve CTL

yanıtlarının uyarılmasını kolaylaştırırken; CD8 + T hücreleri, IFN gama gibi antiviral sitokinlerin üretimine katkıda bulunur ve aynı zamanda enfekte hepatositlerin ortadan kaldırmasını sağlayan sitotoksik aktivitelerin gerçekleşmesini sağlar ve böylece immünopatolojiyi indükler(36).

KHB enfeksiyonunda hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar çeşitli sebeplerle zayıftır. Baskılayıcı hücre popülasyonları ve moleküller (örneğin; NK hücreleri, granülositik myeloid derive baskılayıcı hücreler, Kupffer hücreleri, programlı hücre ölüm protein ligand 1 ve sitotoksik T lenfosit antijen 4) kilit bileşenlerdir ve HBV enfeksiyonunun kronikleşmesine katkıda bulunurlar(36).

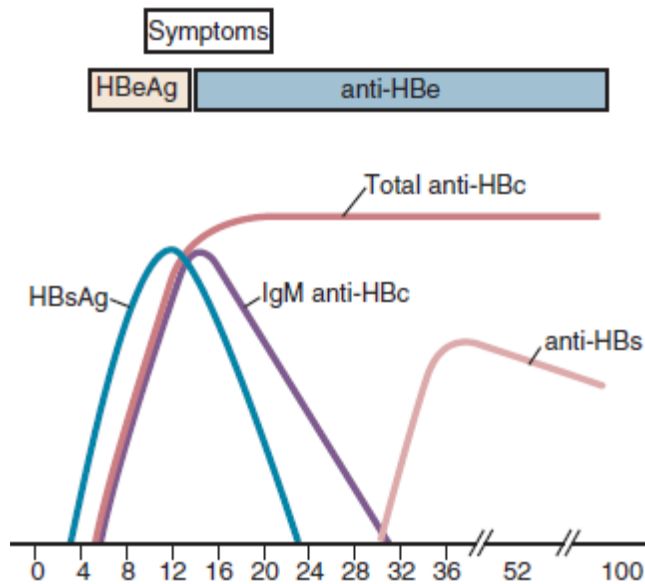
Kronikleşmeyi etkileyen faktörler HBV ile karşılaşma yaşı, virüs yükü, genotip ve konağın genetik yapısı gibi faktörlerdir(37). Yenidoğanlarda immün sistem yeterince gelişmediği için %90 oranında kronikleşme görülürken bu oran yetişkinlerde %5 civarındadır(37).

2.7. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Evreleri

Akut viral hepatitte enfeksiyonun klinik seyri; inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere ayrılır. Akut hepatit B' nin inkubasyon süresi birkaç hafta ile 6 ay arasında değişiklik gösterir. Akut HBV enfeksiyonunun spesifik bir klinik bulgusu yoktur(14). Pre-ikterik dönem yaklaşık üç ile on gün arasında sürer. Akut enfeksiyonlar hastaların %10-20'sinde bulantı, kusma, halsizlik, ateş, artrit, artralji, makülopapüler dökütüler ile ortaya çıkabilir. Bu klinik sonuçlar HBsAG-Anti HBs komplekslerinin damar duvarında ve sinoviyumda birikerek kompleman aktivasyonu ile oluşur(14). İkterik dönemde ise anikterik dönemde görülen nonspesifik şikayetlerde azalma ile birlikte sklerada ve tüm vücutta sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma görülür. Sarılık genellikle bir ile üç hafta sürer. Akut HBV seyrinde miyokardit, perikardit, aplastik anemi, pankreatit, plevral efüzyon, ensefalit nadiren saptanabilir. Fizik muayenede sarılık ve hassasiyetle birlikte hepatomegali (%10), splenomegali (%5) ve lenfadenopati (%5) saptanabilir(38). Konvelesan dönem, HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin pozitifleştiği dönemdir. Akut HBV enfeksiyonu yetişkinlerde genellikle 6 ay içinde kendiliğinden iyileşir ve oluşan anti-HBs antikorları kişiyi yeni enfeksiyonlardan korur. İyileşme kişinin immün sisteminin HBV'ye karşı gösterdiği

yanıtı bağılıdır. Klinik semptomlar genellikle 3 ay içinde kaybolur(14). Artmış ALT düzeyi ve HBsAg titreleri vakaların %80' inde birlikte ve düşer ve kaybolur. HBsAg 12 haftadan sonra kaybolur(14).

Akut HBV enfeksiyonu seyri sırasında nadiren de olsa fulminan hepatit de görülebilir.(%0,1-0,5). Bu durumda hepatic ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliğine sebep olabilmekte, mortalite oranı yükselir(%0,4-53). Fulminan hepatitte, HBV ile enfekte hepatositlerde immun aracılı ağır lizis görülür ve buna bağlı olarak da laboratuvarında AST, ALT, HBsAg ve HBV DNA düzeylerinde ani bir düşüş görülür hatta bazı hepatic koma dönemindeki hastalarda HBsAg negatif bile görülebilir(39). Şekil 2.4.' de akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergelerin zamanla değişimi gösterildi.



Şekil 2.4. Akut hepatit B' nin tipik seyri(39).

HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, anti-HBs: hepatit B yüzey antikoru, HBeAg: hepatit B e antijeni, anti-HBe: hepatit B e antikoru, anti-HBc: hepatit B çekirdek antikoru

Erişkinlerde görülen semptomatik olsun olmasın AHB enfeksiyonlarının büyük kısmında; virüsün kandan ve karaciğerden temizlendiğini, enfeksiyonun kendisini sınırladığını ve kalıcı bağışıklık yanıtın oluştuğunu görmekteyiz(38).Ancak yenidoğanların yaklaşık %95'i, 1-5 yaş arası çocukların %20-30'u ve yetişkinlerin

%5'inde enfeksiyon iyileşmemekte ve bu hastalarda kronik hepatit B enfeksiyonu gelişir. Bebekler ve çocuklarda kronik hepatit B çoğunlukla asemptomatik seyredir. Yetişkin hastalarda ise kabaca %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit görülür. Yetişkinlerde görülen akut hepatit B enfeksiyonunun %1'den daha az bir oranda fulminan hepatite ilerlediği görülür(8).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve HBV enfeksiyonu olan tüm hastaların kronik hepatiti yoktur. KHB tanısı, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasına dayanır. Bunun yanında HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla HBeAg ve HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır. KHB enfeksiyonu olan tüm hastalar düzenli olarak izlenmelidir çünkü HBV DNA ve ALT düzeyleri hastalığın seyri boyunca değişir. İlk tanı anında antiviral tedavi endikasyonu olmayan hasta takip sırasında antiviral tedavi için aday olabilir(10).

Siroz ve HCC' ye ilerleme riski konağın immün yanıtına göre değişkenlik gösterir. Tedavi edilmemiş hastalarda beş yıllık kümülatif siroz insidansı %8-20 iken siroz gelişen hastalarda 5 yıllık kümülatif dekompanseasyon riski %20' dir. Sirozlu hastalarda yıllık HCC gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir. KHB hastalarında HCC hala önemli bir sorun olmaya devam eder. Etkin tedaviye rağmen bu hastalarda HCC gelişebilir. HCC gelişimi için risk faktörleri; siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, Afrikalı olmak, alkol bağımlılığı, diğer hepatit virüsleri veya HIV ile koenfeksiyon, diyabet veya metabolik sendrom, aktif sigara içiciliği, aile öyküsü, HBV genotip C, yüksek HBV DNA ve HBsAg düzeyleridir(10). Tablo 2.2.' de kronik HBV enfeksiyonunda takip edilen serolojik belirteçler ve karaciğer hastalığını gösteren diğer tetkikler gösterildi.

Tablo 2.2. Kronik hepatit B enfeksiyonu belirteçleri(10):

Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların Doğal Öyküsü ve Değerlendirilmesi	
HBV Belirteçleri	Karaciğer Hastalığı
HBsAg HBeAg/Anti HBe HBV DNA	Biyokimyasal parametreler: ALT Fibrozis Belirteçleri: Noninvazif fibrozis belirteçleri(elastografi) veya seçilmiş vakalarda karaciğer biyopsisi

2.8. Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Fazları

KHB enfeksiyonu; HBeAg varlığı, HBV DNA düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı veya yokluğuna göre beş faza ayrılır.Yeni isimlendirme kronikliğin enfeksiyon ve hapatit olmak üzere iki ana özelliğine dayanır.

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu. Önceki terminolojide immün toleran olarak adlandırılan bu faz; HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve sürekli olarak kesim noktasına göre normal aralıkta ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis çok azdır ya da hiç yoktur. Bu faz perinatal olarak enfekte olmuş bireylerde daha sık ve daha uzundur ve en azından genç erişkinliğe kadar korunmuş HBV spesifik T hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. Spontan HBeAg kaybı oranı bu fazda çok düşüktür. Bu hastalar yüksek HBV DNA seviyeleri nedeniyle oldukça bulaşıcıdır.

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B. Bu faz HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve yüksek ALT değeri ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve hızlı ilerleyen fibrosiz vardır. İlk aşamadan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha sık ve daha hızlı bir şekilde ulaşılır. Bu fazın sonucu değişkendir. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu olabilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir. Diğer hastaya HBV'yi kontrol etmeyi ve HBeAg negatif faza ilerlemeyi yıllar boyunca bekleyebilir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu. Önceki terminolojide inaktif taşıyıcı olarak adlandırılan bu faz HBeAg antikoru (Anti-HBe) varlığı, saptanamayan veya düşük HBV DNA seviyesi ve kesim noktasına göre normal ALT değerleri ile karakterizedir. Bununla birlikte bu fazdaki bazı hastalar sürekli normal ALT değeri ile minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis eşliğinde 2.000 IU / ml (genellikle <20.000 IU / ml) HBV DNA seviyelerine sahip olabilir. Bu hastalar bu aşamada kalırlarsa siroz ve HCC' ye ilerleme riski düşüktür ancak HBeAg negatif hastalarda genellikle KHB' ye ilerleme gerçekleşir. HBsAg negatifliği veya serokonversiyonu spontan olarak yılda %1-3 arasında ortaya çıkabilir. Tipik olarak bu hastalar düşük düzeylerde HBsAg (<1,000 IU / ml)' ye sahiptir.

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit B. Bu faz; serumda HBeAg olmadan tespit edilebilir Anti-HBe, sürekli veya aralıklı yüksek olan HBV DNA düzeyi ve sürekli veya aralıklı yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz vardır. Bu faz düşük spontan remisyon oranları ile ilişkilidir.

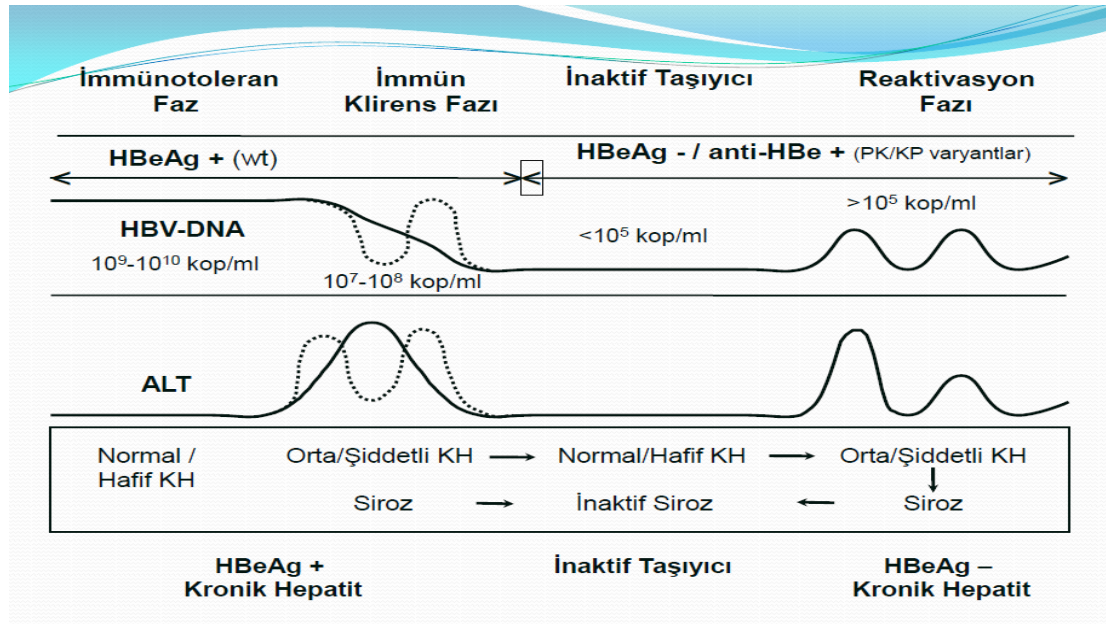
Faz 5: HBsAg' nin negatif olduğu, HBsAg' ye karşı saptanabilir antikoru olan veya olmayan, HBeAg' ye karşı antikoru (Anti HBe) pozitif olduğu fazdır. Bu faz Occult(gizli) HBV enfeksiyonu olarak da bilinir. Bu hastalar normal ALT değerine sahiptir ve genellikle serumda saptanamayan HBV DNA düzeyleri mevcuttur. Siroz başlamadan önceki HBsAg kaybı minimal siroz, dekompanse ve HCC riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, eğer HBsAg kaybından önce siroz geliştirse, hastalar HCC riski altında kalır, bu nedenle HCC sürveyansı devam etmelidir. Bu hastalarda immünsüpresyon reaktivasyona neden olabilir(10).

Tablo 2.3. ve Şekil 2.5.' de KHB enfeksiyonu seyrinde kullanılan serolojik ve biyokimyasal tetkiklerin klinik durum ile olan değişimleri gösterildi.

Tablo 2.3. Kronik hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri(10).

Markerlar	HBeAg pozitif		HbeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HbsAG	Yüksek	Yüksek-Orta	Düşük	Orta
HbeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ UI/ml	10^4-10^7 UI/ml	<2000 UI/ml	>2000 UI/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok/çok az	İlımlı/Ciddi	Yok	İlımlı/Ciddi
Eski Terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HbeAg pozitif	İnaktif Taşıyıcı	HbeAg negatif Kronik Hepatit

HbsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBeAg: hepatit B virüsü e antijeni, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi, ALT:alanin transaminaz



Şekil 2.5. Kronik hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri

2.9. Hepatit B Enfeksiyonunun Tanısı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısı çeşitli moleküler ve serolojik yöntemlerle konulabilir. Serolojik yöntemler HBV'ye ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması, enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. HBV enfeksiyonunda saptanan antijen ve antikorlar enfeksiyonun evresini tespit etmemizi sağlar. Ayrıca bu antikora göre hastalar kronik süreçte takip edilmekte ve klinisyenin antiviral tedaviye başlama seçimine yardımcı olur(32)

Akut hepatit B' de, serumda ilk pozitifleşen serolojik gösterge HBsAg'dir. Maruziyetten 1-10 hafta sonra, semptomların başlangıcından 3-5 hafta önce HBsAg pozitifleşir. HBsAg 4-6 ay içinde kaybolur ve ardından enfeksiyondan 8 ay kadar sonra anti-HBs pozitifliği gerçekleşir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre serumda saptanması kronik HBV enfeksiyonunu gösterir(19).

Anti-HBs nötralizan bir antikor olup HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı gösterir. Akut enfeksiyonun iyileşmesi veya başarılı bir aşılama sonrası pozitifleşebilir. İzole anti-HBs pozitifliği aşılama gösterir, aşılama sonrası saptanan 10 IU/mL'nin üzerindeki anti-HBs düzeyler koruyucudur(19).

HBcAg hücre içi antijendir ve serumda serolojik yöntemlerle saptanamaz. Anti-HBc HBV enfeksiyonunda serumda tespit edilebilir. Özellikle IgM yapısındaki anti-HBc antikorları akut enfeksiyon boyunca (enfeksiyondan sonra 9. haftadan 21. haftaya kadar) serumda saptanabilir. Pencere döneminde pozitif saptanan tek gösterge anti-HBc IgM'dir. Akut enfeksiyondan sonra 2 yıl pozitif kalabilir, aktivasyonlarda da pozitifleşebilir(39). Anti HBc IgM' den sonra anti HBc IgG pozitifleşir, nekehat dönemde tepe düzeyine ulaşır ve hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır(19).

HBeAg, yüksek viral replikasyonu ve enfektiviteyi gösterir. Akut enfeksiyonda HBsAg'yi takiben pozitifleşir ve genelde HBsAg'den önce kaybolur. Kronik enfeksiyonda tedaviyle HBeAg serokonversiyonu hedeflenmektedir. HBeAg'ye karşı antikorlar erken nekehat döneminde, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar(19).

Serolojik göstergeler, okült (gizli) HBV enfeksiyonu veya mutant virüs enfeksiyonlarında yetersiz kalabilmektedir, bu durumlarda HBV-DNA

araştırılmalıdır. Moleküler yöntemlerle HBV-DNA'nın saptanması ve kantifikasyonu; replikasyonun gösterilmesinde, mutant suşların tespitinde, hastalığın prognozunu, siroz ve HCC'ye ilerleme riskini tespit etmede, antiviral tedavi başlanmasında, tedavinin izleminde ve antiviral ajanlara karşı direnç tespitinde önemlidir(40). Tablo 2.4.' de HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik ve virolojik sonuçlar ile ilgili olduğu klinik durum belirtilmiştir.

Tablo 2. 4. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun evrelerindeki serolojik ve virolojik sonuçlar(10).

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	HBV-DNA(iÜ/ml)
Akut Hepatit B enfeksiyonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	N/P
Akut Hepatit B enfeksiyonu pencere dönemi	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	N/P
Geçirilmiş enfeksiyon ve Bağışıklık	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Negatif	<2000
HBeAg pozitif KHB	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	>2000
HBeAg negatif KHB	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	N/P	Negatif	>2000
izole anti-HBc pozitifliği	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif	N/P (Occult Hepatit)
Aşı bağışıklığı	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif

HbsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni, HBeAg: hepatit B virüsü e antijeni, anti-HBc IgG/M: hepatit B çekirdek antikoru immünglobulin G/M, anti-HBe: hepatit B e antikoru, HBV DNA: hepatit B virüsü deoksiribonükleik asidi

2.10. Karaciğer Biyopsisi ve Fibrozisin Değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi genellikle inflamasyon veya hepatobilier bozukluğun varlığı ile karakterize kronik karaciğer hastalığının bir göstergesidir. Karaciğer fibrozisini değerlendirmede biyopsi altın standarttır. Perkutan, transjuguler, laparoskopik, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliğinde ince iğne aspirasyonu gibi yöntemler vardır. Rutinde perkutan teknik daha sık kullanılır(41).

Karaciğer biyopsisi her ne kadar altın standart yöntem olsa da çeşitli komplikasyonlarının olması, örnekleme hatası ve değerlendirme farklılıkları gibi sınırlamaları da vardır. Karaciğerin zengin bir damar yatağı olmasına karşın biyopsi sonrası komplikasyon gelişimi nadirdir ve bunların %60' ı işlem sonrası ilk iki saatte, %96' sı işlem sonrası 24 saat içinde gerçekleşir. Biyopsi sonrası ağrı, hipotansiyon gibi komplikasyonlarla hospitalizasyon oranı %1-3' dür. Çok nadir olmasına rağmen, klinik olarak anlamlı intraperitoneal kanama, perkütan karaciğer biyopsisinin en ciddi kanama komplikasyonudur. Perkutan biyopsinin diğer nadir komplikasyonları; biliyer asit, safra plöriti, safra peritoniti, pnömotoraks, hemotoraks, subkutan amfizem, pnömoperiton, subfrenik abse, karsinoid krizdir. Mortalite 10.000' de 1' dir. Mortalite oranı, malign hastaların biyopsisinde en yüksektir(41).

Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkin karaciğerinin 1/25.000 ile 1/50.000'ini oluşturduğu için, karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini doğru bir şekilde yansıtamayabilir(42). Alınan biyopsi materyalinin 1.5 cm uzunluğunda ve 1.2-2 mm kalınlığında en az 6-8 adet portal alan içeren doku örneğinin yeterli olacağı literatürde belirtilmiştir(43). Yine aynı biyopsi materyalinin farklı hatta aynı patolog tarafından farklı zamanlarda değerlendirildiği çalışmalarda bile uyum oranında farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca karaciğer biyopsisi tedavinin etkinliğini izlemek için pratik bir yöntem değildir. Bununla birlikte maliyet açısından da dezavantajları bulunur. Bu yüzden karaciğer fibrozisi tanı ve takibinde görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal parametreler veya her ikisinin bir arada kullanımı gibi noninvaziv yöntemlere yönelim gün geçtikçe artar(44).

Kronik karaciğer hastalığı için histolojik skorlama sistemleri, hastalığın ilerlemesini karakterize etmek ve tahmin etmek, prognozu belirlemek, tedavi

stratejilerini yönlendirmek ve klinik çalışmalarda standartlar sağlamak için kullanılır. Histopatolojik olarak KHB, hücre infiltrasyonu, rejenerasyon, atrofi, hepatosit ölümü ve fibrozisin kombinasyonudur. KHB’ de görülen temel histopatolojik değişiklikler; portal inflamasyon, interface hepatit, lobüler hepatit, konfluent nekroz ve fibrozisdir. KHB enfeksiyonunda, hepatositlerin sitoplazmasında ortaya çıkan buzlu cam görünümü en önemli histopatolojik belirteçtir. HBsAg’ nin hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalması ile ortaya çıkar(45).

Hepatit B tanısında, patolojik olarak fibrozis ve aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Bunlar; Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi, Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir. En sık kullanılan Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir (Tablo 2). Bu skorlamada, derece ile virusun neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. Evre ile ise fibrozisin düzeyi saptanır(45).

İSHAK skoru 6 fibrozis derecesi içeren Knodell skorunun modifikasyonudur. Sadece dört aşamalı standart Knodell skorlaması ile karşılaştırıldığında fibrozisteki daha küçük değişikliklerin gösterilmesini sağlar. Tablo 2.5. ve tablo 2.6.’ da HAİ ve fibröz skorlama sistemleri gösterilmiştir.

Tablo 2.5. ISHAK skorlama sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi(45).

Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibroz genişleme ± septa	1
Çoğu portal alanda fibroz genişleme ± septa	2
Porto-portal köprüleşen fibrozis	3
Porto-santral köprüleşen fibrozis	4
İnkomplet siroz	5
Siroz	6

Tablo 2.6. ISHAK skorlama sistemi histolojik aktivite indeksi(HAI)(45)

A. Periportal veya periseptal Interface Hepatit (Piecernal Nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
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
D. Portal inflamasyon	
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, tümü portal alanlar	4

2.11. HBV Enfeksiyonu ile İlişkili Böbrek Hastalığı

HBV ile enfeksiyon çeşitli böbrek hastalıkları ile ilişkilendirilebilir. HBV enfeksiyonundan kaynaklanan en yaygın üç renal hastalık tipi; membranöz nefropati, membranoproliferatif glomeruloneftit ve poliarteritis nodosa (PAN)' dır. Ek olarak HBV enfeksiyonu, mezangial proliferatif glomerülonefrit, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi, kresentik glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişiklik hastalığı ve amiloidoz ile ilişkileri araştırılmıştır(46).

HBV enfeksiyonu ile ilişkili böbrek hastalığı en sık endemik bölgelerde ortaya çıkar. HBV ile ilişkili böbrek hastalığı olan hastaların HBsAg, Anti HBc ve membranöz nefropatisi olanlarda HBeAg' si pozitifdir. Her ne kadar HBV ile ilişkili böbrek hastalığı olan bazı hastalarda aktif hepatit öyküsü olsa da, hastaların büyük bir kısmı serum aminotransferazlarda sadece hafif-orta derecede yükselmelere sahiptir. HBV enfeksiyonunun patojenik rolü renal lezyonlardaki hepatit B antijen-antikor komplekslerinin ve membranöz nefropatideki HBeAg birikimlerinin immünflorosan mikroskopi ile görülmesiyle belgelenmiştir(46).

Glomerüler hastalıklar çocuklarda erişkinlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Mebranöz nefropati en sık görülen glomerulonefrit tipidir ve özellikle erkek çocuklarda sıktır.

2.12. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu Tedavi Takibinde Böbrek Hasarı

Nükleoz(t)id analoglarının (NA) KHB tedavisinde oral antiviral etkisi, minimal yan etkilerle iyi tolere edilir. Ancak NA' ların uzun süreli kullanımı, kas hastalıkları, kemik hastalıkları, nöropatiler ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ekstrahepatik etkilere sebep olur. Bu nedenle, NA' larını kullanırken önemli bir husus, böbrek yetmezliği derecesine göre doz ayarlaması yapmaktır. Bir nükleotid analogu olan adefovir, glomerul filtrasyonun ardından renal tübülde eksrete edilerek idrar ile atılır. Organik anyon taşıyıcı (OAT) 1, bir renal tübül hücreye alım mekanizmasıdır. Ek olarak, çok ilaca dirençli protein (MRP) 4 ve 2, bu ilaçların bir renal tübül hücresinden bir toplama kanalına boşalmasına katılır. Renal tübül hücresi tarafından alınan ilacın mitokondriyal bozukluğa sebep olduğu ve bunun sonucunda renal hasarın

oluştugu düşünölmektedir. KHB tedavisi sırasında sık görölen renal fonksiyonel bozukluk, genel prognozu etkileyen advers etkilerin gelişimini etkileyebilir(47).

Proksimal tüböl hücresinin mitokondriyal bozukluğuna adefovirin neden olduğu düşünölmüştür. Fanconi sendromu, proksimal tübölün genel fonksiyonel bozuklukları ile ilişkili çeşitli sendromları temsil eder. Bu sendrom amino asit, glukoz, ürik asit ve bikarbonat asit seviyelerinde bir artış ile görülür ve fosforun emilimi bozulur(48).

Nefropati açısından adefovire göre daha üstün olan TDF öncelikle bir anti HIV ilacı olarak geliştirilmiştir. Tenofovir alafenamid (TAF), daha az renal ve kemik toksisitesine sahip oral olarak kullanılan bir tenofovir ön ilacıdır. TAF, aktif metaboliti, TDF'den daha verimli ve daha düşük dozlarda hücrelere hedeflemek için formüle edilir, böylece tenofovire sistemik maruziyeti azaltır. Kronik hepatit B hastalarında TAF, düşük kemik ve renal toksisite ile TDF kadar etkili görünmektedir. TAF böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmediği için potansiyel avantajlara sahiptir ve daha iyi güvenlik profili nedeniyle izleme daha az sıklıkla yapılabilir.

2.13. Kronik Hepatit B Tedavisi:

KHB'de tedavinin amacı viral replikasyonu baskılamak, HBeAg serokonversiyonu sağlamak, serum karaciğer enzimlerini normalleştirmek ve histolojiyi iyileştirmek veya stabilize etmektir(11). Hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği, HSK gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmak temel hedeftir(31). KHB infekte hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın persistansı nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir. Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenезin surmesine ve HSK gelişimine yol açabilmektedir(31). Kronik HBV için tedavi stratejileri tipik olarak pegile interferon (PegIFN) veya nükleozid/nükleotid analoglarını içerir. Kronik hepatit B için onaylanmış yedi tedavi ajanı bulunmaktadır. Bunlar: interferon- α (IFN- α), pegile edilmiş IFN alfa-2a (PEG-IFN), lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovirdir(11). Bu ilaçlardan tenofovir, adefovir nükleotid analogu iken lamivudin, telbivudin ve entekavir ise nükleozid analogudur.

HBeAg pozitif ve negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda tedaviye başlama endikasyonu aynıdır ve 3 kritere dayanmaktadır.

- 1)Serum HBV DNA düzeyi
- 2)Serum ALT düzeyi
- 3)Karaciğer hastalığının şiddeti(49).

2.13.1. Siroz Olan Hastalarda Tedavi:

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA' sı olan, HBsAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan fibröz ölçüm yöntemleri ile koyulabilir. Dekompanse siroz tanısı olan hastalar acilen tedavi edilmelidir ve bu hastalarda karaciğer biyopsisi gerekmez(49).

2.13.2. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi:

HBV DNA' sı düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan, ALT normalin üzerinde olan veya ALT normal sınırlarda olup 30 yaş üzerinde olan, ileri karaciğer hastalığı şüphesi oluşturacak bulguları olan hastaların karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre $HAİ \geq 6$ olsn veya fibrozu ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir(49).

2.13.3. Tüm Kronik Hepatit B Hastaları İçin Tedavi Endikasyonları

HBV DNA > 20.000 IU/ml ve ALT $> 2 \times NÜS$ olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanmalıdır(10).

HBeAg pozitif, 30 yaş üzeri kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda yüksek HBV DNA seviyesi saptanırsa ALT seviyesi normal olsa bile karaciğer biyopsisine gerek kalmadan tedavi başlanabilir(10).

HBeAg pozitif/negatif kronik HBV enfeksiyonu ve ailesinde HSK öyküsü olan hastalar, tedavi endikasyon kriterlerini karşılamasalar bile tedavi edilebilir(10).

Yüksek viremiye sahip gebelerde virüsün anneden çocuğa bulaşmasının önlenmesi için tedaviye başlanabilir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek için tedavi verilebilir(10).

Ülkemizde antiviral tedavi yıllardır Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine uygun olarak planlanmaktadır.

Kılavuzda tedavi ve izlem endikasyonları bu şekilde olmakla beraber ülkemizde; biyopsi şartı aranmayan durumlar (PT> 3 sn, PLT < 80.000 /mm³, kanama eğilimini artıran hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, biyopsiye engel yer kaplayıcı lezyonun varlığı, karaciğer sirozu, gebelik, biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalar) haricinde ilk tedavi başlanacak tüm hastalar karaciğer biyopsisi ile nekro-inflamatuvar aktivite ve özellikle de fibrozis açısından değerlendirilmektedir. Karaciğer histolojik değerlendirmesinde HAI ≥ 6 veya Fibrozis ≥ 2 olacak şekilde tedavi kriterini karşılayanlara tedavi başlanmaktadır(50).

2.13.4. KHB’de güncel SUT kriterleri:

1) HBV DNA ≥ 10.000 kopya/ml ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 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 olgularda 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) Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir.

8) Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve AntiHBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

2.14. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan Antiviral Ajanlar

Interferonlar(IFN)

İnterferonlar; interferon alfa (α), beta (β), gama (γ) olmak üzere 3'e ayrılır. KHB tedavisinde kullanılması, 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa interferon'dur. IFN-a, viral enfeksiyona cevap olarak vücut tarafından doğal olarak üretilen bir veya daha fazla proteinin rekombinant versiyonudur. Bu proteinler antiviral, antiproliferatif, immünomodülatör ve antifibrotik etkilere sahiptir. Son veriler, IFN- α 'nın, cccDNA'dan pregenomik RNA ve subgenomik RNA'nın transkripsiyonunu azalttığını göstermektedir(39). IFN molekülüne polietilen glikol polimerinin bağlanmasıyla plazma yarı ömrü daha uzun, yan etkisi daha az olan Peg-IFN elde edilmiştir. IFN' ye yanıtı artıran faktörler; kadın cinsiyet, düşük HBV DNA normalin iki katından daha yüksek aminotransferaz düzeyi, genotip A-B ve yaştır(39).

HBV DNA 2000-20 000 İÜ/ml olan ve ALT düzeyi >2 NÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda önerilmektedir(31).

Peg-IFN subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Hastalar en az 12 ay boyunca tedavi edilmelidir. HbeAg negatif hastalığı olanlarda tedavi süresinin 24 aya uzatılmasının yanıt oranını artıracığına dair kanıtlar bulunmaktadır(39).

Tedavinin 6. ayında, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra HBV DNA <2000 İÜ/ml olması virolojik yanıt olarak, tedavi bitiminden en az 12 sonraki HBV DNA <2000 IU/ml olması kalıcı virolojik yanıt olarak değerlendirilir(31).

PEG IFN-a, dekompanse sirozda kontrendikedir çünkü sonraki dekompanasyon ile hastalık aktivitesinin alevlenmesini artırabilir. Bununla birlikte kompanse siroz hastalarında kullanımı güvenli ve etkilidir(39).

Lamivudin(LAM):

1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır. LAM, HBV enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve tedavi yaklaşımları önemli değişiklikler geçirmiştir. Kısa süreli kullanımda LAM ile yüksek bir yanıt hızı elde edilirken, uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonuna bağlı olarak biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir(31).

Konak enzimler tarafından fosforile edilir ve trifosfat formunun DNA'ya dahil edilmesi, HBV DNA sentezini önleyen erken zincir sonlandırmasına neden olur ve böylece viral replikasyon durdurulur. LAM 100 mg/gün oral olarak alınır. Kreatinin klirensi <50 ml/dk olduğunda doz ayarlanması gerekir(39).

Telbivudin

Telbivudin ya da L-deoksitimidin (LdT), timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Fosforilasyon sonrası, aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilmek için timidin ile yarışır. 2006 yılında A.B.D.'de kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir(51).

Telbivudin, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hastalarda lamivudin'den daha güçlü olduğu gösterilen bir nükleosid analogudur. Telbivudinin tanımlanamayan bir mekanizma ile böbrek fonksiyonunda hafif iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir(52).

Lamivudin dirençli kökenlerin, telbivudine de çapraz direnç gösterdikleri bilinmektedir. Günlük onay alan dozu 600 mg'dır ve kreatinin klirensi<50 olan hastalarda doz ayarlanması gereklidir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzemektedir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, baş ağrısı, farenjit ve karın

ağrısıdır. Telbivudin için önemli bir özellik prelinik toksikolojik testlerde embriyo üzerine mutajenik ya da karsinojenik etkinliği olduğu saptanmamıştır. Bu nedenle gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alan ilaçlar içindedir(51).

Entekavir

Entekavir, ABD' de 2005, Türkiye' de ise 2007 yılında ruhsat alarak KHB tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogudur ve konak hücre selüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekavir trifosfat formuna dönüşür. Yarılanma ömrü, lamivudine benzer olarak 15 saattir. ETV-TP, HBV replikasyonunu, diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. HBV'nin üç basamaklı inhibisyonu, HBV-DNA'nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış, in-vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir(51).

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

Nükleozid-naif hastalar için onaylanmış entekavir dozu oral olarak günlük 0.5 mg ve LAM dirençli hastalar için oral olarak günlük 1.0 mg'dır(6). Kreatinin klirensi<50 olan hastalarda renal doz ayarı yapılmalıdır(39).

Tenofovir

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 2001 yılından itibaren HIV enfeksiyonu tedavisinde, 2008 yılından itibaren de kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan yüksek genetik bariyerli potent bir antiviral ilaçtır(10)(6). Bir adenozin 50-monofosfat analogu olan TDF, HBV-DNA polimeraz inhibe ederek viral genomun replikasyonunu baskılar(53).

İlaç güvenliğine ilişkin olarak, bazı raporlar tenofovir alan hastaların nefrotoksisite geliştirebileceğini göstermektedir(54). Renal fonksiyonlarda değişiklik ve osteomalasiye ilerleyebilen hipofosfatemi de olabilmektedir. TDF insanda mitokondriyal DNA polimerazı inhibe eder, hücresel antioksidan sistemi kullanır ve böbrekte mitokondriyal zedelenmeye yol açar. Tübüler disfonksiyon böbrek hasarının

bir diğ er nedenidir. Literatürde, TDF tedavisi sırasında saptanan diğ er yan etkiler, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağ rısı, kas ağ rıları, baş ağ rısı, iş tshsızlık, ALT yüksekliğ i ve trombositopeni olarak bildirilmektedir(55).

TDF yerine entekavir veya TAF kullanma endikasyonları;

- 1) 60 yaş uzeri olmak
- 2) Kemik Hastalıkları: osteoporoz, fraktür öyküsü, steroid veya kemik dansitesini bozan ilaç kullanımı.
- 3) Renal Değ iş iklikler: eGFR<60 ml/dk, albuminüri(>30 mg /24 saat idrar), hipofosfatemi(<2,5 mg/dl), hemodiyaliz(10).

Adefovir

Adefovir tübüler toksiteye neden olduğu bilinen nefrotoksik bir ilaçtır ancak daha önce yapılan çalış malarda tavsiye edilen dozda kullanıldığ ında böbrek fonksiyon bozukluğ una yol aç tđ ı gösterilmemiş tir(56). Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adefovirin, perioral etkili prodrogu olan adefovir dipivoksil 2002'de KHB tedavisinde lisans almış ikinci antiviral ilaçtır. Revers transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur. Yarılanma süresi 7,5 saat olup böbrek yetersizliğ inde uzar. Direnç geliş iminden sorumlu N236T ve A181V olmak üzere iki mutasyon tanımlanmış tır. Eriş kin dozu 10 mg/gün'dür. Alımış şekli aç veya tok fark etmez(57).

Yapılan çalış malarda tedavi süresi uzadıkça yanıt oranının da arttığ ı saptanmış tır. HBeAg pozitif hastalarda 48 haftalık tedavi sonrası %12-24 oranında HBeAg serokonversiyonu görölürken; 144 haftalık tedavi sonrası %43 oranında HBeAg serokonversiyonu görölür. Bir yıllık tedavi sonunda saptanamayan HBV DNA %20-22 olarak bildirilmiş tir. Yıllara göre direnç artış ı beş yıllık sırasıyla; % 0, % 3, % 11, % 18 ve % 29 olarak bildirilmiş tir(6).

Tenofovir Alafenamid

2016 AASLD Hepatit B Kılavuzunun yayınlanmasından bu yana, yetişkinlerde KHB tedavisi için tenofovir alafenamid (TAF) onaylanmış tır. TAF, TDF gibi, pregenomik RNA'nın HBV DNA'sına ters transkripsiyonunu inhibe eden bir nükleotid analogudur.Tenofovir alafenamide (TAF), tenofovirin yeni bir ön ilacıdır. TDF' ye

eşdeğer anti-HBV aktivitesine sahiptir, ancak böbrek ve kemik toksisitesi daha azdır. Daha düşük serum konsantrasyonu ve yüksek hücre içi konsantrasyonu nedeniyle böbrek ve kemik komplikasyonları açısından TDF'ye göre yüksek güvenlik profiline sahiptir(12).

Tablo 2.7. Antiviral ilaçların kullanım ve takibi (2).

İlaç	Doz	Gebelik Kategorisi	Yan Etkiler	Tedavi İzlemi
Peg-IFN-2a	180 mcg/hafta	C	Grip benzeri semptomlar, Yorgunluk, Duygu durum bozuklukları,Sitopeni, Otoimmün hastalıklar	CBC, TSH (3 ayda 1)
Lamivudine	100 mg/gün	C	Pankreatit, Laktik asidoz	Klinik şüphe halinde laktik asit ve amilaz düzeyi
Telbivudin	600 mg/gün	B	Kreatin kinaz yükselmesi ve miyopati, Laktik asidoz, Periferel nöropati	Semptom varsa kreatin kinaz ve laktik asit düzeyi
Entekavir	0,5-1 mg/gün	C	Laktik asidoz	Klinik şüphe halinde laktik asit düzeyi
Adefovir	10 mg/gün	C	Akut Böbrek Yetmezliği, Fanconi sendromu, Nefrojenik diyabetes insipitus,Laktik asidoz	Bazal kreatinin klirensi, Renal yetmezlik riski varsa en azından yıllık kreatinin klirensi,serum fosfor ve idrar protein ve glukoz düzeyi, osteopeni riski olan veya fraktürü bulunan hastalarda kemik mineral yoğunluğu, Laktik asit düzeyi
Tenofovir	300 mg/gün	B	Nefropati, Fanconi sendromu, osteomalazi, Laktik asidoz	Adefovir ile aynı protokol izlenir

2.15. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Takibi

Nükleoz(t)id analogu kullanan olgularda 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(58).

Bir nükleozid/nükleotid analogu kullanıldığında, antiviral etkinlikleri, ilaç direnci için düşük eğilim ve güvenlik profilleri bakımından entekavir veya tenofovir tercih edilir.

2.16. KHB Enfeksiyonu Tedavi Takibinde Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Antiviral ajanların böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi KHB hastalarında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur(56). Nükleoz(t)id analogları, böbrek tübüler hasarı, apoptoz ve mitokondriyal toksisite gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla böbrek toksisitesine neden olabilir(59). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda nükleosid / nükleotit analogunun dozu azaltılmalıdır. Tablo 5' de KBH tedavisinde kullanılan ilaçların kreatinin klirensine göre ayarlanmış dozları gösterilmiştir(12).

Tablo 2.8. KHB tedavisinde nükleoz(t)id analoglarının(NA) dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması(12).

Kreatinin Klirensi (ml/dk/1,73 m²)	Tavsiye Edilen Oral Doz
Entekavir (ETV,nükleozid analogu)	
NA naif	
≥50	0,5 mg/gün
30-49	0,25 mg/gün veya 0,5 mg/48 saat
10-29	0,15 mg/gün veya 0,5 mg/72 saat
<10 veya hemodiyaliz veya sürekli ambulatuvar periton diyalizi	0,05 mg/gün veya 0,5 mg/hafta
Lamivudin Dirençli	
≥50	1 mg/gün
30-49	0,5 mg/gün veya 1 mg/48 saat
10-29	0,3 mg/gün veya 1 mg/72 saat
<10 veya hemodiyaliz veya sürekli ambulatuvar periton diyalizi	0,1 mg/gün veya 1 mg/hafta
Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF, nükleotid Analogu)	
≥50	300 mg/gün
30-49	300 mg/48 saat
10-29	300 mg/72-96 saat
<10 ve hemodiyaliz ile takipli	300 mg/hafta veya totalde yaklaşık 12 saatlik diyalizden sonra
<10 ve diyalizsiz takip	Yetersiz veri, öneri yok
Sürekli ambulatuvar periton diyalizi	Yetersiz veri, öneri yok
Tenofovir Alafenamid (TAF, nükleotid analogu)	
>15	25 mg/gün
<15 veya son dönem böbrek hastalığı veya diyaliz	Yetersiz veri, öneri yok
Lamivudin (LAM, nükleosid analogu)	
≥50	100mg/gün
30-49	İlk doz 100 mg sonra 50 mg/gün
15-29	İlk doz 100 mg sonra 25 mg/gün
5-14	İlk doz 35 mg sonra 15 mg/gün
<5 veya hemodiyaliz veya sürekli ambulatuvar periton diyalizi	İlk doz 35 mg sonra 10 mg/gün

Adefovir Dipivoksil (nükleotid analogu)	
≥50	10 mg/gün
30-49	10 mg/48 saat
10-29	10 mg/72 saat
<10 ve hemodiyaliz almıyor	Yetersiz veri, öneri yok
Hemodiyalize giriyor	10 mg/hafta
Sürekli ambulatuvar periton diyalizi	Yetersiz veri, öneri yok
Telbivudin (LdT, nükleozid analogu)	
≥50	600 mg/gün
30-49	600 mg/48 saat
10-29 (hemodiyalize girmiyor)	600 mg/72 saat
Hemodiyaliz	600 mg/96 saat
sürekli ambulatuvar periton diyalizi	Yetersiz veri, öneri yok

Tenofovir kullanılacaksa TAF, TDF' ye tercih edilir çünkü TAF' ın böbrek toksisite riski daha düşüktür ve eGFR>15 ml/dk/1,73 m² olduğunda rahatlıkla kullanılabilir(60). EASLD, eGFR<60 olan hastalarda, poretinürisi olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında TDF yerine ETV (veya TAF) kullanılmasını önermiştir(10). Bununla birlikte AASLD, böbrek güvenliği konusunda TDF ile ETV arasında bir tercih olmadığını bildirmiştir(12).

2.17. Nükleozid Kesilme Kriterleri

NA ile tedaviye başlanan HBeAg pozitif/HBsAg pozitif hastaların 5-8 yıllık takiplerinde HBsAg kaybı ve anti HBs pozitifliği ile gerçekleşen serokonversiyon %10-12 olarak görülür. HBeAg' nin negatif olduğu olgularda HBsAg serokonversiyonu ise yaklaşık %2 olarak gerçekleşir. Şu durumlarda NA tedavisi kesilebilir

- HBsAg' si pozitif hastaların takibinde HBsAg kaybı gerçekleşmesine karşın Anti HBs oluşmadıysa tedaviye devam edilir. Bu hastalarda anti HBs de pozitifleştikten sonra tedaviye 1 yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir.

- Siroz olmayan hastalarda HBeAg' si pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu gerçekleşince veya 12 aylık tedaviden sonra serumda HBV DNA tespit edilmezse,
- Siroz olmayan hastalarda HBeAg' si negatif hastalarda en az 3 yıl boyunca virolojik baskılanma saptanırsa tedavi kesilebilir.

Antiviral tedavi kesilen hastalar ilk 1 yıl 3-4 ayda bir daha sonra 6-12 aylık periyotlarla takip edilmelidir. İlk yıl her takipte karaciğer fonksiyon testleri, hepatit serolojileri ve HBV DNA bakılmalıdır. Daha sonraki takiplerde karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit serolojik testleri 6 ayda bir çalışılmalı, HBV DNA düzeyi yılda bir kez kontrol edilmelidir(10).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı' nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 04.07.2019 tarih ve 2019-07/48 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmamız için mali destek kullanılmamıştır.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya Ocak 2008- Ocak 2018 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinik ve polikliniği' nde takip edilen ve edilmekte olan hastalardan; karaciğer biyopsisi yapılan, 18 yaş üstü, daha önce herhangi bir antiviral tedavi almayan, yapılan değerlendirme sonucu KHB tanısı ile tenofovir ve entekavir başlanan ve en az 24 ay tedavi alan hastalar dahil edildi. Kronik HBV enfeksiyonu olarak en az 6 ay süreyle HBsAg pozitifliği olan olgulardan serum HBV DNA pozitifliği olanlar kabul edildi.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) Herhangi bir viral koenfeksiyonu olan hastalar(HIV, HCV, HDV)
- 2) Otoimmün hepatit olan, dekompanse karaciğer hastalığı olan, tanı anında HCC olan hastalar
- 3) Malignitesi olan hastalar, immünsüpresif hastalar
- 4) GFR<30 ml/dk olan hastalar
- 5) Takiplerine düzenli olarak gelmeyen hastalar
- 6) 18 yaş altı hastalar
- 7) Diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalar

3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Yaş, cinsiyet, HBeAg ve HBsAg durumu, tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde İSHAK ve fibrozis skoru, serum kreatinin, ALT, serum HBV DNA düzeyleri, tedavide kullanılan ilaç, tedavi yanıtı değerlendirildi.

3.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Olgularda nükleo(t)id tedavisine virolojik yanıt entekavir veya tenofovir tedavisi sırasında polimeraz zincir yöntemiyle (PZR) HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi. HBV DNA <20 IU/MİL viral süpresyon olarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. KHB’de tedaviye yanıt için kullanılan tanımlar(61).

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleo(t)id tedavisi alanlarda tedavinin 24. Haftasında* HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alanlarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, Nükleo(t)id tedavisi alanlarda ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA’nın real time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puan düzelme olmasıdır.

*EASLD kılavuzunda bu süre 1 yıl olarak alınmıştır

3.5. Tanımlar

Virolojik yanıt saptanamayan serum HBV DNA olarak tanımlandı. Serolojik yanıt HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olması olarak tanımlandı. Biyokimyasal yanıt ise serum ALT düzeyinin 40 U/l' nin altına gerilemesi olarak tanımlandı(10). Tam virolojik yanıt HBV DNA süpresyonu ile birlikte HBsAg serokonversiyonu olarak tanımlandı.

KDIGO kılavuzunun Akut Böbrek Hasarı (ABH) kriterlerine göre; renal fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunan belirgin başka faktörler bulunmadan serum kreatinin düzeyinde bazale göre 0.3 mg/dl veya %50-%99'lük artış risk olarak, serum kreatinin düzeyinde bazale göre %100-%199' luk artış hasar olarak tanımlandı(62).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formülü kullanılarak hesaplandı

Tablo 3.2. KHB' de direnç tanımlamaları

Tanım	Özellik
Virolojik Kırılma	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	Nükloez(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

3.6. Verilerin Toplanması

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinik ve Polikliniği' ne Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları arşivden ve hastane otomasyon sistemi olan SİSOFT programı üzerinden tarandı. Antiviral tedavi öncesi ve tedavi süresince çalışılmış olan ALT, kreatinin, eGFR, hepatit B serolojik testleri (HBsAg, Anti HBs, HBeAg, Anti HBe, Anti HBc, HBV DNA) retrospektif olarak incelendi.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvar' nda standart ticari kitler ve spektrofotometrik yöntem ile ölçüldüğü görüldü. Hepatit göstergelerinin (HBsAg, Anti HBS, HBeAg, Anti HBe, Anti HBc, Anti HDV) üçüncü kuşak enzim "immünoassay (EIA) yöntemiyle ölçüldüğü, HBV DNA seviyesinin ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi (Abbott Real Time HBV; Abbott Laboratories, Germany) ile çalışıldığı görüldü.

Hastaların Karaciğer biyopsileri Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvar' nda incelendi. Fibroz ve HAI leri kayıt altına alındı.

Tedavi başlangıcında sirotik ve sirotik olmayan hastalar belirlendi. Siroz tanısı splenomegali, trombositopeni, asit veya varis gibi klinik özelliklerin yanı sıra sirozu gösteren tekrarlanan ultrason bulgularına göre kondu.

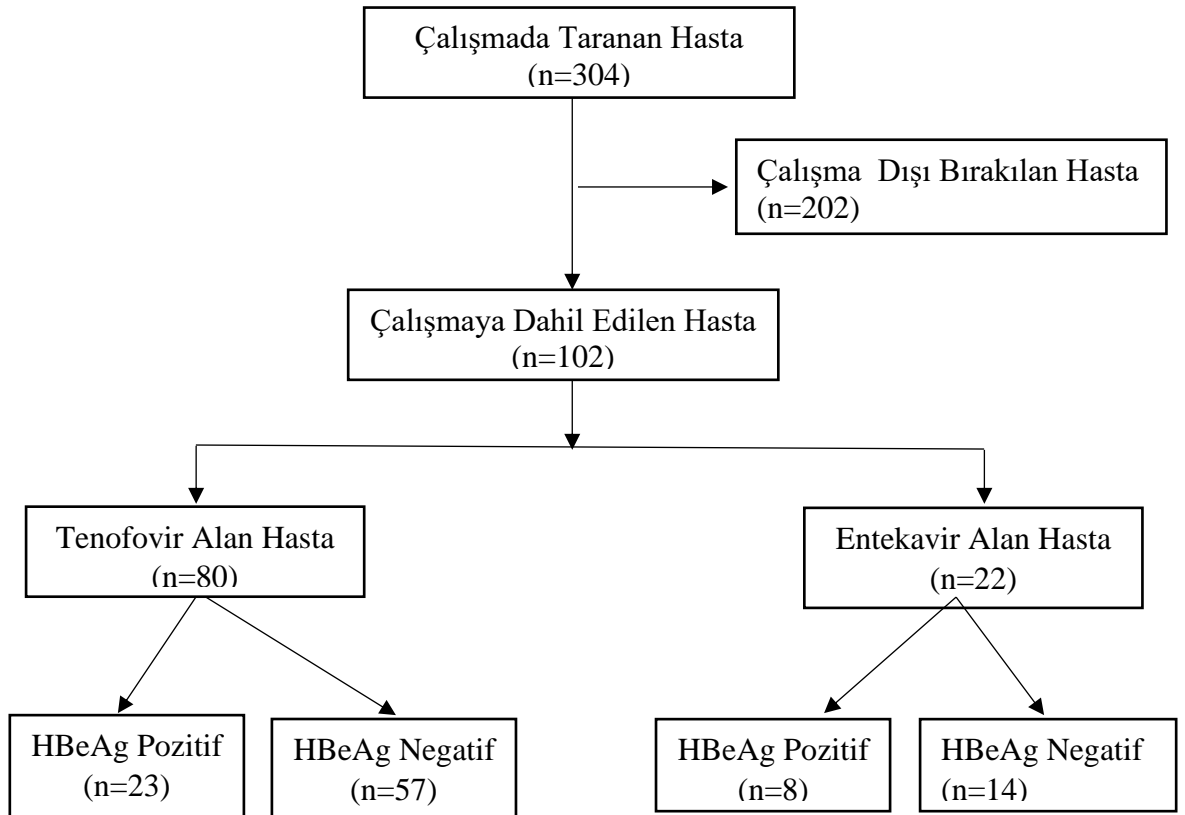
3.7. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada Ocak 2008- Ocak 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Klinik ve Polikliniği' nde takip edilmiş ve edilmekte olan, HBsAg' si pozitif olan, karaciğer biyopsisi yapılarak entekavir ve tenofovir başlatılan hastalar tam sayım yöntemi ile uygulamaya dahil edilmiştir. Uygulamada kullanılan yöntemler değişken ölçüklerinin kategorik olup olmamasına göre belirlenmektedir. Ayrıca parametrik olan değişkenlerde Kolmogorov-Smirnov Z testi ile normallik sınaması yapılarak uygun test grubu seçilmiştir. Normallik testine göre anlamlı olan değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında

ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Ayrıca zamana göre değişimin arandığı durumlarda ikili grup karşılaştırmalarında Wilcoxon Rank testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Friedman F testi kullanılmıştır. Normallik testinin anlamlı olmadığı değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında Student (Bağımsız Örneklem) t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise ANOVA testi kullanılmıştır. Ayrıca zamana göre değişimin arandığı durumlarda ikili grup karşılaştırmalarında Bağımlı Örneklem t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise tekrardan ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulanmıştır. Yapılan tüm testler %95 güven seviyesinde incelenmiştir. Testlerin uygulanmasında SPSS 22.0 paket programından faydalanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği ve Polikliniğinde takip edilen Kronik Hepatit B tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan 304 hastadan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve entekavir (ETV) başlanan 102 hasta alındı. TDF başlanan 80 hasta varken 22 hastaya da ETV başlanmıştı. Çalışma dışı bırakılan hastalardan 92' si HBeAg negatif HBV enfeksiyonu, 28' si HBeAg pozitif HBV enfeksiyonu olarak değerlendirildi ve bu hastaların yapılan karaciğer biyopsisinde düşük fibrozis ve HAİ skorları tespit edildiğinden SUT kriterlerini karşılamadığı için tedavi başlanmamış, takibe alınmışlardı. 18 hastanın karaciğer dışı malignitesi ve 17 hastanın tanı anında hepatoselüler karsinomu (HSK) mevcuttu. 2 hasta HDV koenfeksiyonu , 1 hasta HCV koenfeksiyonu ve 1 hasta otoimmün hepatit olduğu için çalışmada kapsam dışı tutuldular. KHB ile tedavi başlanan 43 hasta ise takipleri düzenli yapılmadığı için çalışmaya dahil edilmediler.



Şekil 4.1 Çalışmaya alınan hastaların aldıkları antiviral tedavi ve HBeAg durumlarına göre analizi

4.1. Demografik Veriler:

Tablo 4.1.' de çalışmamıza alınan hastaların yaş, cinsiyet ve HBeAg durumlarına göre dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 102 hastanın 72' si erkek (%70.6), 30' u kadındı (%29.4). Tüm hastaların yaş ortalaması 45.89 ± 14.02 yıl iken erkek hastaların yaş ortalaması 46.6 ± 14.1 yıl ve kadınların yaş ortalaması 44.2 ± 13.7 yıl idi. Erkek ve kadın hastaların ortalama yaşları arasındaki istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.43$).

TDF tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 46.64 ± 13.49 yıl iken ETV tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 43.18 ± 15.82 yıl idi. TDF ve ETV tedavisi alan hastalar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.308$).

TDF tedavisi alan hastaların 55 'i erkek (%68.8), 25' i kadındı (%31.2). ETV tedavisi alan hastaların 17' si erkek (%77.3), 5' i kadındı (%22.7). TDF ve ETV tedavisi alan hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.437$).

Çalışmaya alınan hastaların 31' inin HBeAg' si pozitifken 71 hastanın HBeAg' si negatifti. HBeAg pozitif olan hastalardan 20' si erkek (%64.5) 11' i kadındı (%35.5). HBeAg' si negatif olan hastalardan 52' si erkek(%70.6), 19' u kadındı (%29.4). HBeAg pozitif ve negatif olan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.374$).

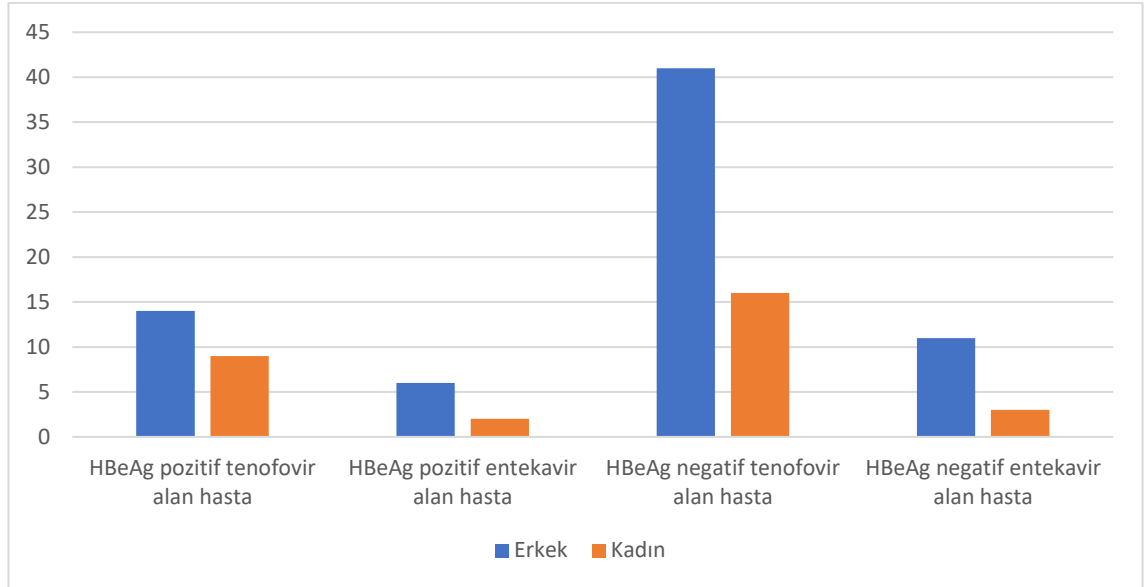
HBeAg pozitif olan hastaların yaş ortalaması 37.48 ± 13.48 yıl iken HBeAg negatif olan hastaların yaş ortalaması 49.56 ± 12.67 idi. HBeAg pozitif ve negatif olan hastaların yaş ortalaması arasındaki istatistiksel anlamlı fark vardı ve HBeAg pozitif olan hastaların yaş ortalaması daha düşüktü ($p=0.001$).

Tablo 4.1. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve HBeAg durumu dağılımı

	Tüm Hastalar (n=102)	Tenofovir (n=80)	Entekavir (n=22)	p
Yaş ortalaması	45.89 ± 14.02	46.64 ± 13,49	43.18 ± 15.82	0.308
Cinsiyet				
Erkek(n, %)	72 (%70.6)	55 (%68.8)	17 (%77.3)	0.437
Kadın(n, %)	30 (%29.4)	25(%31.2)	5 (%22.7)	
HBeAg				
Pozitif (n, %)	31	23 (%74.2)	8 (%25.8)	0.492
Negatif(n, %)	71	57 (%80.3)	14 (%19.7)	

Çalışmaya alınan hastalardan HBeAg pozitif olup TDF tedavisi alan 23 hastanın 14' ü erkek, 9' u kadındı ve HBeAg pozitif olup ETV tedavisi alan 8 hastanın 6' sı erkek, 2' si kadındı. HBeAg negatif olup TDF tedavisi alan 57 hastanın 41' i erkek, 16' sı kadındı ve HBeAg negatif olup ETV tedavisi alan 14 hastanın 11' i erkek, 4' ü kadındı. Gruplar arasında kadın erkek dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.659). Ancak tüm gruplarda erkek sayısının fazla olması dikkat çekmiştir.

Şekil 4.2.' de çalışmamıza alınan hastaların cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.2. HBeAg durumlarına göre tenofovir ve entekavir tedavisi alan grupların cinsiyet dağılımı

4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Histopatolojik Özellikleri

Çalışmamıza alınan hastaların tamamına tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda İSHAK skorlama sistemi kullanılarak hastaların karaciğer biyopsi örnekleri incelenmişti. Tüm hastaların ortalama fibroz skorları 2.21 ± 1.40 idi. TDF tedavisi alan hastaların ortalama fibrozis skorları 2.25 ± 1.49 iken ETV tedavisi alan hastaların ortalama fibrozis skorları 2.05 ± 1.32 idi. TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi fibrozis skorları açısından aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.555$).

Tüm hastaların ortalama HAI skorları 7.12 ± 2.03 idi. TDF tedavisi alan hastaların ortalama HAI skorları 7.11 ± 2.18 iken ETV tedavisi alan hastaların ortalama HAI skorları 7.14 ± 1.19 idi. TDF ve ETV tedavisi alan hasta gruplarında ortalama HAI skorları açısından aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.730$).

Tablo 4.2.'de hastaların ortalama fibroz ve HAI skorları ve siroz olan hastaların dağılımı gösterilmiştir. İki grup arasında sirotik olmaları açısından istatistiksel fark önemsizdi ($p=0.307$).

Tablo 4.2. Hasta gruplarının histopatolojik değerlendirilmesi

	Tüm Hastalar (n=102)	Tenofovir (n=80)	Entekavir (n=22)	p
Fibroz skoru	2.21 ± 1.4	2.25±1,49	2.25±1.49	p=0.555
HAI	7.12 ± 2.03	7.14 ± 1.19	7.11 ± 2.18	p=0.730
Sirotik (n, %)	22	19 (%23.75)	3 (%13.6)	p=0.307

4.3 Hasta Bulgularının İstatiksel Analizi

Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alan Hastaların ALT Ortalamaları

Tablo 4.3' de belirtildiği üzere TDF tedavisi alan hastaların başlangıçta ALT ortalaması 115.39 ± 125.58 ve ortanca değeri 66.50 (5-664) U/L idi. ETV tedavisi alan hastaların başlangıçta ALT ortalaması ve ortanca değeri sırası ile 100.27 ± 79.57 U/L ve 79.50 (13-326) U/L idi. Her iki grup arasında başlangıç ALT ortalaması açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.858$).

TDF tedavisi alan hastaların 6. ayda ALT ortalaması 36.01 ± 36.66 U/L ve ortanca değeri 28 (2-284) U/L iken ETV tedavisi alan hastaların ALT ortalaması ve ortanca değerleri sırasıyla 37.73 ± 28.13 U/L ve 26.50 (9-123) U/L idi. İki grup arasındaki anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.580$).

TDF tedavisi alan hastaların 12. ayda ALT ortalama ve ortanca değerleri sırası ile 34.51 ± 38.91 U/L ve 26 (3-331) U/L idi. ETV tedavisi alan hastaların 12. ayda ALT ortalama ve ortanca değerleri sırası ile 30 ± 17.98 U/L ve 26 (8-79) U/L idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.798$).

TDF tedavisi alan hastaların 24. ayda ALT ortalama ve ortanca değerleri sırası ile 31.66 ± 50.90 U/L ve 23 (1-468) U/L idi. ETV tedavisi alan hastaların 24. ayda ALT ortalama ve ortanca değerleri sırası ile 26.55 ± 15.92 U/L ve 22 (8-67) U/L idi. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.552$).

TDF ve ETV tedavisi alan her iki grubun da başlangıç ile 24. ay ALT ortalama ve ortanca değerleri karşılaştırıldığında ortalama ALT değerlerinin normale gerilediği görüldü ve grupların kendi içinde ortalama ALT değerlerinin zamanla değişimi arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. ($p < 0.001$).

Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ortalama ve ortanca ALT değerlerinin zamanla değişimi tablo 4.3.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ALT ortalama ve ortanca değerlerinin zamanla değişimi

ALT(U/L)	Tenofovir (n=80)	Entekavir (n=22)	p
Başlangıç			
ortalama	115.39 ± 125.58	100.27 ± 79.57	0.858
ortanca	66.5	79.5	
6. ay			
ortalama	36.01 ± 36.66	37.73 ± 28.13	0.580
ortanca	28	26.5	
12. ay			
ortalama	34.51 ± 38.91	30 ± 17,98	0.798
ortanca	26	26	
24. ay			
ortalama	31.66 ± 50.90	26.55 ± 15.92	0.552
ortanca	23	22	

$p < 0.05$ önemli

Tablo 4.4.' de belirtildiği üzere TDF ve ETV tedavisi alan hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında başlangıçta HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 127.04 ± 137.63 U/L ve 85 U/L & 139.88 ± 61.06 U/L ve 133,50 U/L idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda başlangıçta ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile

110.68 ± 121.36 U/L ve 60 U/L & 77.64 ± 81.88 U/L ve 56 U/L idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p=0.041). HBeAg pozitif gruplarda daha yüksek ALT ortanca değerleri vardı.

TDF ve ETV tedavisi alan hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 6. ayda HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 33.74 ± 14.79 U/L ve 32 U/L & 53 ± 35.94 U/L ve 42 U/L idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 6. ayda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 36.93 ± 42.51 U/L ve 28 U/L & 25.86 ± 17.16 U/L ve 21 U/L idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p=0.035). HBeAg pozitif gruplarda daha yüksek ALT ortanca değerleri vardı.

TDF ve ETV tedavisi alan hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 12. ayda HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 28.96 ± 12.10 U/L ve 29 U/L & 44.50 ± 21.94 U/L ve 37 U/L idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 12. ayda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 36.75 ± 45.40 U/L ve 25 U/L & 21.71 ± 7.74 U/L ve 22 U/L idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (p=0.047). HBeAg pozitif gruplarda daha yüksek ALT ortanca değerleri vardı.

TDF ve ETV tedavisi alan hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 24. ayda HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 28.70 ± 13.17 U/L ve 27 U/L & 40.88 ± 17.40 U/L ve 39 U/L idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 24. ayda ortalama ve ortanca ALT değerleri sırası ile 32.86 ± 59.85 U/L ve 23 U/L & 18.36 ± 6.90 U/L ve 18 U/L idi. Gruplar arasında 24. Ayda anlamlı istatistiksel fark vardı (p=0.003). HBeAg pozitif gruplarda daha yüksek ALT ortanca değerleri vardı.

Tablo 4.4.' de hastaların HBeAg durumlarına göre aldığı antiviral tedavi gruplarının ALT ortalamalarının zamanla değişimi gösterilmiştir.

Tablo 4.4. HBeAg durumlarına göre ALT ortalama değerlerinin zamanla değişimi

ALT (U/L)	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif		p
	Tenofovir (n=23)	Entekavir (n=8)	Tenofovir (n=57)	Entekavir (n=14)	
Başlangıç					
ortalama	127.04 ± 137.63	139.88 ± 61.06	110.68±121.36	77.64 ±81.88	0.041*
ortanca	85	133,50	60	56	
6. ay					
ortalama	33.74 ± 14.79	53 ± 35.94	36.93 ± 42.51	25.86 ±17.16	0.035*
ortanca	32	42	28	21	
12. ay					
ortalama	28.96 ± 12.10	44.50 ± 21.94	36.75 ± 45.40	21.71 ± 7.74	0.047*
ortanca	29	37	25	22	
24. ay					
ortalama	28.70 ± 13.17	40.88 ± 17.40	32.86 ± 59.85	18.36 ± 6.90	0.003*
ortanca	27	39	23	18	

*p<0,05 önemli.

Biyokimyasal Yanıt:

Biyokimyasal yanıt ALT<40 UI/L olarak değerlendirildi(10).

Tablo 4.5.' de gösterildiği üzere TDF tedavisi başlanan hastalardan 20' sinin (%25) ve ETV tedavisi başlanan hastalardan 6' sının (%27.3) başlangıçta ALT düzeyi 40' ın altında yani normal sınırlarda idi. İki grup arasında başlangıçta ALT' si normal hastaların oranları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.828).

TDF tedavisi alan 62 hastanın (%77.5), ETV tedavisi alan 17 hastanın (%77.3) ALT' si 6. ayın sonunda normal sınırlarda idi. İki grup arasındaki ALT normalleşme oranları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.983).

12 ayın sonunda TDF tedavisi alan 67 hastanın (%83.75), ETV tedavisi alan 19 hastanın (%86.4) ALT' si normal sınırlara gelmişti ve bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.765$).

24. ayda TDF tedavisi alan 71 hastanın (%88.75), ETV tedavisi alan 18 hastanın (%81.8) ALT' si normal sınırlardaydı ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.388$).

TDF ve ETV tedavisi alan hastaların ALT normalleşme oranlarının karşılaştırılması tablo 4.5.' de gösterildi.

Tablo 4.5. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların ALT normalleşme oranlarının zamanla değişimi

ALT Normalleşme (n, %)	Tenofovir (n=80)	Entekavir (n=22)	p
Başlangıç	20 (%25)	6 (%27.3)	0.828
6. ay	62 (%77.5)	17 (%77.3)	0.983
12. ay	67 (%83.75)	19 (%86.4)	0.765
24. ay	71 (%88.75)	18 (%81.8)	0.388

Tablo 4.6.' da belirtildiği üzere hastaları HBeAg durumları ve aldıkları antiviral tedaviye göre gruplara ayırdığımızda başlangıçta HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ALT normalleşme oranları sırası ile %13 & %0 idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda başlangıçta ALT normalleşme oranları sırası ile %29.8 & %42.9 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.06$).

Hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 6. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ALT normalleşme oranları sırası ile %73.9 & %50 idi. HBeAg' si negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda başlangıçta ALT normalleşme oranları sırası ile %78.9 & %92.9 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.133$).

Hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 12. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ALT normalleşme oranları sırası ile %87 & %62.5 idi. HBeAg' si negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda başlangıçta ALT normalleşme oranları sırası ile %82.5 & %100 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.124$).

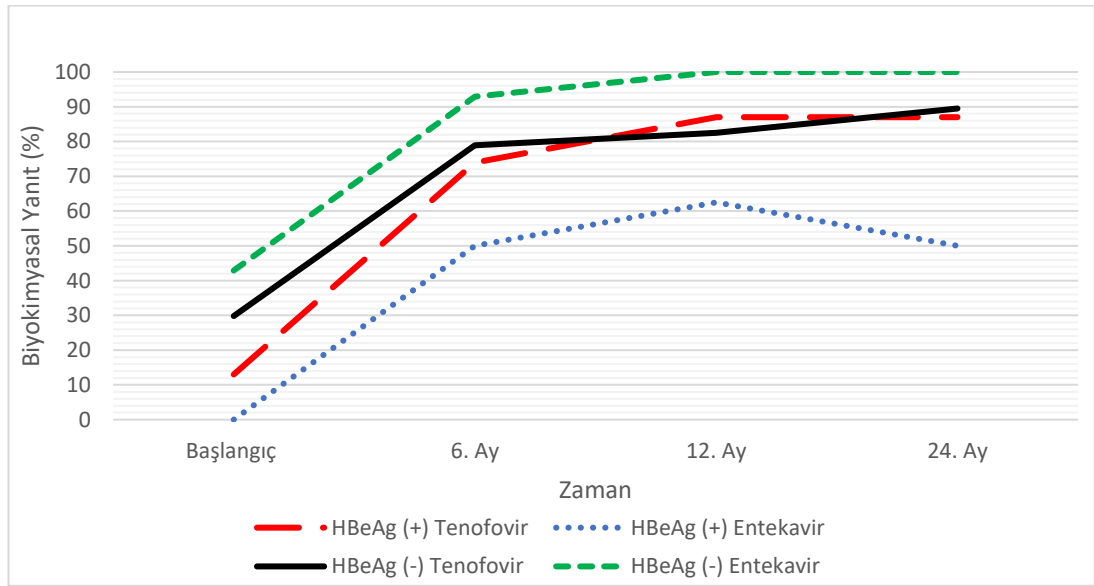
Hastalar HBeAg durumlarına göre karşılaştırıldığında 24. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda ALT normalleşme oranları sırası ile %87 & %50 idi. HBeAg' si negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda başlangıçta ALT normalleşme oranları sırası ile %89.5 & %100 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.006$). Bu farklılık HBeAg pozitif olup entekavir alan gruptan kaynaklanmış olup hasta sayısının bu grupta çok az olması da istatistiği etkileyen bir faktör olarak dikkat çekti.

Tablo 4.6.' de hastaların HBeAg durumlarına göre aldığı antiviral tedavi gruplarında ALT normalleşmesinin aylara göre oranı gösterilmiştir.

Tablo 4.6. HBeAg durumlarına göre tedavi gruplarının ALT normalleşme oranlarının zamanla değişimi

ALT Normalleşme (n, %)	Tüm Hastalar (n=102)	HBeAg (+)		HBeAg (-)		p
		Tenofovir (n=23)	Entekavir (n=8)	Tenofovir (n=57)	Entekavir (n=14)	
Başlangıç	26 (%25.5)	3 (%13)	0 (%0)	17 (%29.8)	6 (%42.9)	p=0.06
6. ay	79 (%77.5)	17 (%73.9)	4 (%50)	45 (%78.9)	13 (%92.9)	p=0.133
12. ay	86 (%84.3)	20 (%87)	5 (%62.5)	47 (%82.5)	14 (%100)	p=0.124
24. ay	89 (%87.3)	20 (%87)	4 (%50)	51/57 (%89.5)	14 (%100)	p=0,006 *

*p<0.05 önemli



Şekil 4.3. HBeAg durumuna göre grupların biyokimyasal yanıt oranları (%)

HBV DNA Düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi başlangıcında HBV DNA' sı pozitif idi. Tablo 4.7.' de belirtildiği üzere hastaların başlangıçtaki ortalama HBV DNA (IU/ml) değerlerine bakıldığında TDF tedavisi alan hastalarda $6.06 \pm 1.67 \log_{10}$ IU/ml, ETV tedavisi alan hastalarda $6.27 \pm 1.71 \log_{10}$ IU/ml idi. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.597$).

TDF ve ETV tedavisi alan hastaların 6. ay HBV DNA ortalamaları sırası ile $1.38 \pm 1.56 \log_{10}$ IU/ml & $1.37 \pm 1.55 \log_{10}$ IU/ml olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. ($p=0.945$).

TDF tedavisi alan hastalarda 12. ve 24. aylardaki HBV DNA ortalamaları sırası ile $0.49 \pm 0.97 \log_{10}$ IU/ml & $0.34 \pm 0.94 \log_{10}$ IU/ml idi. ETV tedavisi alan hastaların 12. ve 24. ay HBV DNA ortalamaları sırası ile $1.18 \log_{10}$ IU/ml ± 1.63 & $0.33 \pm 0.74 \log_{10}$ IU/ml idi. Gruplar arasındaki bu zamanlarda da HBV DNA değerleri ortalaması açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ve p değerleri sırası ile 0.088 ve 0.768 idi.

TDF ve ETV tedavisi alan hastaların zamanla HBV DNA düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$).

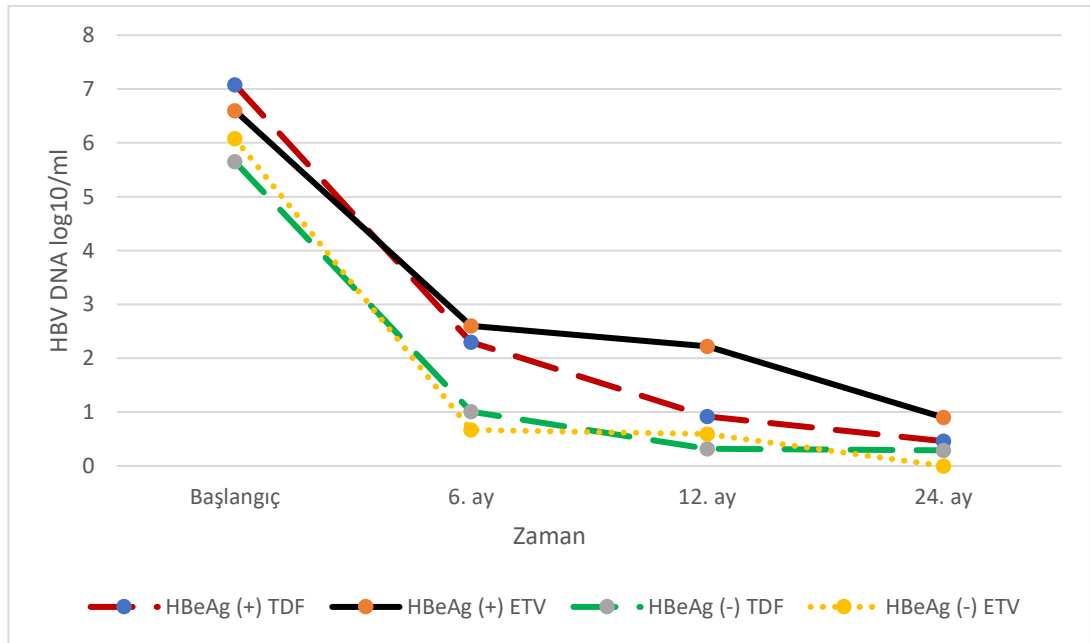
Hastaların HBeAg durumlarına göre HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarındaki istatistiksel fark önemli bulundu. HBeAg negatif hastalarda daha düşük HBV DNA düzeyleri olduğu görüldü. Grupların HBV DNA ortalamalarının zamanla değişimi arasında da istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Tablo 4.7.' ve şekil 4.4.' de HBeAg durumlarına göre tenofovir ve entekavir alan hastaların HBV DNA düzeylerinin zamanla değişimi gösterilmiştir.

Tablo 4.7. HBeAg durumlarına göre tedavi gruplarının HBV DNA ortalama değerlerinin zamanla değişimi

HBV DNA (log ₁₀ /ml)	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		p
	Tenofovir	Entekavir	Tenofovir	Entekavir	
Başlangıç	7.08 ± 1.50	6.60 ± 2.33	5.65 ± 1.57	6.08 ± 1.30	0.004*
6. ay	2.30 ± 1.53	2.60 ± 1.61	1.01 ± 1.43	0.67 ± 1.02	0.001*
12. ay	0.92 ± 1.28	2.22 ± 1.82	0.32 ± 0.75	0.59 ± 1.20	0.001*
24. ay	0.46 ± 0.82	0.90 ± 1.01	0.29 ± 0.99	0	0.009*

*p<0,05 önemli



Şekil 4.4. HBeAg durumlarına göre tedavi gruplarının HBV DNA ortalama değerlerinin zamanla değişimi

Virolojik Yanıt

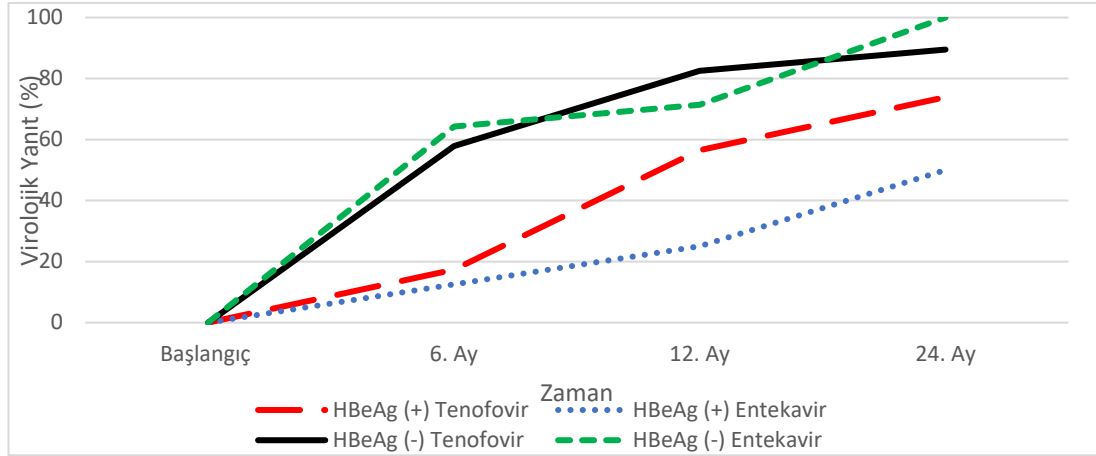
Tablo 4.8.' de belirtildiği gibi hastalar HBeAg durumlarına göre ve aldığı antiviral tedaviye göre gruplara ayrıldı. Başlangıçta tüm hastaların HBV DNA' sı pozitif idi.

6. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %17.4 & %12.5 idi. HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 6. ayda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %57.9 & %64.3 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.001$). HBeAg negatif gruplardaki HBV DNA negatifleşme oranları daha yüksek saptandı.

12. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %56.5 & %25 idi. HBeAg' si negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 12. ayda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %82.5 & %71.4 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.062$).

24. ayda HBeAg' si pozitif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %73.9 & %50 idi. HBeAg' si negatif olup TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda 24. ayda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %89.5 & %100 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.005$). HBeAg pozitif olan ETV tedavisi alan grupta HBV DNA negatifleşme oranı daha düşük olarak saptandı ancak bu gruptaki hasta sayısının az olması istatistiği etkileyen bir faktör olarak dikkat çekti.

Tablo 4.8. ve şekil 4.5.' de TDF ve ETV alan hastaların HBeAg durumlarına göre virolojik yanıt oranları gösterildi.



Şekil 4.5. HBeAg durumuna göre grupların virolojik yanıt oranları (%)

Tablo.4.8. HBeAg durumuna göre tedavi gruplarının HBV DNA negatifleşme oranları

HBV DNA negatif(n,%)	Tüm Hastalar	HBeAg (+)		HBeAg (-)		p
		Tenofovir	Entekavir	Tenofovir	Entekavir	
Başlangıç	0/102 (%0)	0/23 (%0)	0/8 (%0)	0/57 (%0)	0/14 (%0)	
6. ay	47/102 (%46.1)	4/23 (%17.4)	1/8 (%12.5)	33/57 (%57.9)	9/14 (%64.3)	0.001*
12. ay	72/102 (%70.6)	13/23 (%56.5)	2/8 (%25)	47/57 (%82.5)	10/14 (71.4)	0.062
24. ay	86/102 (%84.3)	17/23 (%73.9)	4/8 (%50)	51/57 (%89.5)	14/14 (%100)	0.005*

Tablo 4.9.' da hastaların aldıkları tedaviye göre TDF ve ETV olmak üzere gruplara ayrıldığında HBV DNA negatifleşme oranları gösterildi.

Başlangıçta tüm hastaların HBV DNA' sı pozitif idi. 6. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastaların HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %46.3 & %45.5 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.947)

12. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %75 & %54.5 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.062).

24. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları sırası ile %85 & %81.8 idi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.716).

Tablo 4.9. Tenofovir ve entekavir alan hastaların HBV DNA negatifleşme oranları

HBV DNA negatif(n,%)	Tenofovir (n=80)	Entekavir (n=22)	p
Başlangıç	0 (%0)	0 (%0)	
6. ay	37 (%46.3)	10 (%45.5)	0.947
12. ay	60 (%75)	12 (%54.5)	0.062
24. ay	68 (%85)	18 (%81.8)	0.716

Tam Virolojik Yanıt:

HBeAg Serokonversiyonu

Çalışmaya alınan 102 hastanın 31'inin HBeAg' si pozitif. Bu hastaların 23'üne TDF tedavisi başlanırken 8'ine ETV tedavisi başlanmıştır.

Tablo 4.10.' da belirtildiği gibi 6. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu sırası ile %8.7 ve %8.7 & %37.5 ve %12.5 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.429)

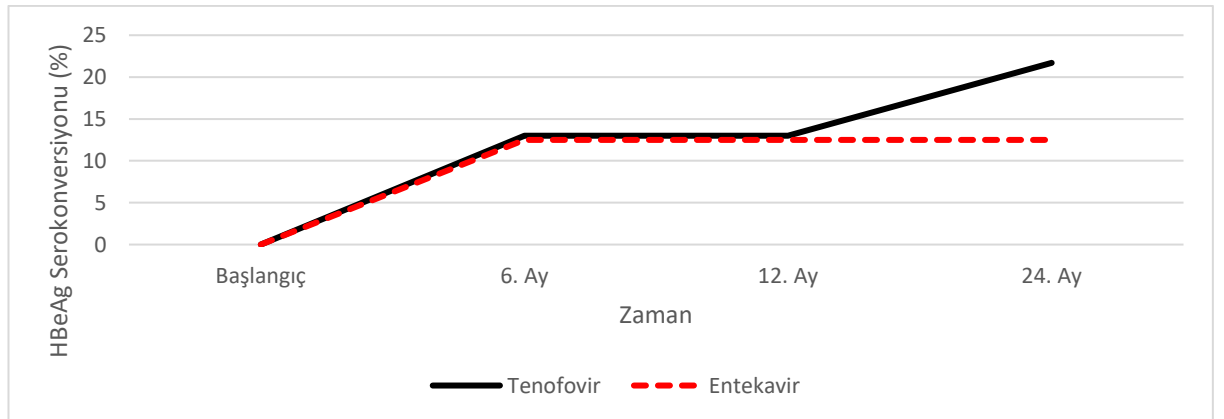
12. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu sırası ile %13 ve %13 & %37.5 ve %12.5 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.206).

24. ayda TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu sırası ile %30.4 ve %21.7 & %50 ve %12.5 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.389).

Çalışmamızda hiçbir hastada HBeAg seroreversiyonu gerçekleşmedi.

Tablo 4.10. HBeAg serokonversiyonunun tedavi grupları arasındaki dağılımı

HBeAg negatifleşen	Başlangıçta HBeAg (+)		Anti HBe pozitifleşen			p
	Tenofovir (n=23)	Entekavir (n=8)	Tenofovir (n=23)	Entekavir (n=8)	Tüm Hastalar (n=31)	
Başlangıç	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	(%0)	0 (%0)	
6. ay	2 (%8.7)	3 (%37.5)	2 (%8.7)	1 (%12.5)	4 (%12.9)	0.429
12. ay	3 (%13)	3 (%37.5)	3 (%13)	1 (%12.5)	4 (%12.9)	0.206
24. ay	7 (%30,4)	4 (%50)	5 (%21.7)	1 (%12.5)	6 (%19.3)	0.389



Şekil 4.6. Tedavi gruplarının HBeAg serokonversiyonu

HBsAg Serokonversiyonu

Çalışmaya alınan 102 hastadan TDF başlanan hastalardan 1' inde (%1,25) 24. ayda HBsAg' nin negatifleştiği ve anti HBs' nin pozitifleştiği görüldü. ETV tedavisi alan hastalardan HBsAg serokonversiyonu gerçekleşen hasta yok idi. Tüm hastaların %0,98' inde HBsAg serokonversiyonu gerçekleşti. Fakat HBsAg seroreversiyonu gerçekleşen hasta olmadı.

Böbrek Fonksiyon Testleri

Kreatinin

Tablo 4.11.' de gösterildiği gibi çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kreatinin ortalamaları TDF tedavisi alan hastalarda 0.80 ± 0.19 mg/dl, ETV tedavisi alan hastalarda 0.80 ± 0.20 mg/dl idi. Her iki grup arasında başlangıçta kreatinin ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.867$).

6. aydaki kreatinin ortalamaları TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda sırasıyla 0.85 ± 0.22 mg/dl & 0.84 ± 0.24 mg/dl idi. Her iki grup arasında 6. ayda kreatinin ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.848$).

12. ay kreatinin ortalamaları TDF tedavisi alan hastalarda 0.87 ± 0.24 mg/dl ve ETV tedavisi alan hastalarda 0.79 ± 0.23 /dl idi. Her iki grup arasında 12. ayda kreatinin ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.153$).

24. ay kreatinin ortalamaları TDF tedavisi alan hastalarda 0.88 ± 0.26 mg/dl ve ETV tedavisi alan hastalarda 0.80 ± 0.21 mg/dl idi. Her iki grup arasında 24. ayda kreatinin ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.216$).

Hastalar HBeAg durumlarına göre HBeAg negatif ve pozitif, aldıkları antiviral tedaviye göre TDF ve ETV olmak üzere gruplara ayrılarak incelendiğinde de tüm zamanlarda ortalama kreatinin değerleri açısından aralarındaki istatistiksel fark önemsiz bulunmuştur.

TDF grubundaki hastaların başlangıçtaki ortalama kreatinin değerleri ile 24. aydaki kreatinin değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark var iken ($p<0.001$) ETV grubundaki hastaların başlangıçtaki ortalama kreatinin değerleri ile 24. aydaki kreatinin değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.216$).

eGFR' nin değerlendirilmesi

Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formülü kullanılarak hesaplandı. Bu formül $175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa}) \times (1.212 \text{ Afroamerikalı ise})$ idi.

Tablo 4.11.' de gösterildiği gibi başlangıçta çalışmaya alınan hastaların eGFR ortalaması; TDF tedavisi alanlarda 106.79 ± 25.42 ml/dk iken ETV tedavisi alanlarda 111.02 ± 28.72 ml/dk idi. İki grup arasında ortalama eGFR değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.561$).

6. ayda eGFR ortalaması; TDF tedavisi alan hastalarda 100.27 ± 27.35 ml/dk ve ETV tedavisi alan hastalarda 107.07 ± 32.26 ml/dk idi. İki grup arasında ortalama eGFR değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.353$).

12. ayda eGFR ortalaması; TDF tedavisi alan hastalarda 97.95 ± 26.40 ml/dk ve ETV tedavisi alan hastalarda 118.47 ± 43.76 idi. İki grup arasında ortalama eGFR değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.024$).

24. ayda eGFR ortalaması; TDF tedavisi alan hastalarda 97.85 ± 28.32 ml/dk ve ETV tedavisi alan hastalarda 113.21 ± 36.08 ml/dk idi. İki grup arasında ortalama eGFR değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.033$).

TDF tedavisi alan hastaların başlangıç ile 24. ay ortalama eGFR değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0.001$). Ortalama eGFR değeri tedavi süresince başlangıç değerine göre azaldı.

TDF tedavisi alan hastaların ortalama eGFR' si ETV tedavisi alan hastalara göre belirgin olarak başlangıç değerlerine göre düşme gösterdi.

ETV tedavisi alan hastaların ise başlangıç ile 24. ay eGFR değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.355$).

Başlangıçta TDF tedavisi alan 56 hasta (%70) $eGFR \geq 90$ ml/dk (evre 1), 17 hasta (%28.75) $eGFR < 90$ ve ≥ 60 ml/dk (Evre 2) ve bir hasta (%1,25) $eGFR < 60$ ml/dk (Evre 3) idi.

ETV tedavisi alan 17 hasta (%77.27) $eGFR \geq 90$ ml/dk (evre 1), 5 hastanın (%22.73) $eGFR$ ' si < 90 ve ≥ 60 ml/dk (evre 2) idi. 24 aylık tedavi sonunda TDF tedavisi alan hastaalrardan 20 hasta $eGFR$ sine göre evre 1' den evre 2' ye, 8 hasta Evre

2' den Evre 1' e ve bir hasta evre 3' den evre 4' e geçiş yaptı. Entekavir tedavisi alan hastalardan ise eGFR' ye göre 2 hasta Evre 3' e, 1 hasta Evre 2' ye ve bir hasta Evre 1' e geçiş yaptı (Evreleme KDIGO kılavuzunun önerilerine göre yapılmıştır).

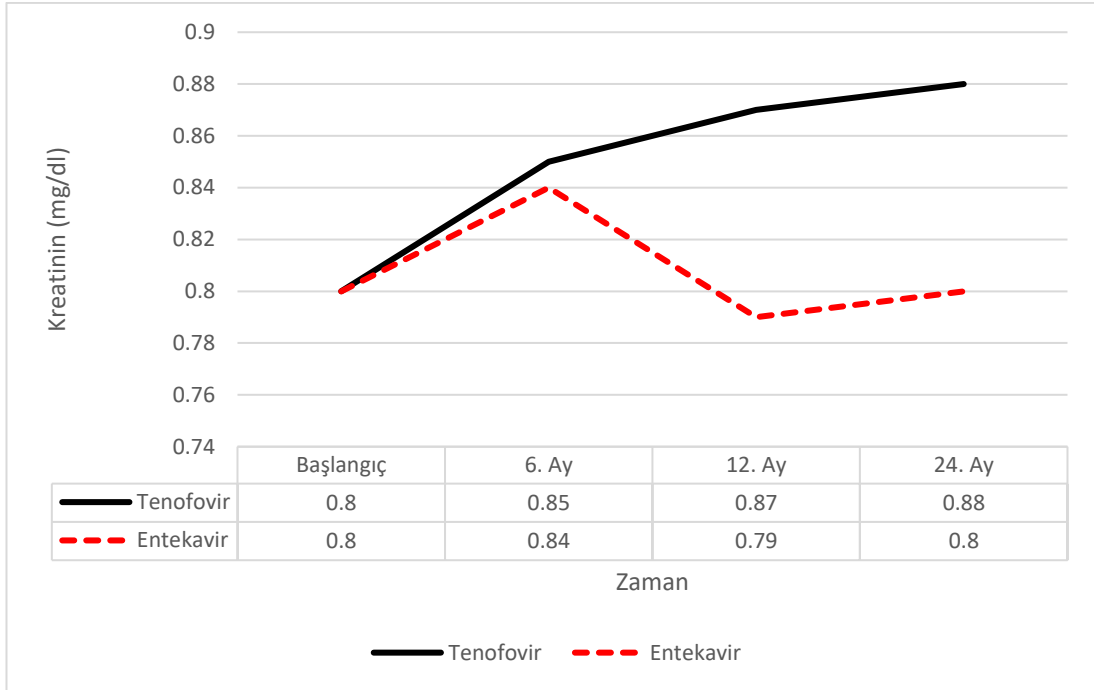
Tablo 4.11.' de TDF ve ETV tedavisi alan hastaların kreatinin ve eGFR değerlerinin zamanla değişimi gösterildi.

Tablo 4.11. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların kreatinin ve eGFR değerlerinin zamanla değişimi

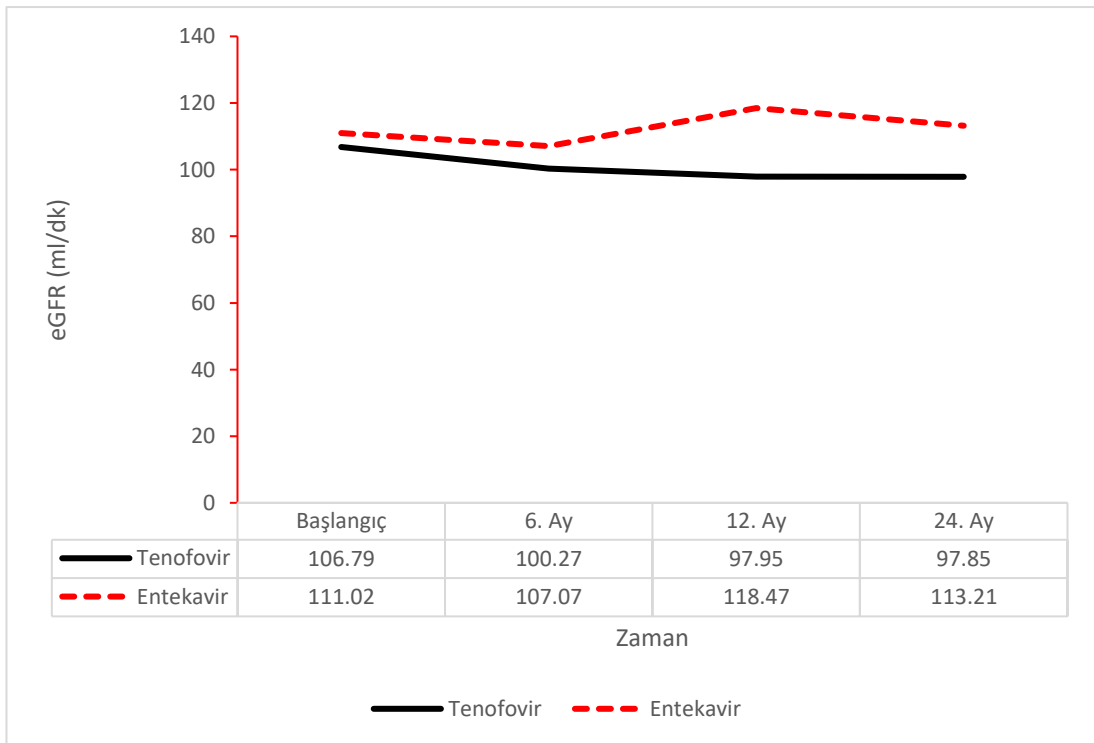
Aldığı tedavi Kreatinin,eGFR (mg/dl, ml/dk)	Başlangıç	6. ay	12. ay	24. ay	p
Tenofovir					
Kreatinin	0.80 ± 0.9	0.85 ± 0.22	0.87 ± 0.24	0.88 ± 0.26	<0.001*
eGFR	106.79 ± 25.42	100.27 ± 27.35	97.95 ± 26.40	97.85 ± 28.32	<0.001*
Entekavir					
Kreatinin	0.80 ± 0.20	0.84 ± 0.24	0.79 ± 0.23	0.80 ± 0.21	0.216
eGFR	111.02 ± 28.72	107.07 ± 32.26	118.47 ± 43.76	113.21 ± 36.08	0.335

(p<0.05 anlamlı)

Şekil 4.7 de tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların kreatinin değerlerinin zamanla değişimi ve şekil 4.8.' de eGFR değerlerinin zamanla değişim grafiği gösterildi.



Şekil 4.7. Tedavi gruplarının ortalama kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

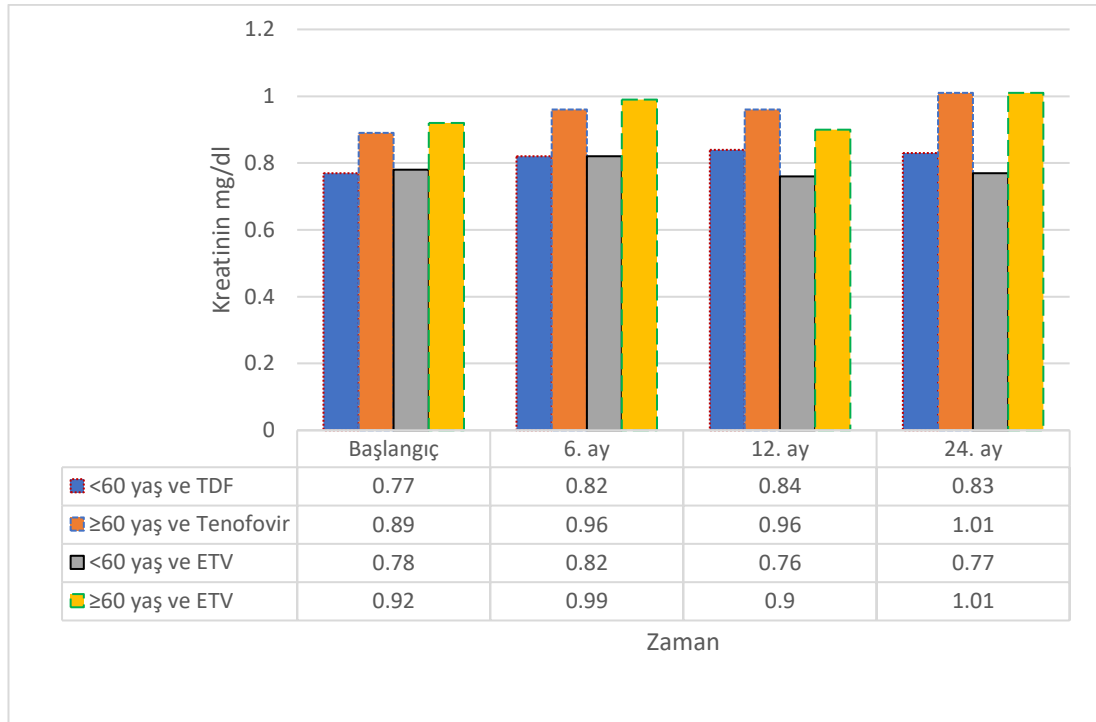


Şekil 4.8. Entekavir ve tenofovir gruplarının ortalama eGFR değerlerinin zamanla değişimi

TDF tedavisi alan 2 hastanın (%2.5) kreatinin değeri başlangıç değerinin 1.5 katına çıkarken ETV tedavisi alan hastalardan kreatinin değeri 1,5 kata çıkan hasta olmamıştır.

Yaş renal fonksiyonlar için bir risk faktörü kabul edildiği için hastaları yaş olarak 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayırdığımızda 81 hastanın(%79.4) 60 yaşın altında, 21 hastanın (%20.6) 60 yaş ve üzeri olduğu görüldü.

Ortalama kreatinin değerlerinin zamanla değişimi ETV tedavisi alan hastalarda iki yaş grubunda anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). TDF tedavisi alan hastalarda iki yaş grubunda anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0,05$).

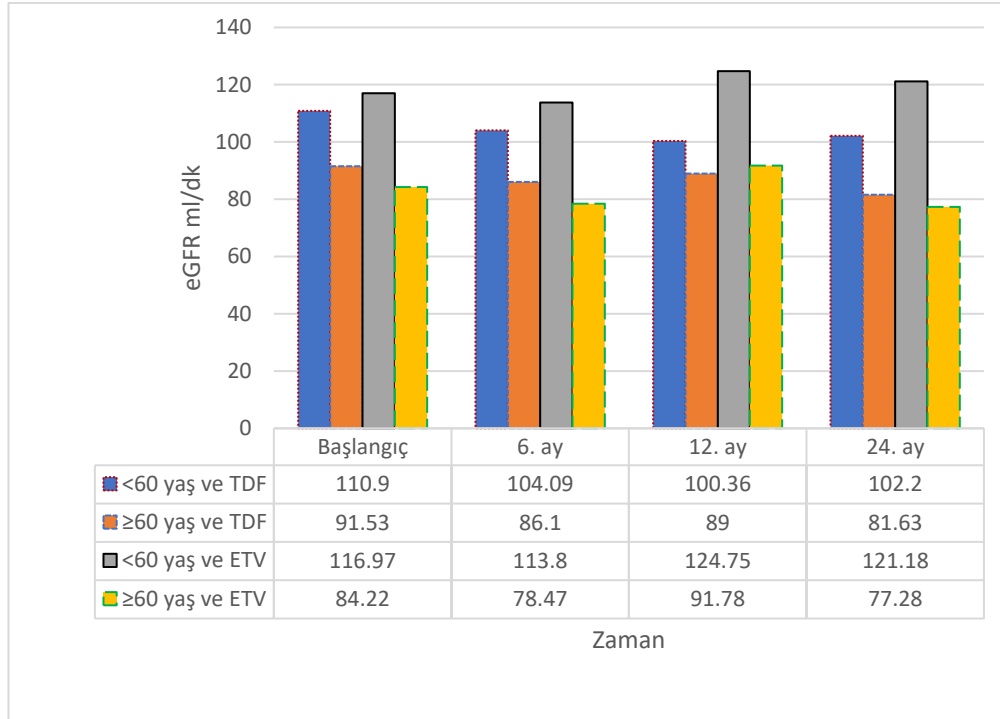


Şekil 4.9. Entekavir ve tenofovir kullanan hastaların yaşa göre kreatinin ortalamaları

Tablo 4.12. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların yaş grupları arasında kreatinin ortalamalarının değişimi

	Başlangıç	6. ay	12. ay	24. ay	p
Tenofovir					
60 yaş altı kreatinin	0.77	0.82	0.84	0.83	<0.05
60 yaş üstü kreatinin	0.89	0.96	0.96	1.01	
Entekavir					
60 yaş altı kreatinin	0.78	0.82	0.76	0.77	>0.05
60 yaş üstü kreatinin	0.92	0.99	0.9	1.01	

Hastaları yaşa göre 60 altı ve üzeri olarak tedavi gruplarına ayırdığımızda eGFR değerleri açısından ETV tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken TDF tedavisi alan hastalarda yaşlı gruptaki eGFR düşüşü daha fazla saptanmıştır($p<0.05$).



Şekil 4.10 Entekavir ve tenofovir kullanan grupların yaşa göre eGFR ortalamaları

Tablo 4.13. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaların yaş grupları arasında eGFR ortalamalarının değişimi

	Başlangıç	6. ay	12. ay	24. ay	p
Tenofovir					
60 yaş altı eGFR	110.9	104.09	100.36	102.2	<0.05
60 yaş üstü eGFR	91.53	86.1	89	81.63	
Entekavir					
60 yaş altı eGFR	116.97	113.8	124.75	121.18	>0.05
60 yaş üstü eGFR	84.22	78.47	91.78	77.28	

5.TARTIŞMA

Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfekte olup bunun 250 milyonunda kronik HBV enfeksiyonu mevcuttur(1). HBV akut hepatitten kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi karaciğer komplikasyonlarına neden olur. HSK gelişme olasılığı sirozu olmayan hastalarda yılda yaklaşık %1, sirozu olanlarda yılda %2 ila 8 arasındadır(3). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir(4). Genelde dünyada hepatit B prevalansında azalma olmasına rağmen son yapılan bir analize göre 1990' dan 2013' e hepatit B' ye bağlı karaciğer komplikasyonlarından ölüm oranı %33 artmıştır(5).

KHB enfeksiyonunda tedavinin amacı; kalıcı viral süpresyon ile birlikte biyokimyasal düzelme, karaciğer histolojisinde iyileşmenin sağlanması, siroz ve HSK gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. HBsAg' nin negatifleşmesini sağlamak ve anti-HBs antikor serokonversiyonu elde etmek oldukça güçtür. HBV replikasyonu doğrudan sitopatik etki göstermediği halde yapılan kohort çalışmalarının sonuçları, viral replikasyonun devamı ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu gösterir(63). Yüksek HBV DNA düzeyi (2000 IU/ml) HSK gelişiminde HBeAg, serum ALT düzeyi ve sirozdan bağımsız bir risk faktörüdür(64).

KHB tedavisinde tedavi yanıtı; virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt şeklinde değerlendirilir. Virolojik yanıtta hepatit B virüsünün replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması, serolojik yanıtta HBeAg veya HBsAg'nin kaybı ve serokonversiyonu, biyokimyasal yanıtta ALT değerlerinin normal sınırlara gerilemesi histolojik yanıtta ise fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar skorda en az 2 puan düzelme olması amaçlanır(10).

Günümüzde en sık kullanılan ve güncel kılavuzlarda önerilen tedaviler potent HBV inhibitörleri olan ve direnç açısından yüksek bariyere sahip olan TDF ve ETV' dir. Her iki ajan da monoterapide güvenle seçilebilir. Yeni yayınlanan EASL ve AASLD kılavuzlarına göre, ETV veya TDF, KHB için ilk basamak tedavilerdir(10). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan antiviral ajanlar olan tenofovir ve entekavirin etkinlik ve güvenilirliği üzerine veriler elde edilmiştir. 25.07. 2014 tarihinden önceki kısıtlanmış SUT uygulamaları sebebi ile bu tarihten önceki dönemlerde tenofovir ve

entekavirin kullanımı yaygınlaşmamıştı. Bu tebliğe göre HBV DNA<10⁷ kopya/ml olan hastalarda antiviral tedaviye, lamivudin veya telbivudin ile başlanması gerekmektedir.

Sunduğumuz çalışmada daha önce KHB tedavisi almamış, yeni tanı konup TDF veya ETV başlanan hastaların ilk 24 aylık takipleri incelenmiştir. Biyolojik, virolojik, biyokimyasal yanıt oranları ve bu ilaçların böbrek üzerine etkileri kreatinin ve eGFR üzerinden incelenmiştir.

EASLD yayınladığı son kılavuzda; 60 yaş üzerinde olan, eGFR<60 ml/dk olan, proteinürisi olan, hipofosfatemisi olan, hemodiyalize giren, osteoporoz ve fraktür öyküsü olan hastalarda TDF yerine TAF veya ETV' in tercih edilmesi gerektiğini bildirdi(10).

Nükleoz(t)id analoglarının (NA) renal fonksiyonlar üzerine yan etkileri dikkatlice incelenmesi gereken önemli bir konudur. Çünkü yalnızca hepatit B enfeksiyonunun kendisi bile renal fonksiyonların bozulma riskini arttırabilir(56). Nefrotoksisite genellikle proksimal tübül hasarından kaynaklanmakta olup artmış kreatinin seviyesi, proteinüri, nefrojenik diyabetes insipidus, hipofosfatemi ya da daha ağır bir form fankoni sendromu olarak kendini gösterebilir(60).

Aktif hastalığı olan KHB enfeksiyonunda hastaların çoğunda HBeAg negatiftir(65). Bizim çalışmamızda da tedavi başlangıcında 102 hastanın 71' i HBeAg negatif iken 31' inin HBeAg' si pozitif. HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitif veya negatif olsun ideal tedavi son noktası Anti HBs serokonversiyonu veya serokonversiyon olmadan sürekli HBsAg kaybıdır. Fakat bu oran %1-2 gibi düşük düzeylerde olduğu için HBeAg pozitif KHB hastalarında, Anti-HBe serokonversiyonu olan veya olmayan HBeAg kaybının indüksiyonu, kronik HBV enfeksiyonunun kısmi bir immün kontrolünü temsil ettiği için değerli bir son noktadır(10).

Tözün ve arkadaşlarının yaptığı bir saha çalışması olan TURHEP çalışmasında HBsAg pozitif tespit edilen 218 hastanın yaş ortalaması 42.8 idi(7). Köklü ve arkadaşlarının çalışmasında ETV grubunun yaş ortalaması 49.86 yıl iken TDF grubunun yaş ortalaması 47.74 yıl idi(66) . Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması

45.89 olarak saptanmıştır. Olgularımızın birçoğunun dördüncü ve beşinci dekatta olması, HBV enfeksiyonunda tedavi için önerilen yaş aralığı ile ilgili olabileceğini düşündürür. Nitekim AASLD kılavuzunda HBV tedavisi başlama kararı alırken 40 yaş üstü olma önerisi mevcuttur(12). Yine Tözün ve arkadaşlarının çalışmasına göre HBsAg' si pozitif hastaların %59.1' i erkek iken %40.8 i kadın olduğu saptandı(7). Bizim çalışmamızda ise %70.6' sını erkek, %29.4' ünün kadın olduğu görülmüştür. Tözün ve arkadaşlarının çalışmasında; erkek cinsiyette olma, HBsAg pozitifliği açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir(7). Bizim çalışmamız da benzer sonuçlar vermiştir. Bizim çalışmamızda HBeAg' si negatif olan hastalar HBeAg' si pozitif olan hastalardan daha yaşlıydı ve yaş ortalamaları sırası ile 49.56 yıl & 37.48 yıl idi. Benzer şekilde Zoulim ve arkadaşlarının ETV monoterapisi ile ETV ve TDF kombinasyon tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada HBeAg' si negatif ve pozitif olan gruplarda yaş ortalaması sırası ile 47 yıl & 36 yıl olarak bulunmuştur(67).

Ülkemizde bu iki grubu karşılaştıran ilk çalışma olan Güzelbulut ve arkadaşlarının retrospektif data analizinde naiv KHB hastalarında 48 haftalık ETV ve TDF tedavisi sonrası antivirallerin etkinliği araştırılmış, virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıtlarını karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 24 ETV, 20 TDF kullanan hasta vardı. ETV alan hastalar ile TDF alan hastalar arasında yaş, cinsiyet, HBeAg durumu, serum HBV DNA düzeyi, ALT seviyeleri, histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(68).

AASLD kılavuzunda ALT normalleşmesi erkeklerde <30 U/L, kadınlarda <19 U/L olarak kabul edilmiştir(12). Sunduğumuz çalışmada ALT normalleşmesinde cut off değerini EASLD' nin önerisine uyarak kadın ve erkeklerde 40 U/L olarak kabul ettik(10).

Olgularımızda ALT normalleşmesi açısından her iki tedavi grubunda da 24 aylık süreçte farklılık yoktu. HBeAg durumuna göre gruplara ayrıldığında 24. Ayda HBeAg pozitif olup ETV alan grupta diğer gruplara göre daha düşük oranda ALT normalleşmesi olduğu görülmüştür. Bu durumun sebebinin HBeAg pozitif ETV alan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Türkiye' den Doğan ve arkadaşlarının tedavi alan 94 KHB' li olgunun olduğu TDF ve ETV' nin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirdikleri 48 haftalık retrospektif bir çalışmada tedavinin

birinci yılında ALT normalleşmesi açısından TDF ve ETV grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır(69). Bizim çalışmamızda da tedavinin 1. Yılında ETV ve TDF gruplarında sırası ile virolojik yanıt %45.5 ve %75 iken ALT normalleşmesi %86.4 ve %83.75 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ALT normalleşmesi açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Marcellin ve arkadaşlarının KBH tedavisinde TDF' nin 10 yıllık güvenilirlik ve etkinlik çalışmasında TDF' nin uygun güvenlik seviyesine sahip olduğu, iyi tolere edildiği, belgelenmiş direnç gelişiminin olmadan viral süpresyonun devamını sağladığı belirtildi. Bu çalışmada tedavi başlangıcındaki 641 hastanın 203' ü 10 yıllık tedavi sürecini tamamlamıştır. HBeAg negatif ve pozitif hastalarda; biyokimyasal yanıt oranı sırası ile %83 & %77 olarak saptanmıştır. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu sırasıyla %52 & %27 olarak saptanmış ve bu hastalar genotip D veya A idi. 4 hastada ise HBsAg kaybı gözlenmiştir(70).

Başarır ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yılın sonunda ALT normalleşmesi; TDF grubunda %80, ETV grubunda %91 olarak gerçekleşmiştir ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(63). Güzelbulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ALT normalleşmesi, tedavinin 48. haftasında ETV grubundaki hastaların %79.2' sinde ve TDF grubundaki hastaların %85' inde gerçekleşmişti(68). Bizim çalışmamızda tedavinin 1. Yılında ALT normalleşmesi (biyokimyasal yanıt) TDF ve ETV gruplarında sırası ile %83.75 ve %86.4 olarak gerçekleşmiş ve literatürdeki önceki çalışmalarla bulgularımız örtüşmüştür.

Woo ve arkadaşlarının, mevcut tedavilerin tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığı 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak değerlendikleri çalışmada 1 yılın sonunda ALT normalizasyon oranı; TDF ve ETV gruplarında HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla %66 & % 70 ve HBeAg negatif hastalarda sırasıyla %73 & %66 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KHB tedavisinin ilk yılında TDF ve ETV' in, HBeAg pozitif hastalar için en güçlü oral antiviral ajanlar olduğu ve TDF' nin HBeAg negatif hastalar için en etkili oral antiviral ajan olduğu belirtilmiştir(71). Bizim çalışmamızda 1 yılın sonunda ALT normalleşmesi oranı HBeAg pozitif hastalarda TDF grubunda %87 ETV grubunda %62.5 ve HBeAg negatif hastalarda TDF grubunda %82.5 ve ETV grubunda %100 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda özellikle ETV grubunun daha yüksek oranda ALT normalleşmesi göstermesi hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Park ve arkadaşlarının çalışmasında da biyokimyasal yanıt oranları tenofovir için %79.3, entekavir için %83.7 oranında bildirilmiştir. Tedavi süresi tenofovir alanlarda ortalama 23.6 ay, entekavir alanlarda ortalama 27 ay olarak bulunmuş, gruplar arasında biyokimyasal yanıt oranlarında fark saptanmamıştır(72).

Kwon ve arkadaşlarının çalışmasında tenofovir alan gruptaki ALT normalleşme oranları 48, 96 ve 144. Haftalarda sırası ile %75.8, %82.1 ve %80.7 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada ALT normal sınırı olarak AASLD' nin önerisi kabul edildiğinde ALT normalleşme oranları 48, 96 ve 144. haftalarda sırasıyla %36.9, %45.4 ve %46.8 bulunmuştur(73).

Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı 96 haftalık HBeAg' si pozitif hastalarda TAF ve TDF' nin karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmasında ALT normalizasyonu 96. haftada TDF grubunda %68 idi. Yine bu çalışmada ALT üst sınırı olarak AASLD' nin önerisine uyulduğunda ALT normalizasyon oranı % 42 idi(74). Bizim çalışmamızda HBeAg' si pozitif olup TDF alan grubun 24. ay ALT normalizasyonu %87 saptanmıştı.

Bizim çalışmamızda 6,12 ve 24. Aylarda ALT normalleşme oranı açısından TDF ve ETV arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Dönemsel ALT normalleşme oranları literatürdeki verilerle paralellik göstermiştir.

KHB'nin birinci basamak tedavisinde gerçek yaşam verilerini içeren bir derlemede; virolojik yanıt oranları tenofovir için %71-%92 arasında, entekavir için %76-%96 arasında bildirilmiştir(75).

Marcellin ve arkadaşlarının KBH tedavisinde TDF' nin 10 yıllık güvenilirlik ve etkinlik çalışmasında HBeAg negatif ve pozitif hastalarda; virolojik yanıt oranı sırası ile %100 & %97.5 olarak saptanmıştır(70).

Wu ve arkadaşlarının tedavi naiv 106' sı TDF ve 313' ü ETV olmak üzere 419 hastayı uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 3 yıllık takip sonucunda TDF ve ETV gruplarında virolojik cevap HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla %96.4 & %92.1 iken HBeAg

negatif hastalarda sırasıyla %98.2 & %98.6 olarak saptanmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca TDF ve ETV grupları arasında tedavi sırasında 6. ay (HBeAg pozitif hastalarda %44 & %47.7 iken HBeAg negatif hastalarda %82.1 & %82.6), 12. ay (HBeAg pozitif hastalarda %72 & %80.2 iken HBeAg negatif hastalarda %94.6 & %93.6) ve 24. ay (HBeAg pozitif hastalarda %92.8 & %86.6 iken HBeAg negatif hastalarda %98.2 & %98.6) virolojik cevap oranlarında farklılık yoktu. Literatürdeki verilere uygun olarak HBeAg negatif hastalarda daha yüksek virolojik cevap sağlanmıştı(54). Bizim çalışmamızda tedavinin 24. ayında TDF ve ETV gruplarında sırası ile HBeAg pozitif hastalarda %73.9 & %50 iken HBeAg negatif hastalarda %89.5 & %100 olarak saptanmıştı. HBeAg negatif olgularda bizim çalışmamızda da daha yüksek virolojik yanıt alınırken Wu ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük virolojik yanıt sağlandığı görülmüştür. Virolojik yanıt konusunda daha düşük yanıt oranını çalışmalardaki hasta sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz(54).

Güzelbulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavinin 48. haftasında ETV grubundaki 24 hastadan 21'i (% 87,5) ve TDF grubundaki 20 hastadan 19'unda (%95) HBV DNA' nın saptanabilir düzeyin altına indiği görülmüştür(68).

Başarır ve arkadaşlarının çalışmasında birinci yılın sonunda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmesi ETV grubunda %88, TDF grubunda %75 oranındaydı ve aralarında anlamlı fark yoktu(63).

Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında 96. Haftada HBV DNA saptanamaz düzeye inme oranı; TDF alan HBeAg' si pozitif olan 292 hastada %75 , HBeAg negatif 127 hastada %91 olarak gerçekleşmişti(74).

Marcellin ve arkadaşlarının TDF ile adefovir dipivoksili karşılaştırdıkları çalışmada 1. yılın sonunda TDF alan grubun virolojik yanıtı HBeAg pozitif hastalarda %76 iken HBeAg negatif hastalarda %93 olarak saptanmıştır(57).

Bizim çalışmamızda entekavir ve tenofovir verileri karşılaştırıldığında HBV DNA negatifleşme oranları arasında 6-12-24. aylarda istatistiksel fark saptanmamıştır.

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında TDF ve ETV gruplarında tedavinin 3. yılında HBeAg kaybı sırası ile %53,8 ve %47,4 olarak ve HBeAg serokonversiyonu sırası ile %40,2 ve % 41,3 olarak saptanmıştır. HSK gelişimi ise TDF grubunda %4 ve ETV %2,7 olarak saptanmıştır(54).

Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında 96. haftada TDF kullanan hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu oranı sırası ile %18 & %12 olarak gerçekleşmiştir(74).

Chang ve arkadaşlarının yaptığı HBeAg pozitif ve negatif naif hastalarda 48 hafta boyunca lamivudin ve entekavir verilen hastaların karşılaştırıldığı çalışmada entekavir alan grubun 1 yılın sonunda HBeAg kaybının %22 olarak gerçekleştiği görüldü. Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1 yılın sonunda entekavir kullanan hastalarda %18 HBeAg kaybı görüldü.

Shi ve arkadaşlarının çalışmasında; TDF grubunda %13,3, ETV grubunda %7,6 HBeAg serokonversiyonu gelişmiş, gruplar arasında fark saptanmamıştır(77).

Kwon ve arkadaşlarının tedavi deneyimsiz TDF başlanan 579 hasta üzerinden yaptığı çok merkezli çalışmada 48. haftada HBeAg kaybı ve serokonversiyonu sırası ile %16 ve %7,6 iken 96. haftada %23,5 ve %8,9 idi(73). Marcellin ve arkadaşlarının KBH tedavisinde TDF' nin 10 yıllık güvenilirlik ve etkinlik çalışmasında HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu sırasıyla %52 & %27 olarak saptanmıştır ve bu hastalar genotip D veya A idi(70).

Bizim çalışmamızda tenofovir grubunda HBeAg negatifleşmesi ve serokonversiyonu 12. ayda sırası ile %13 ve %13, 24. ayda sırası ile %30,4 ve %21,7 saptanmıştır. Entekavir grubunda ise HBeAg negatifleşmesi ve serokonversiyonu 12. ayda sırası ile %37,5 ve %12,5, 24. ayda sırası ile %50 ve %12,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HBeAg serokonversiyon oranının yüksek çıkması hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında TDF kullanan grupta HBeAg pozitif grupta %1 HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiş ve HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmemiştir. HBeAg negatif grupta ise HBsAg kaybı ve HBsAg serokonversiyonu gerçekleşen hasta olmamıştır(74). Marcellin ve arkadaşlarının KBH

tedavisinde TDF' nin 10 yıllık güvenilirlik ve etkinlik çalışmasında 4 hastada HBsAg kaybı gözlenmiştir(70).

Park ve arkadaşları, HBeAg serokonversiyonunu tenofovir grubunda %17,5, entekavir grubunda %12,1 oranında bulmuş, gruplar arasında fark saptamamıştır(72)

Bizim çalışmamızda da entekavir kullanan hastalarda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmezken tenofovir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir (tüm hastaların %0.98' i TDF grubunun %1.25'i).

Antiviral tedavi özellikle de nükleotid analogu alanlarda, nefrotoksisite için en önemli risk faktörü renal hastalık için var olan risk faktörleridir. Bu risk faktörleri diyabetes mellitus varlığı, HIV ile koenfeksiyon, dekompanse siroz, kötü kontrollü hipertansiyon ve solid organ transplantasyonudur(78). Anneden çocuğa geçişin yüksek oranlarda olduğu bölgemizde, hastaların göreceli genç yaşta olması ve bu risk faktörlerinin düşük oranlarda olmasıyla bağlantılı olarak çalışmamızda komorbid durumlar dikkate alınmamıştır. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların verilerindeki eksiklikler de bu duruma sebep olmuştur.

Başarır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada entekavir ve tenofovir kullanan naiv hastalardan yalnızca entekavir kullanan bir hastada HBsAg serokonversiyonu sağlandı(63). Yapılan bir başka çalışmada entekavir kullanan HBeAg pozitif olgularda HBsAg negatifleşmesi 1 yılın sonunda %2, HBeAg negatif hastalarda ise < %1 bulunmuştur(79). Bizim çalışmamızda 24 ayın sonunda sadece 1 hastada HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir(TDF kullanan hasta).

Bizim çalışmamızda KDIGO kılavuzunun Akut Börek Hasarı Kriterlerine göre kreatinin değerinin bazale göre 0,3 mg/dl veya %50-%99 artış göstermesi risk olarak, bazal kreatinin değerinin %100-%199 'luk artış göstermesi hasar olarak kabul edildi(62). Tedavi boyunca ABH geçiren hasta olmazken tenofovir grubundaki 2 hasta KDIGO' ya göre risk olarak değerlendirildi fakat bu hastalarda da herhangi doz düzenlemesine gidilmedi.Tenofovir kullanan bir hastanın başlangıç MDRD değeri 43,15 ml/dk idi. Bu hasta başlangıç dozu olan 245 mg/ 2 günde dozuna tedavi boyunca devam etmiştir.

Lopez Centono ve arkadaşlarının KHB enfeksiyonu olan 32' si TDF ve 32' si ETV alan olmak üzere 64 hasta üzerinden yaptıkları 48 haftalık renal güvenilirlik çalışmasında eGFR'deki değişiklikleri kullanmışlardır. Bu çalışmada nefrotoksite (GFR < 60 ml/dk) gelişimi nedeniyle iki hastada tenofovir kesilmiş olmasına rağmen tedavi etkinliği açısından tenofovir entekavire göre üstün bulunmuş ve renal güvenilirliği açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır(80). Bizim çalışmamızda her iki grupta da ilaç kesilmesini gerektirecek GFR değişikliği gelişmemiştir. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamasının daha düşük olmasına, ciddi böbrek bozukluğu olan hastaların çalışma kapsamı dışında tutulmasına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda hastalarımızdan sadece 1 tanesinin eGFR<60 idi.

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında ETV grubunda eGFR' nin başlangıca göre stabil olduğu görülmüştür. TDF grubunda tedavinin ilk 6 ayı içinde ortalama eGFR' nin azaldığı görülmüştür. Tenofovirin tedavi sırasında entekavir ile karşılaştırıldığında daha yüksek akut böbrek hasarı insidansına sahip olabileceği belirtilmiştir(54)

Köklü ve arkadaşlarının hepatit B' ye karşı antiviral tedavilerin böbrek etkileri ve nefrotoksite farklılıkları çalışmasında 282 hasta entekavir, 273 hasta tenofovir almıştır. Bu çalışmada hastaların bazal, 1, 6, 12 ve 24. ay verileri değerlendirilmiştir. TDF alan grubun eGFR' si bazale göre sürekli düşüş gösterirken ETV' deki değişiklikler önemsiz bulunmuştur. TDF grubunun bazal kreatinin ortalaması 0,85 mg/dl iken ETV grubunun bazal kreatinin ortalaması 0,86 mg/ dl idi. 24 aylık tedavinin ardından kreatinin değerleri sırası ile 0,90 mg/dl ve 0,87 mg/dl olmuştur. eGFR ortalamaları ise TDF ve ETV gruplarında sırası ile başlangıç ve 24. ayda 100 ml/dk & 96,20 ml/dk ve 96,72 ml/dk & 95,94 ml/dk olarak gerçekleşmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada başlangıçta renal risk faktörleri olsun veya olmasın tenofovir dahil antiviral ajanların böbrekler üzerine tedaviyi kısıtlayıcı etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır(66). Bizim çalışmamızda da TDF ve ETV gruplarında başlangıç ve 24. ay kreatinin değerleri ortalamaları sırası ile 0,80 mg/dl & 0,80 mg/dl ve 0,87 mg/dl /0,79 mg/dl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki TDF ve ETV gruplarında eGFR değeri ise başlangıç ve 24. ayda sırası ile 106,79 ml/dk & 111,02 ml/dk ve 97,85 ml/dk & 113,21 ml/dk olarak saptanmıştır.

Kwon ve arkadaşlarının tenofovir kullanan hastalar üzerinden yaptığı çalışmada başlangıç ve 24. ay eGFR değeri 97.7 ml/dk & 89.7 ml/dk idi. Kreatinin seviyesi ise 3 yıllık takipte stabil seyretmiş hastaların % 0.9 unda başlangıca göre 0.5 mg/dl den fazla artış görülmüş. Bu çalışmada renal fonksiyonları etkileyen risk faktörlerinden yaş da ele alınmış ve hastalar 60 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 60 yaş üzeri gruptaki eGFR düşüşü daha fazla olmuş ve tenofovir alan yaşlı hastaların böbrek fonksiyon testlerinin yakından izlenmesi önerilmiştir(73). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yirmi ikisi klinik veya kohort çalışması, sekizi vaka raporu olmak üzere toplam 30 çalışmanın incelendiği yakın zamanda yapılmış bir derleme çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda nükleotid ve nükleozid analoglarının uzun dönem güvenilirlikleri değerlendirilmiştir. Gerçek yaşam verilerinin sunulduğu bu çalışmada hem entekavirin hem de tenofovirin iyi tolere edildiği, bu ilaçların klinik olarak belirgin laktik asidoz ve renal toksisiteye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda tenofovirin çelişkili nefrotoksik etki bildirimlerinin temelinde renal toksisiteyi farklı cut-off değerleri ile tanımlamanın ve hasta popülasyonundaki farklılıkların yatmakta olduğu ileri sürülmektedir(81).

Uzun süreli klinik çalışmalarda ve kayıt altına alınan faz 3 çalışmalarında NA naiv hastalarda entekavirin renal toksisite kanıtı bulunamamıştır(81). İki global randomize çalışmadan oluşan bir data analizinde tenofovir alan 535 hastanın 8 yıllık takibinde sadece bir hastada hafif böbrek yetmezliği gelişmişti(kreatinin:1,4 mg/dl ve kreatinin klirensi: 70 ml/dk)(81)

Yang ve arkadaşlarının kronik hepatit B monoenfeksiyonunda tenofovir ve entekavirin renal güvenliği üzerine yaptığı 21 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde renal fonksiyon belirteçlerine dayanarak, TDF ile tedavi edilen hastaların, böbrek fonksiyonlarında ETV ile tedavi edilenlere göre değişiklik gösterme olasılığının daha fazla olmadığı; ancak TDF alan hastaların eGFR' lerinin, ETV alan hastalara göre daha fazla düşme eğiliminde olduklarını saptamışlardır. Bu çalışmada TDF ile tedavi edilen hastaların eGFR'leri zamana bağlı bir şekilde azalırken, ETV ile tedavi edilen hastaların eGFR' leri çeşitli zaman noktalarında artmış veya azalmıştır(59).

Köksal ve arkadaşlarının Türkiye’ de yaptığı TDF tedavisi alan 44 hasta ve ETV tedavisi alan 32 hastanın CKD EPI ve sistatin C metodu ile eGFR değişikliklerinin gösterildiği prospektif kohort çalışmasında TDF tedavisi alan hastalarda 24 ayda ortalama kreatinin değerinin 0.76 mg/dl’ den 0.85 mg/dl’ ye yükselirken; ETV tedavisi alan hastalarda 24 ayda ortalama kreatinin değerinin 0.83 mg/dl den 0.8 mg/dl’ ye düştüğü saptandı. Her iki grupta da kreatinin değerlerinin zamanla değişimi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştı. Sistatin C kullanılarak CKD EPI metodu ile hesaplanan ortalama eGFR değerinin TDV tedavisi alan hastalarda 84,7 ml/dk’ dan 76.9 ml/dk’ ya düşerken; ETV tedavisi alan hastalarda 24 ayda ortalama eGFR değerinin 90 ml/dk’ dan 84.5 ml/dk’ ya düştüğü saptandı. eGFR değerindeki değişimde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ve TDF tedavisi alan grubun eGFR düşüşü daha fazla idi(82).

Literatürde daha önce yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamız örtüşmüştür. ETV grubunda başlangıç ve 24. ay eGFR ve kreatinin değerleri arasındaki fark önemsiz iken TDF grubunda kreatinin zamanla yükselmiş, eGFR de düşmüştür. Ancak bu değişiklikler hastalarda klinik olarak önem arz etmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KHB hastalarında TDF ve ETV' nin virolojik, serolojik, biyokimyasal yanıtları ve bu ilaçların böbrekler üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif karakterde olması en önemli kısıtlayıcı yönüdür. Hasta sayısının azlığından dolayı lamivudin, telbivudin ve adefovir grubunun olmaması, diğer renal toksisite göstergelerinden olan fosfor sonuçlarımızın olmaması, komorbid hastalıkların belirlenememesi, dekompanse siroz ve ileri evre böbrek hastalığı olanların dışlanması diğer kısıtlayıcı faktörlerdendir. Bununla birlikte uzun dönem renal toksisite etkisini gösterebilmek, hastaların uzun tedavi süresine sahip olması ve gerçek yaşam verilerinin sunulması bakımından önemli sonuçlar sunmaktadır. Sonuç olarak tenofovir başlangıç renal fonksiyonları normal sınırlar içinde olan, siroz gelişmemiş ve renal hastalık için klinik öneme sahip olmayan GFR azalmasına yol açsa da renal açıdan kullanımı güvenlidir. Bununla beraber herhangi bir nükleoz(t)id analogunun kullanımı süresince GFR ve kreatinini içeren böbrek fonksiyon testlerinin düzenli takibi gereklidir.

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 hastaların tedavi edilmesini önermektedir. Tedavi için önerilen birinci basamak oral antiviraller; tenofovir disoproksil fumarat, entekavir ve tenofovir alafenamiddir. EASLD' nin önerdiği TDF kullanımını kısıtlayıcı durumlarda TAF düşünülebilir.

Çalışmamızın her iki grubunda da başlangıç ortalama karaciğer transaminazlarının düzeylerinde gerileme oldu. Her iki tedavi grubunda literatürle uyumlu olarak virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt sağlandığı görüldü.

Çalışmamızda ETV ve TDF 'nin kronik hepatit B hastalarında olumlu etkilerinin olduğu, uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu görüldü. TDF tedavisi alan hastaların kreatinin düzeylerinde yükselme ve eGFR değerlerinde düşme gerçekleşti fakat klinik açıdan bu durum önemsiz olarak değerlendirildi. ALT normalizasyonu, HBV DNA ve HBeAg negatifleşmesi ve HBsAg kaybı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulamadık.

8.KAYNAKLAR

1. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen M-F. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2313–24.
2. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. PRACTICE GUIDELINE AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. 2015;261–83.
3. Pawlotsky J-M. Goldman-Cecil Medicine Twenty-Fifth Edition Chronic Viral And Autoimmune Hepatitis. 2019. 1000-1006 p.
4. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Apr;17(4):409–14.
5. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013 : fi ndings from the Global Burden of Disease Study 2013. 2013;1081–8.
6. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update Chronic Hepatitis B : Update 2009. 2009. 507-539 p.
7. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z. Seroprevalance of hepatitis B and C infections in Turkey. 2017;147–8.
8. Trépo C, Chan HLY, Lok A, Lyon HC De. Hepatitis B virus infection. 2014;2053–63.
9. Ay P, Torunoglu M, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013 Nov 21;18(47):20636.
10. EASLD CP. Clinical Practice Guidelines EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection q. *J Hepatol*. 2017;67(0).
11. Kowdley K V. Hepatitis B. 2019;1–3.
12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B:

- AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99.
13. Rosenberg W, Badrick T, Tanwar S. 61 - Liver Disease [Internet]. Sixth Edit. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Elsevier Inc.; 2019. 1348-1397.e16 p.
 14. Wells JT, Perrillo R. Chapter 79 – Hepatitis B [Internet]. Tenth Edit. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier Inc.; 2016. 1309-1331.e4 p.
 15. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection : Epidemiology and Vaccination. 2006;28:112–25.
 16. Dursun H, Albayrak A. Kronik Hepatit B Tedavisinde Mevcut Tedavilerle Gelinek Son Durum ve Ufuktaki Yeni Hedefler.
 17. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models : a systematic review. 2011;
 18. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey : a fi eldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(11):1020–6.
 19. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G DM, (Eds.). *İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002. 1350-1370 p.
 20. Kandemir Ö Danalıoğlu A. Hepatit B’den D’ ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. 2015. 3-100 p.
 21. Güçlü E, Faruk Geyik M, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları D, Adresi Y, Ertuğrul Güçlü Ardahan Devlet Hastanesi U, et al. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg* [Internet]. 2012;4(2):54–8.

22. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. ANKEM Derg. 2013;27:34–128.
23. Global hepatitis report, 2017. 2017.
24. Dal A, Hepatit AV, Sar A, Sar K, Sar E, Tip H, et al. Akut viral hepatitin tarihçesi. 1988;1(1):4–5.
25. Krugman S. History of Acute Viral Hepatitis. Mod Concepts Acute Chronic Hepat. 2012;(2):3–9.
26. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):351–66.
27. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology. 1993;104(4):955–63.
28. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. Korean J Intern Med. 2011;26(3):255–61.
29. Access O. Medical Virology of Hepatitis B : how it began and where we are now. 2013;1–25.
30. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. 2007;13(1):48–64.
31. Diseases I. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi : Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. 2014;(June):2–18.
32. Zhang Q, Cao G. Genotypes , mutations , and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. 2011;11(2):86–91.
33. McCormick M c. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF CHICAGO LIBRARIES on August 20, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights. 1985;
34. Tabak F. Akut Hepatitleri. Hepato-Bilier Sist ve Pankreas Hast Sempozyum Dizisi. 2002;28:43–55.

35. Konerman MA, Lok AS. 32 - Epidemiology, Diagnosis, and Natural History of Hepatitis B [Internet]. Seventh Ed. Zakim and Boyer's Hepatology (Seventh Edition). Elsevier Inc.; 2018. 474-484.e4 p.
36. Tseng TC, Huang LR. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 8):S765–70.
37. Guidelines For The Prevention, Care And Treatment Of Persons With Chronic Hepatitis B Infection. 2015.
38. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. 2004;
39. Thio CL, Hawkins C. 148 - Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus [Internet]. Eighth Edi. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2019. 1815-1839.e9 p.
40. Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. 2010;921–35.
41. Dea- BI, Dea- BI. Iver iopsy. *English J.* 2001;344(7):495–500.
42. Campbell MS, Reddy KR. Review article : the evolving role of liver biopsy. 2004;249–59.
43. Flemming JA, Hurlbut DJ, Mussari B, Frcpc LCH, Flemming JA, Hurlbut DJ, et al. Liver biopsies for chronic hepatitis C : Should nonultrasound-guided biopsies be abandoned ? 2009;23(6):425–30.
44. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models. 2007;28(February):3–10.
45. Callea F, Grootes J De, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. 1995;696–9.
46. Review E. Hepatitis B infection and renal disease : Clinical , immunopathogenetic and therapeutic considerations. 1990;37:663–76.

47. Salvaggio SE, Giacomelli A, Falvella FS, Oreni ML, Meraviglia P, Atzori C, et al. Clinical and genetic factors associated with kidney tubular dysfunction in a real-life single centre cohort of HIV-positive patients. 2017;1–6.
48. Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS, Cihlar T, Ho ES, et al. Human Renal Organic Anion Transporter 1 (Hoat1) And Its Role In The Nephrotoxicity Of Antiviral Nucleotide Analogs Nephrotoxicity Of Antiviral. 2007;7770.
49. TÜRKİYE VİRAL HEPATİTLER TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017.
50. SUT, Kurumu SG Sos Güvenlik Kurumu Sağlık Uygul Tebliği İşlenmiş Güncel 2013 2019.
51. Yamazhan T. Kronik hepatit b tedavisinde güncel durum. Vol. 25, ANKEM. 2011. 234-237 p.
52. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. Gastroenterology. 2014;146(1):15–9.
53. Kim SU, Kim D, Ahn SH, Han K. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea : data from the clinical practice setting in a single- center cohort. 2015;(September 2014).
54. Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017;23(7):464–9.
55. Asci Z, Tunay H, Demirturk N. A Rare Side Effect Due to Tenofovir Disoproxil Fumarate: Pruritus. Klimik Dergisi/Klimik J. 2015;28(3):126–8.
56. Shin JH, Kwon HJ, Jang HR, Lee JE, Gwak GY, Huh W, et al. Risk factors for renal functional decline in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents. Med (United States). 2016;95(1):1–10.

57. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, Man RA De, Krastev Z, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. 2008;
58. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels: A Guide to Sustained Response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. 2008;1141–50.
59. Yang YM, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV mono-infection. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1273–85.
60. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W, Chen C, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection : a randomised , double-blind , phase 3 , non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2016;1(3):185–95.
61. Kao YLJ, Piratvisuth T, Lik H, Chan Y. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B : A 2012 update Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B : a 2012 update. 2012.
62. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012;2(1).
63. Başarir İ, İlikhan S, Harmandar F, Soyaltin UE, Aydemir S, Üstündağ Y. Assessment of treatment responses in patients with chronic active hepatitis B. *Akad Gastroenteroloji Derg.* 2013;12(2):58–65.
64. Chen C. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *Am Med Assoc.* 2006;295(1):65–73.
65. João Galizzi F, Souto FJD. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatol Int.* 2010;4:511–5.

66. Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):310–9.
67. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos (t) ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the Below study. *J Hepatol.*2015;62(1):56–63.
68. Guzelbulut F, Senates E, Universitesi IM, Ozkara S. Hepato-Gastroenterology Open Access , Ahead of Print Liver , Original Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in. *Hepatogastroenterology.* 2011;(May 2015).
69. Bilge Ü, An DO, Kara B, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naïve. 2012;2012(3):247–52.
70. Marcellin P, Wong D, Siewert W. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Liver International.* 2019;39(10):1868–75.
71. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, et al. Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B : A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. *YGASt* [Internet]. 2019;139(4):1218–1229.e5.
72. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment- naïve chronic hepatitis B patients. *Biomed Cent Gastroenterol* 1739. 2017;1–9.
73. Kwon JH, Song MJ, Jang WJ, Bae SH, Young JC, Yoon KS. Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment - Naïve Patients with Chronic Hepatitis B in Korea. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(7):2039–48.
74. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Gane EJ, Buti M, Chan HLY. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs . tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(4):672–81.

75. 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. *J Viral Hepat.* 2012;19(6):377–86.
76. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci.* 2013;10(4):427–33.
77. Shi H, Huang M, Lin G, Li X, Wu Y, Jie Y, et al. Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients with High HBV DNA. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
78. Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article : nucleos (t) ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39.
79. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist.* 2011;4:55–64.
80. Centeno BL, Borrell RC, Luisa M, García G, Fenollera PS. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Farm Hosp.* 2016;40(4):279–86.
81. Lampertico P, Chan HLY, Janssen HLA, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article : long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(1):16–34.
82. Koksal AR, Alkim H, Boga S, Iyisoy MS, Sen I, Neijmann ST, et al. Value of Cystatin C – Based e-GFR Measurements to Predict Long-Term Tenofovir Nephrotoxicity in Patients With Hepatitis B. *Am J Ther.* 2019;31.

ÖZGEÇMİŞ

1986 Sivas doğumlu olan Erdi ŞEKER ilk ve ortaöğretimini Sivas’ da tamamladı. 2006 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde lisans eğitimine başladı. 2012 yılında ilk görev yeri olan Sivas/Doğansar’ da çalışmaya başladı. Burada İlçe Hastanesi Baştabipliği görevinin yanısıra İlçe Sağlık Grup Başkanlığını yürüttü. 2014 yılında iş yeri hekimliği sertifikasını aldı. Akabinde Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü İş Sağlığı ve Güvenliği Birimi’ nin kuruluşunda görev aldı. Eylül 2014’ de Yıldızeli Güneykaya Beldesi’ nde aile hekimliği görevine başladı. 2015 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde İç Hastalıkları ihtisasına başladı. Şuanda ihtisas eğitimine devam etmekte olup evli ve bir kız çocuğu babasıdır.