



**TC. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KRONİK HEPATİT B TANISIYLA BİR YIL VEYA DAHA FAZLA**  
**SÜRE İLE TENOFVİR VEYA ENTEKAVİR TEDAVİSİ ALAN**  
**HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI**  
**HİSTOPATOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE VİROLOJİK**  
**PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Duygu ÇERÇİOĞLU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2017**



**TC. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KRONİK HEPATİT B TANISIYLA BİR YIL VEYA DAHA  
FAZLA SÜRE İLE TENOFVİR VEYA ENTEKAVİR TEDAVİSİ  
ALAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI  
HİSTOPATOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE VİROLOJİK  
PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Duygu ÇERÇİOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Salih CESUR**

**ANKARA  
2017**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin ve kontrol biyopsilerin yapılmasında büyük emeği olan, asistanlık sürecimde eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman huzurlu ve hoşgörülü bir ortamda çalışmamıza olanak tanıyan ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Klinik İdari ve Eğitim Sorumlumuz Sayın Uzm. Dr. Sami KINIKLI'ya,

Tez çalışma sürecinde ve asistanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; yardımını ve desteğini her zaman gördüğüm değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Salih CESUR'a,

Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmelerini yapan Uz. Dr. M. Alparslan GÖNÜLTAŞ ve Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU'na,

Geniş bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Necla EREN TÜLEK'e,

Eğitimime büyük katkısı olan, ilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cemal BULUT'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren bana yol gösteren, sonsuz desteğini, hoşgörüsünü, güler yüzünü ve sevgisini bizden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU'na,

Asistanlık sürecimde almış olduğum teorik ve pratik eğitimlerde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. F. Şebnem ERDİNÇ ve Sayın Doç. Dr. Günay TUNCER ERTEM'e,

Hem eğitimim hem de tez çalışmam süresince bilgilerinden faydalandığım klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Kader ARSLAN, Uzm. Dr. Esra KAYA KILIÇ, Uzm. Dr. Şerife ALTUN DEMİRTAŞ, Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER, Uzm. Dr. Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ ve Uzm. Dr. Metin ÖZSOY'a,

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, tanıştığımız günden beri manevi desteklerini yanımda hissettiğim, en güzel anları paylaştığım değerli arkadaşlarım Dr. Tuba İLGAR ve Dr. Mehtap ALEV'e,

Asistanlığım boyunca birlikte pek çok şey paylaştığım, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimiz hemşirelerine, laboratuvar teknisyenlerine, sekreterlerine ve diğer çalışanlarına,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan, doğduğum günden itibaren her an yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim canlarım; annem Feride ve babam Sıdkı ÇERÇİOĞLU'na; kardeşlerim Çağla ÇERÇİOĞLU ve Bahar-Furkan DEMİRBAŞ'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Duygu ÇERÇİOĞLU

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
RESİM LİSTESİ .....	vii
GRAFİK LİSTESİ .....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Viral Hepatitler .....	3
2.2. Hepatit B Virüsü.....	3
2.2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi.....	3
2.2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı .....	4
2.2.3.Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı ve Viral Proteinler .....	5
2.2.4.Hepatit B Virüsünün Replikasyonu .....	7
2.2.5. Hepatit B Virüsünün Genotipleri .....	9
2.3. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi .....	10
2.3.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevelansı .....	10
2.3.2. Bulaşma Yolları .....	11
2.4. Patogenez.....	13
2.5. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Kliniği ve Evreleri .....	14
2.6. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Tanısı .....	18
2.7. Kronik Hepatit B'de Tedavi .....	20
2.7.1. Tedavi Seçenekleri.....	20
2.7.2. Tedavi Endikasyonları .....	23
2.7.3. Tedavi Amacı ve Sonlanım Noktası .....	23
2.7.4. Tedaviye Yanıt Tanımları .....	24
2.7.5. Tedavi Stratejileri.....	25

2.8. Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojisi .....	25
2.8.1. Karaciğer Biyopsisi .....	25
2.8.2. Karaciğerin Normal Histolojisi.....	27
2.8.3. Kronik Viral Hepatit B'de Histopatoloji .....	29
2.8.4. Kronik Hepatitte Sayısal Derecelendirme .....	31
2.8.5. Antiviral Tedavi ve Histopatoloji Arasındaki İlişki.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	35
3.1. Vakaların Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	35
3.1.1. Tedaviye Yanıt Kriterleri .....	36
3.1.2. Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi .....	37
3.1.3. Virolojik ve Biyokimyasal Testlerde Kullanılan Yöntemler .....	38
3.2. İstatistiksel Analiz .....	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Hastaların Demografik Verileri .....	40
4.2. Tedavi Grupları ve Tedavi Süreleri .....	40
4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları .....	42
4.4. Hastaların Histopatolojik Bulguları .....	44
4.5. Hastaların Histolojik Yanıtları .....	47
4.6. Virolojik Yanıtlar.....	53
4.7. Serolojik Yanıtlar.....	53
4.8. Biyokimyasal Yanıtlar .....	54
5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇ .....	69
7. KAYNAKLAR .....	71

## KISALTMALAR

<b>ADV</b>	Adefovir disoproxil
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>ALP</b>	Alkalen Fosfotaz
<b>Anti-HBc</b>	Hepatit B cor antijenine karşı gelişen antikor
<b>Anti-HBe</b>	Hepatit B 'e' antijenine karşı gelişen antikor
<b>Anti-HBs</b>	Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>Au Ag</b>	Avustralya antijeni
<b>ccc-DNA</b>	Covalently circular closed (Kovalan bağlarla kapanmış halkasal) DNA
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>ELISA</b>	Enzyme –Linked Immunosorbent Assay
<b>ETV</b>	Entekavir
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaz
<b>HAI</b>	Histolojik aktivite indeksi
<b>HAV</b>	Hepatit A Virüsü
<b>HBcAg</b>	Hepatit B Kor Antijeni
<b>HBeAg</b>	Hepatit B "e" Antijeni
<b>HBsAg</b>	Hepatit B Yüzey Antijeni
<b>HBx</b>	Hepatit B x proteini
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCC</b>	Hepatoselüler karsinoma
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüsü
<b>HDV</b>	Hepatit D Virüsü
<b>HEV</b>	Hepatit E Virüsü
<b>HIV</b>	İnsan İmmünyetmezlik Virusu
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>IgG</b>	İmmünglobulin G
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IU</b>	International Unit
<b>kD</b>	Kilodalton
<b>LAM</b>	Lamivudin
<b>mg</b>	Miligram

<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex (Majör doku uyuşum kompleksi)
<b>mL</b>	Mililitre
<b>mRNA</b>	Mesajcı RNA
<b>NA</b>	Nükleozid/Nükleotid Analogları
<b>nm</b>	Nanometre
<b>NPC</b>	Nükleer por kompleks
<b>NTCP</b>	Sodyum taurokolat kotransport polipeptid
<b>NÜS</b>	Normal üst sınır
<b>ORFs</b>	Open reading frames (Açık okuma çerçevesi)
<b>Peg-IFN</b>	Pegile İnterferon
<b>pgRNA</b>	Pregenomik RNA
<b>PZR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>qHBsAg</b>	Kantitatif HBsAg
<b>rcDNA</b>	Gevşek sirküler DNA
<b>TAF</b>	Tenofovir alafenamid
<b>TBV</b>	Telbivudin
<b>TDF</b>	Tenofovir disoproksil fumarat
<b>TNF</b>	Tümör nekrozis faktör

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Hepatit B Virüsü ve HBsAg'nin yapısı A, HBV'nin elektron mikroskopi görüntüsü. B, HBV (42 nm)'nün yapısı: Negatif (komplet) iplikçiğin 5' ucunda kovalent bağlı proteini bulunan, kısmen çift sarmallı DNA genomu ..... 6
- Şekil 2.2.** Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler ..... 7
- Şekil 2.3.** HBV'nin yaşam döngüsü ..... 9
- Şekil 2.4.** HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı ..... 10
- Şekil 2.5.** Dünyada hepatit B yüzey antijeni pozitifliği prevalansı ..... 11
- Şekil 2.6.** HBV'ye karşı gelişen hücresel immün cevap ..... 14
- Şekil 2.7.** Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri ..... 15



## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 2.1.</b> Yüksek viremili kronik hepatit B taşıyıcılarının 1 ml serumlarında bulunan HBV ilişkili partikül sayısı ve bunların elektron mikroskopik görüntüsü .....	5
<b>Resim 2.2.</b> Klasik hepatik lobül .....	27
<b>Resim 2.3.</b> Portal triad.....	28
<b>Resim 2.4.</b> Solda, germinal merkezli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve portal inflasmasyon; sağda hepatosit nekrozları ve onları çevreleyen inflamatuvar hücreler .....	30
<b>Resim 2.5.</b> Karaciğer dokusunda immünhistokimyasal boyalar ile HBsAg (solda) ve HBcAg (sağda) gösterilmesi.....	31

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik 4.1.** Tedavi Gruplarına Göre HBeAg Pozitif Hastaların Dağılımı ..... 42

**Grafik 4.2.** Tedavi öncesi ve sonrası HAI ve Fibrozis Evreleri..... 46



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Fazları.....	16
<b>Tablo 2.2.</b>	Hepatit B'de Serolojik Testlerin Yorumlanması.....	19
<b>Tablo 2.3.</b>	Ishak Sayısal Değerlendirme Sistemi .....	32
<b>Tablo 4.1.</b>	Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	40
<b>Tablo 4.2.</b>	Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı.....	41
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Süreleri.....	42
<b>Tablo 4.4.</b>	Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT, HBV-DNA Düzeyleri ile Nekroinflamatuvar (HAI) ve Fibrozis Skorları .....	43
<b>Tablo 4.5.</b>	Tedavi Gruplarının Tedavi Öncesi HAI Skorlarına Göre Hepatit ve Fibrozis Evreleri .....	45
<b>Tablo 4.6.</b>	Tedavi Gruplarının Tedavi Sonrası HAI Skorlarına Göre Hepatit ve Fibrozis Evreleri .....	45
<b>Tablo 4.7.</b>	Tedavi Grupları Arasında Histolojik Yanıt Oranları .....	47
<b>Tablo 4.8.</b>	Tedavi Gruplarına Göre Nekroinflamatuvar Skorda ve Fibrozis Skorunda İyileşme Oranları.....	48
<b>Tablo 4.9.</b>	Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerine Göre Histolojik Yanıt, Nekroinflamatuvar Skor ve Fibrozis Skorunda İyileşme Oranları .....	50
<b>Tablo 4.10.</b>	Histolojik Yanıt İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler .....	52
<b>Tablo 4.11.</b>	Nekroinflamatuvar Skorda İyileşme İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler.....	52
<b>Tablo 4.12.</b>	Fibrozis Skorunda İyileşme İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler.....	53
<b>Tablo 4.13.</b>	Tedavi Gruplarında HBeAg Kaybı ve Serokonversiyonu .....	54
<b>Tablo 4.14.</b>	Tedavi Gruplarında Biyokimyasal Yanıt Oranları .....	54

## ÖZET

Kronik hepatit B (KHB) hastalarında tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonların önlenerek hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Kronik hepatit B hastalarında antiviral tedavi ile histopatolojik iyileşme görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, bir yıl veya daha fazla süre ile tenofovir veya entekavir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik, biyokimyasal (ALT), serolojik (HBeAg, HBsAg) ve virolojik parametreler (HBV-DNA) ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya tenofovir tedavisi alan 56 hasta (32 tedavi naif, 24 tedavi deneyimli) ile entekavir tedavisi alan 31 hasta (18 tedavi naif, 13 tedavi deneyimli) olmak üzere toplam 87 KHB hastası dahil edildi. Hastaların tedavi başlangıcındaki, 3'er aylık kontrollerindeki ve tedavi sonundaki HBV-DNA, ALT, HBsAg ve HBeAg değerleri kaydedildi. Bir yıl veya daha fazla süre ile tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalara kontrol karaciğer biyopsisi yapıldı. Histopatolojik evreleme modifiye Knodell Sistemine göre skorlandı. Hastaların histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt oranları ile Knodell nekroinflamatuvar skorları ve fibrozis skorlarındaki değişimi araştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS versiyon 23.0 programı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet, HBeAg pozitif hasta oranları, tedavi öncesi ortalama ALT, serum HBV-DNA değerleri ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skorları benzerdi ( $p>0,05$ ). Tedavi süresi tenofovir grubunda median 40 ay, entekavir grubunda median 45 aydı. Tedavi sonunda her iki grupta HBV-DNA, ALT değerleri ve HAI skorları ortalamalarında anlamlı olarak azalma görüldü (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ); ancak fibrozis skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tüm hastalarda %62,1, tenofovir grubunda %66,1 ve entekavir grubunda %54,8 oranında histolojik yanıt elde edildi. Tenofovir alan hastaların %12,5'inde,

entekavir alan hastaların %12,9'unda fibrozis skorlarında iyileşme görüldü. Tenofovir grubunda %14,3, entekavir grubunda %22,6 oranında fibrozis skorunda kötüleşme saptandı. Tedavi başlangıcında fibrozis evresi orta - ileri evre (fibrozis skoru:3-6) olanlarda, histolojik yanıt, HAI ve fibrozis skorlarında iyileşme, fibrozis evresi hafif (fibrozis skoru:1-2) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,049$ ,  $p=0,000$ ). Lojistik regresyon analizi yapıldığında; fibrozis evresinin orta-ileri olması, histolojik yanıt sağlanmasında ve fibrozis skorunda iyileşmede bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu (sırasıyla  $OR=3,99$ ,  $p=0,01$ ;  $OR=31,67$ ,  $p=0,002$ ). Tedavi süresi beş yıldan uzun olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme daha yüksekti ( $p=0,014$ ) ; lojistik regresyon analizinde de, tedavi süresinin beş yıldan uzun olması nekroinflamatuvar skorda iyileşme için bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu ( $OR=5,79$ ,  $p=0,02$ ).

Entekavir alan hastaların tümünde, tenofovir kullanan hastaların %98,2'sinde virolojik yanıt elde edildi. Tenofovir grubunda %75, entekavir grubunda %83,3 oranında biyokimyasal yanıt sağlandı. HBeAg kaybı tenofovir grubunda %33,3, entekavir grubunda %50 oranında; HBeAg serokonversiyonu tenofovir grubunda %16,7, entekavir grubunda %33,3 oranında görüldü. Entekavir grubunda HBsAg kaybı ve serokonversiyonu gelişen bir hasta (%3,2) mevcuttu. Tenofovir ve entekavir grupları arasında virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıtlar ile HAI ve fibrozis skorlarında iyileşme açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Literatürde kronik hepatit B hastalarında histolojik yanıtları ve histolojik iyileşmeye etki eden faktörleri araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Sonuç olarak, antiviral tedavilerin karaciğer histolojisindeki iyileşmeye etkilerinin anlaşılabilmesi için uzun süreli tedavi alan, daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, tenofovir, entekavir, histolojik yanıt, HAI skoru, fibrozis skoru

## SUMMARY

The aim of the treatment for chronic hepatitis B (CHB) patients is to reduce the mortality and morbidity; by preventing the complications such as cirrhosis, hepatic failure and hepatocellular carcinoma, which might be the result of progression of the disease. There are some studies reporting that histopathologic improvement of chronic hepatitis B patients has been acquired by antiviral therapy.

The aim of this study is to make comparison between before and after treatment status of chronic hepatitis B patients, who received tenofovir or entecavir therapy for one year or more, in terms of histopathological, biochemical (ALT), serologic (HBeAg, HBsAg), virologic parameters (HBV-DNA) and their responses to the treatment.

A total of 87 CHB patients were enrolled, including 56 patients (32 treatment naive, 24 treatment experienced) receiving tenofovir and 31 patients receiving entecavir therapy (18 treatment naive, 13 treatment experienced). HBV-DNA, ALT, HBsAg and HBeAg values were recorded in the beginning of the treatment, at quarterly controls and at the end of the treatment. Control liver biopsies were performed on patients who received tenofovir or entecavir therapy for one year or more. Histopathologic grading was scored according to modified Knodell system. The histological, virological, serological and biochemical response rates of the patients and changes in Knodell necroinflammatory and fibrosis scores were investigated. SPSS 23.0 was used for statistical analysis and p values below 0.05 were considered as statistically significant.

Patients in two treatment groups were similar in terms of basic parameters: age, gender, ratios of HBeAg positivity, pre-treatment mean ALT, serum HBV-DNA levels and mean histological activity index (HAI) and fibrosis scores ( $p > 0,05$ ). The median duration of the treatment was 40 months in the tenofovir group and 45 months in the entecavir group. At the end of the treatment, there was a significant decrease in mean values of HBV-DNA, ALT and HAI scores for both groups ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ; respectively); however, not any

statistically significant change was observed in fibrosis scores ( $p > 0,05$ ). Histological responses were obtained from 62,1% of all patients, 66,1% from the tenofovir group and 54,8% from the entecavir group. While the treatment with tenofovir resulted in improvement of Ishak fibrosis scores by 12,5 percent of the patients, the treatment with entecavir resulted in improvement of Ishak fibrosis scores by 12,9 percent. For 14,3 percent of the tenofovir-treated patients and for 22,6 percent of the entecavir-treated patients, the Ishak fibrosis scores worsened. The patients who were in intermediate/advanced fibrosis stage (fibrosis score:3-6) in the beginning of the treatment had a significantly higher histological response and improvement in HAI and fibrosis scores than patients with mild stage (fibrosis score:1-2) ( $p=0,005$ ,  $p=0,049$ ,  $p=0,000$ , respectively). Middle/advanced fibrosis stage was also found as independent determinant factor on histological response and improvement of fibrosis score, in logistic regression analysis (OR=3,99,  $p=0,01$ ; OR=31,67,  $p=0,002$ ; respectively). Improvement of necroinflammatory score was higher in those with treatment duration longer than 5 years ( $p=0,014$ ). It is also found by the logistic regression analysis that treatment duration longer than 5 years is an independent determinant for improvement of necroinflammatory score (OR=5,79,  $p=0,02$ ).

Virological response was obtained from 98,2% of the patients using tenofovir and from all of the patients using entecavir. 75% of the tenofovir group and 83,3% of the entecavir group provided biochemical response. HBeAg loss was 33,3% in the tenofovir group and 50% in the entecavir group and HBeAg seroconversion was 16,7% in the tenofovir group and 33,3% in the entecavir group. One patient (%3,2) had HBsAg loss and seroconversion in the entecavir group. There was no significant difference in the virological, serological, biochemical and, histological responses and improvement of HAI and fibrosis scores between tenofovir and entecavir groups ( $p > 0,05$ ).

There are few studies in the literature that investigate histological responses and factors affecting histologic recovery in patients with chronic hepatitis B. In conclusion, further studies involving a large number of patients receiving long-

term therapy should be done to understand the effects of antiviral treatments on healing of liver histology.

Keywords: Chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir, histological response, HAI score, fibrosis score





# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaklaşık iki milyar insanın Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu, 240 milyon insanda da kronik hepatit B hastalığı olduğu düşünülmektedir. HBV'ye bağlı yılda 600.000'den fazla ölüm görülmektedir (1). Ülkemizde de HBsAg pozitifliği %0,8 - %14,3 arasında bildirilmektedir (2, 3). HBV enfeksiyonu akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi çeşitli karaciğer hastalığına yol açabilmekte ve önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olduğundan, küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (4, 5).

Kronik hepatit B hastalarında tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonların önlenerek hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır (2, 6). Tedavide ana hedef uzun dönem HBV-DNA supresyonudur. Biyokimyasal cevap olarak ALT normalizasyonu, serolojik cevap olarak HBeAg ve HBsAg kaybı; tedavide diğer sonlanım noktalarını oluşturur. İleri fibrozis veya siroz bulunan hastalarda, fibrozis ve sirozun gerilemesi, tedavinin bir başka hedefi olarak görülebilir; ancak bu etkileri klinik sonuçlarla tam olarak aydınlatılamamıştır (5).

Yapılan çalışmalarda kronik hepatit B hastalarında antiviral tedavi ile histopatolojik iyileşme görüldüğü belirlenmiştir. Karaciğer histopatolojik incelemesinde; Knodell nekroinflamasyon skoru ve/veya Ishak fibrozis skorunda azalma olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (7-10).

Bu çalışmanın amacı, kronik hepatit B tanısıyla bir yıl veya daha fazla süre ile tenofovir veya entekavir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik, biyokimyasal (ALT), serolojik (HBeAg, HBsAg) ve virolojik parametreler (HBV-DNA) ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasıdır.

Bu araştırma ile bir yıldan uzun süreyle entekavir veya tenofovir tedavisi alan hastalarda tedavi ile görülen histolojik yanıt oranları (Ishak fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın Knodell nekroinflamasyon skorunda  $\geq 2$

puandan fazla azalma) ile fibroziste iyileşme (Ishak fibrozis skorunda  $\geq 1$  puan azalma) varlığının araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla bir yıldan uzun süreyle tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalara tedavi sonrası kontrol karaciğer biyopsileri yapılacaktır. Histolojik iyileşme oranları ile birlikte, histopatolojik bulgularla karaciğer enzimleri (ALT değerleri), virolojik parametreler (HBV-DNA düzeyi) ve serolojik parametreler (HBeAg) arasında ilişki olup olmadığı da belirlenecektir. Hastaların histopatolojik iyileşme oranları karşılaştırılarak, tenofovir ve entekavir grupları arasında farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylelikle iki potent antiviral ilacın karaciğer histopatolojik bulguları, ALT değerleri ve HBV-DNA düzeyine olan etkinliklerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. VİRAL HEPATİTLER

Viral hepatit, öncelikli olarak karaciğeri tutan, ancak ekstrahepatik bulgulara da neden olabilen bir enfeksiyondur. Viral hepatite neden olan başlıca beş virüs bulunmaktadır; bunlar Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit D Virüsü (HDV) ve Hepatit E Virüsü (HEV) dür. Dünyada 500 milyon civarında bireyin HBV veya HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. HBV ve HCV enfeksiyonu siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) neden olarak dünyada yılda yaklaşık bir milyon ölüme neden olmaktadır (11, 12). Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de KHB ve KHC, siroz ve HCC'nin önde gelen nedenlerindedir. Bu sebeple HBV ve HCV enfeksiyonları ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır.

### 2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ

#### 2.2.1. Hepatit B Virüsünün Tarihçesi

Viral hepatitler MÖ. 5. yüzyılda tanımlanmıştır. HBV insanlarda tanımlanmış ilk hepatit virüsüdür. HBV kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk defa Blumberg ve Alter'in 1965'te "Avustralya anitjeni" ni bulmasıyla tanımlanmıştır. Avustralya kökenli lösemili bir hastanın serumunda immünopresipitasyon ile Hepatit B yüzey antijenini gösteren ve bu antijeni "Avustralya anitjeni (Au Ag)" olarak tanımlayan araştırmacılar bu buluşları ile Nobel ödülü kazanmıştır. Avustralya antijeni tanımı, HBV zarfı ile ilişkisini göstermek için daha sonra HBsAg olarak değiştirilmiştir ve günümüzde bu şekilde adlandırılmaktadır (13).

Dane ve arkadaşları 1970 yılında immün elektron mikroskobu kullanarak ilk kez hepatit B virionları olan 42 nm boyutundaki partikülleri tanımlamışlar ve bu partiküllere 'Dane partikülü' adını vermişlerdir. Dane partiküllerinin çekirdeği içinde DNA bağımlı DNA polimeraz enziminin saptanmasıyla partikülün viral yapısı tanımlanmıştır (14).

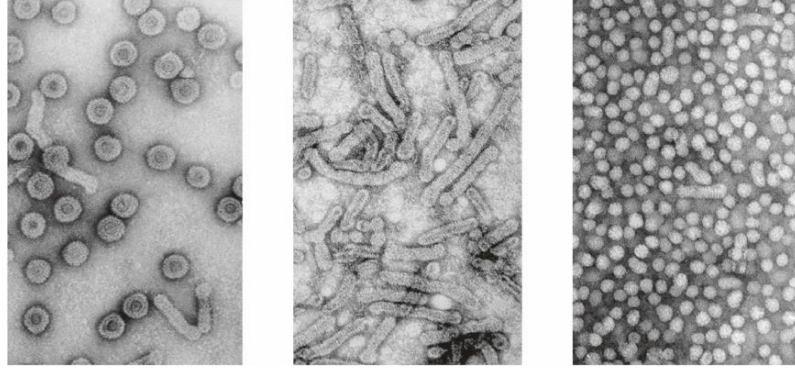
### 2.2.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı

Hepatit B virüsü, *Hepadnaviridae* ailesinden *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan bir DNA virusudur. Kırk iki nm çapında yuvarlak ve zarflı bir virüstür. HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder. Hepatit B virüsü hepatositlere tropizmi nedeniyle karaciğerde replike olur ve klinik olarak hepatit oluşturur (13, 15).

Konak hücrelerinden kazanılan lipid zarf üzerinde üç çeşit yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır. 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. Hepatit B virüsü ile enfekte olguların serumlarında elektron mikroskopik incelemeyle büyüklük ve yapı olarak birbirine benzemeyen üç farklı partikül saptanmıştır (11, 13).

Dane partikülleri 42 nm (42-47 nm) çapında viral DNA genomunun kopyasını içeren tam virion yapısında enfeksiyöz partiküllerdir. Sferik (küresel) ve filamantöz (tübüler) partiküller 22 nm (17-25 nm) çapında nükleik asit içermeyen ve enfeksiyöz olmayan partiküllerdir. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz partiküller HBsAg yüzey antijenine sahip olup immünojenik özelliktedir. Bu partiküllere karşı nötralizan antikolar sentezlenmektedir. Aşı üretiminde enfeksiyöz olmayan HBsAg içeren partiküller kullanılmaktadır (13, 16, 17).

Resim 2.1'de yüksek viremili kronik hepatit B taşıyıcılarının 1 ml serumlarında bulunan HBV ilişkili partikül sayısı ve bunların elektron mikroskopik görüntüsü görülmektedir (18).



Dane partikülleri  $10^{13}$

Filamentöz partiküller  $10^{13}$

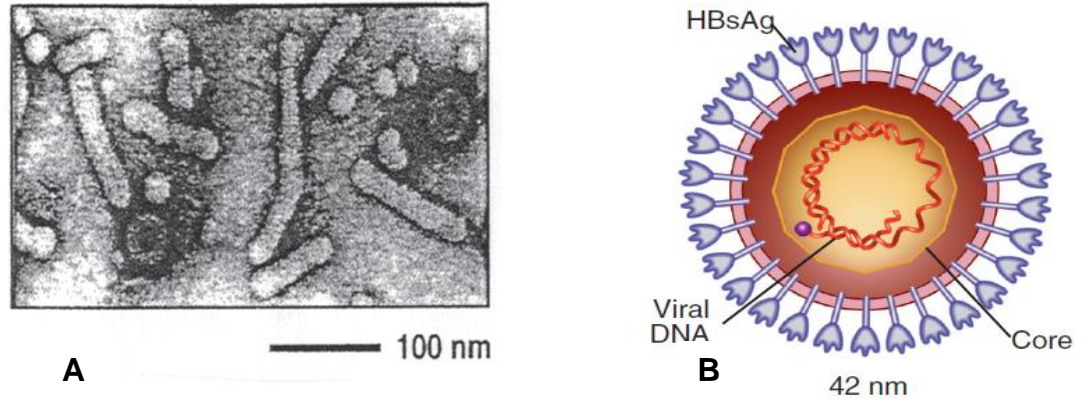
Sferik partiküller  $10^{13}$

**Resim 2.1.** Yüksek viremili kronik hepatit B taşıyıcılarının 1 ml serumlarında bulunan HBV ilişkili partikül sayısı ve bunların elektron mikroskopik görüntüsü (18)

### 2.2.3. Hepatit B Virüsünün Genom Yapısı ve Viral Proteinler

DNA genomu 3200 baz çifti uzunluğunda, kısmen çift sarmallı ve sirküler yapıdadır. Farklı uzunluktaki pozitif ve negatif polariteli iki iplikçikten oluşması nedeniyle kısmen çift sarmallıdır. Virüs kapsidi ikozahedral simetridedir; hepatit B kor antijenini (HBcAg), viral genomu ve polimeraz enzimini içermektedir (Şekil 2.1) (11, 13, 19).

Negatif (komplet) iplikçik 5' ucunda kovalent bağlı viral polimerazı içermektedir. Pozitif iplikçik (inkomplet) ise değişken uzunlukta olup 5' ucunda oligoribonükleotid bulunmaktadır. Genetik bilginin tamamı negatif (komplet) iplikçik üzerinde olup bu iplikçik dört tane açık okuma çerçevesine (open reading frame: ORF) sahiptir. Bunlar; S, C, P ve X gen bölgeleridir. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla protein sentezi sağlanır (4, 11, 13).

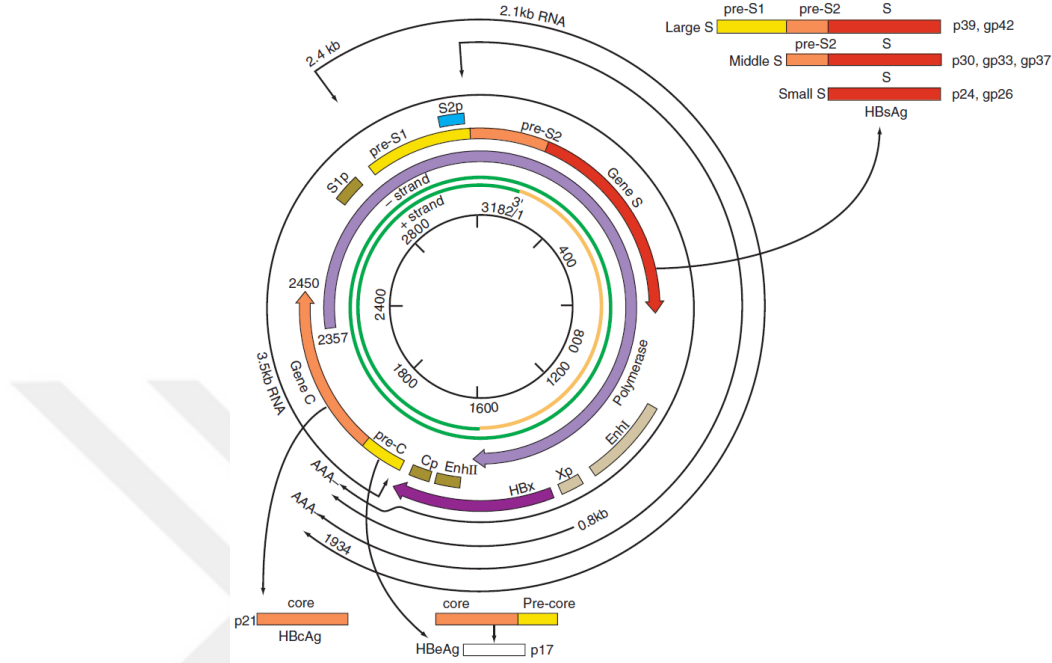


**Şekil 2.1.** Hepatit B Virüsü ve HBsAg'nin yapısı A, HBV'nin elektron mikroskopi görüntüsü. B, HBV (42 nm)'nün yapısı: Negatif (komplet) iplikçiğin 5' ucunda kovalent bağlı proteini bulunan, kısmen çift sarmallı DNA genomu (11)

Genom içindeki proteinleri kodlayan genler şunlardır:

1. **S geni:** Büyük (39 kD), orta (31 kD) ve küçük (24 kD) viral yüzey zarf proteinlerini (HBsAg) kodlar. Yapısal ve fonksiyonel olarak pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerine ayrılabilir.
2. **C geni:** İki ayrı protein sentezlenir. Bunlar; 21 kD'luk çekirdek proteini (HBcAg) ve 30 aminoasitlik preC ürününü taşıyan 16 kD'luk enfektivite proteini (HBeAg)'dir. Prekor ve kor bölgesi vardır. Translasyonun kor veya prekor bölgesinden başlamasına göre ya HBcAg ya da HBeAg sentezler.
3. **P geni:** Viral polimeraz enzimini kodlar. Viral polimeraz fonksiyonel yönden üçe ayrılmakta olup DNA polimeraz, pregenomik RNA'yı yıkan RNaz H ve genom sentezini katalize eden revers transkriptaz aktivitesine sahiptir.
4. **X geni:** Transkripsiyon, sinyal iletimi, DNA onarımı ve protein yıkım inhibisyonu dahil olmak üzere birçok fonksiyona sahip X proteinini kodlar (4, 13, 15, 20).

Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler şekil 2.2'de gösterilmiştir (11).



**Şekil 2.2.** Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler (11)

#### 2.2.4. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu

HBV'nin replikasyon kapasitesi yüksektir ve günde  $10^{11}$ - $10^{13}$  virüs salınır. Kronik HBV enfeksiyonunda her gün vücutta bulunan virusların %50'si yeniden oluşur (13). Virusun plazma yarı ömrü dört saattir ve hepatosite girdikten sonra replikasyon 17 saat- 1,5 gün kadar sürer (13, 21). Enfekte olmuş bir hepatositin yarı ömrü 10-100 gündür (22).

Genom replikasyonu, pregenom olarak adlandırılan RNA (pgRNA) aracısından revers transkripsiyonla gevşek sirküler DNA (rcDNA) sentezlenmesi ile olur (13).

Viral giriş, hepatoselüler tropizm ve tür özgüllüğünde önemli bir rol oynamaktadır. Viral giriş, konağın koruyucu immün yanıt için geliştirdiği nötralizan antikorların ve aşı geliştirilmesinin ana hedefidir (20). Replikasyonun başlatılmasında ilk basamak, olgun dane partikülünün dış zarında yer alan

hepatosit spesifik preS1 reseptörünün hepatosit membranına geri dönüşümlü olarak bağlanmasıdır (reversible bağlanma - attachment) (20, 23).

L proteininin pre-S1 domaini HBV girişinde asıl belirleyici faktördür. Yan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, esas olarak karaciğerde sentezlenen sodyum taurokolat kotransport polipeptidi'nin (NTCP), HBV'nin L proteini ile etkileşime girerek HBV giriş reseptörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Bu reseptör sayesinde virüs geri dönüşümsüz olarak bağlanır (irreversible bağlanma) (20, 24).

Tutunmayı takiben dane partikülü füzyon ile sitoplazmaya geçer, zarfından ve HBsAg'den ayrılır. Polimeraza kovalent bağlı nükleokapsit sitoplazmaya salınır. Transport sitoplazmada mikrotübüller aracılığı ile sağlanır. Kapsit ve rcDNA nükleusa nükleer por kompleks (NPC) ile taşınır (20). Genom sitoplazmaya salınır. Viral DNA'nın gevşek sirküler formu (rcDNA), viral polimerazın kısmen çift iplikçikli DNA'yı tamir ederek kovalent kapalı sirküler DNA'yı (covalently closed circular-cccDNA) oluşturduğu çekirdeğe taşınır.

Viral polimeraz rcDNA pozitif zincirini tamamlar. Negatif zincirin 5' ucunda bulunan polimeraz, pozitif zincir sentezi için kullanılır. Kısa RNA-primer DNA pozitif iplikçik sentezi için kullanılır. Hem polimeraz, hem de kısa RNA-primer proteinazlar gibi konakçı hücresel enzimler yoluyla çıkarılır. Pozitif zincir tamamlandıktan sonra her iki zincir 3' ve 5' ucundan birbirine bağlanarak kovalent bağlarla kaplanmış halkasal DNA (cccDNA)'ya dönüşür (13, 23).

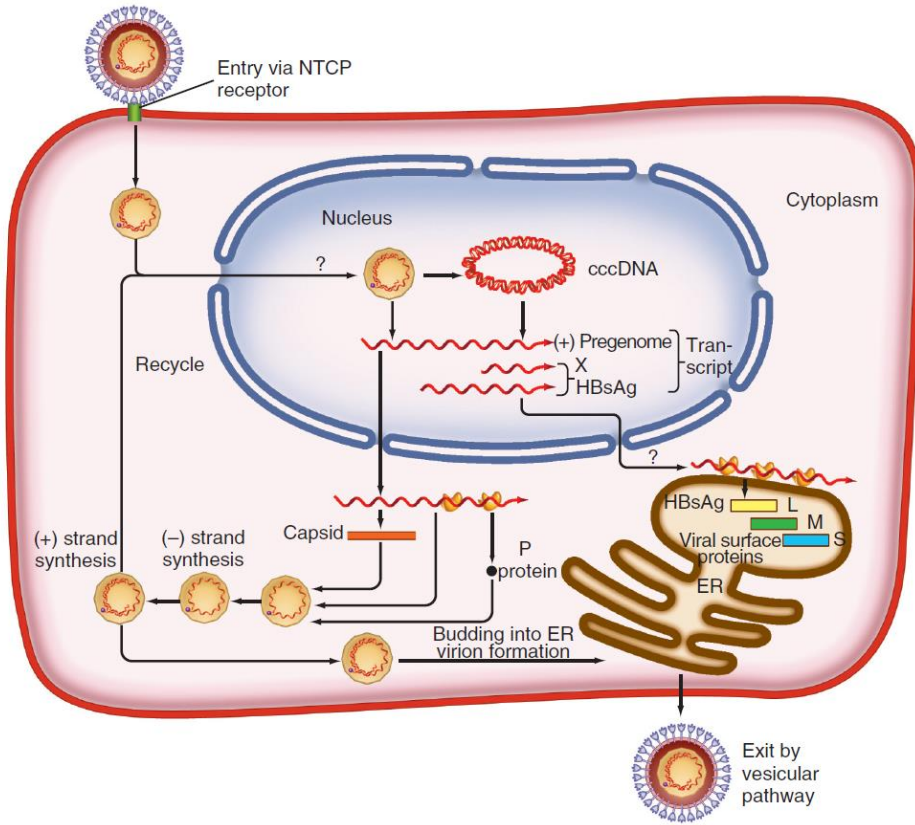
Her bir enfekte olmuş hücre 1-50 arası cccDNA molekülü içermektedir. HBV yaşam döngüsünün replikatif bir ara ürünü olan cccDNA, HBV enfeksiyonunun persistansı açısından çok önemlidir (25).

Çekirdekte, cccDNA'nın negatif ipçiğinden hücresel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak mRNA'lar sentezlenir (13). Transkripsiyon sonucu oluşan mRNA'lar çekirdek proteinlerinin nükleokapsid içine işlendiği, viral proteinlerin translasyonunun ve genom replikasyonunun gerçekleştiği sitoplazmaya taşınırlar. Replikasyon kor partikülü tarafından pregenomik RNA'nın (pgRNA) enkapsidasyonunu gerektirir. Pregenomik RNA'nın 5' ucuna viral polimerazın bağlanmasıyla viral nükleokapsid oluşturulması için kor proteini ile



enkapsidasyon başlar (23). Viral nükleokapsidler ya cccDNA amplifikasyonu için çekirdeğe tekrar taşınarak, cccDNA havuzunu doldururlar ya da endoplazmik retikuluma taşınarak orada yüzey proteinleri taşıyan lipid membran kazanır, golgi aygıtına taşınır ve olgun Dane partikülü olarak hepatositlerden salınırlar (11, 23, 25).

HBV-DNA, RNA ara kademesi üzerinden replike olmasına rağmen replikasyon için HBV-DNA'nın konak DNA'sına entegrasyonuna gerek yoktur (23). HBV'nin yaşam döngüsü şekil 2.3'te şematik olarak gösterilmiştir (11).



Şekil 2.3. HBV'nin yaşam döngüsü (11)

### 2.2.5. Hepatit B Virüsünün Genotipleri

Hepatit B virüsünün replikasyon sırasında oluşturduğu yüksek viral kopya sayısı ve ters transkriptaz enziminin hata düzeltme ("proofreading")

aktivitesinden yoksun olmasına bağlı olarak, HBV genotipleri, subgenotipleri, mutantlar ve rekombinantlar meydana gelmektedir (26).

HBV'nin genotipleri, son tanımlanan iki genotiple birlikte 10'a ulaşmıştır. Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri; genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır. Ülkemizde karşılaşılan genotiplerin tamamına yakını, genotip D'dir (2, 26). Şekil 2.4'te HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı görülmektedir (27).



**Şekil 2.4.** HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (27)

## 2.3. HEPATİT B VİRÜSÜ EPİDEMİYOLOJİSİ

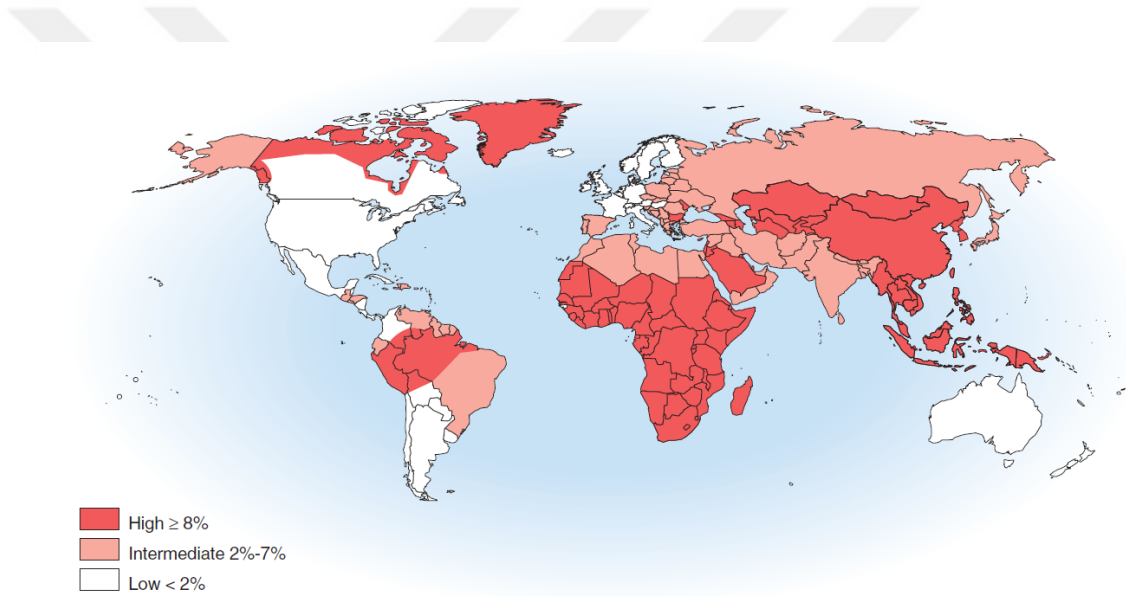
### 2.3.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevelansı

Dünyada yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu, 240 milyon insanda da kronik hepatit B enfeksiyonu bulunduğu düşünülmektedir. HBV'ye bağlı yılda 600.000'den fazla ölüm görülmektedir (5, 11).

Kronik HBV prevelansı bölgeden bölgeye değişmekte olup; %0,1-2 arası endemisiteye sahip bölgeler düşük prevelanslı (ABD, Kanada, Avustralya, Batı Avrupa ve Yeni Zelanda), %2-7 arasındakiler orta prevelanslı

(Japonya, Orta Asya, İsrail, Doğu ve Güney Avrupa, Orta Amerika, Güney Amerika, Türkiye), %8'in üzerindeki yüksek prevalanslı (Güneydoğu Asya, Çin, İsrail hariç olmak üzere Orta Doğu, Haiti ve Dominik Cumhuriyeti, Grönland ve Afrika) olarak sınıflandırılmıştır. Birçok ülkede evrensel aşılama programlarının benimsenmesiyle HBV epidemiyolojisi değişmektedir (11). Dünyada HBsAg pozitifliği prevalansı Şekil 2.5'te gösterilmiştir (11).

Ülkemiz orta endemisite ülkeleri arasında yer almaktadır. HBsAg pozitifliği %1 - %14.3 arasında bildirilmektedir (13). Prevalans batıdan doğuya doğru gittikçe artmakta, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (2, 13).



**Şekil 2.5.** Dünyada hepatit B yüzey antijeni pozitifliği prevalansı (11)

İntravenöz madde bağımlıları, erkeklerle seks yapan erkekler, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalar gibi spesifik hasta gruplarında HBV enfeksiyonu, topluma göre daha sık görülmektedir (28).

### 2.3.2. Bulaşma Yolları

HBV, özellikle hastalığın akut döneminde kanda yüksek titrede bulunmaktadır. Bunun dışında semen, tükürük, vajinal sekresyonlar ve gözyaşı dahil diğer vücut sıvılarında da değişen miktarlarda saptanmaktadır (29). HBsAg çok çeşitli vücut sıvıları içerisinde tespit edilmişse de, sadece

serum, semen ve tükürükte bulaşıcı olduğu gösterilmiştir (30). Cansız yüzeylerde yedi güne kadar yaşayabilir (11).

**Parenteral yol:** Enfekte kan veya vücut sıvıları ile parenteral temas sonucu gerçekleşir. Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, terapötik enjeksiyonlar ve diğer sağlık bakımı ilişkili prosedürler için kontamine ekipman kullanımı, hastane personeli tarafından kullanılan iğne uçları ve diğer kesici-delici aletlerden kaynaklanan yaralanmalar sonucu perkütan bulaş meydana gelebilir. Dövme ve akupunktur ilişkili bulaş da bildirilmiştir. Kan vericilerinde HBsAg taramasına başladıktan sonra bu yolla bulaşma azalmış olmakla birlikte; HBsAg negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif kan ve dokuların aktarımı ile de virüsün bulaşabildiği gösterilmiştir (13, 30).

**Cinsel yolla bulaş:** HBV seminal veya vajinal sekresyonlarda bulunmakta ve partnere mukozal giriş kapılarından girerek enfeksiyona yol açmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski artmaktadır (13). Riskli cinsel aktivite HBV için en sık bulaş yollarından biri olup, en riskli grup homoseksüellerdir. Bu risk grubundaki enfeksiyon anal ilişki ve artan cinsel partner sayısı ile ilişkilendirilmiştir (30).

**Perinatal-vertikal bulaş:** Enfekte anneden bebeğe bulaş sonucunda meydana gelmektedir. Birinci ve ikinci trimesterde annede HBV enfeksiyonu bulunması nadiren yenidoğan da hepatit enfeksiyonuna sebep olurken, bulaş sıklıkla üçüncü trimesterde intrapartum ve postpartum dönemde meydana gelmektedir. Anneden bebeğe bulaş en sık doğumda meydana gelir. Bu da bulaşın esasen intrauterin dönemde değil perinatal dönemde olduğunu göstermektedir (31). HBeAg pozitif kadınlardan doğan bebeklerde risk en yüksek olup, bu bebeklerin %70-90'ı enfekte olur ve %90'ı kronikleşir (30).

**Horizontal bulaş:** Enfekte kişilerle cinsel olmayan yakın temas ile meydana gelen bulaş şekli olup daha çok aile içi bireyler arasında meydana gelmektedir. Horizontal bulaşın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sağlam olmayan deri veya mukozaya enfekte kan veya tükürük temasının en muhtemel bulaş yolu olduğu düşünülmektedir (30). Ülkemizde etkin bir bulaş yolu olarak görülmektedir.

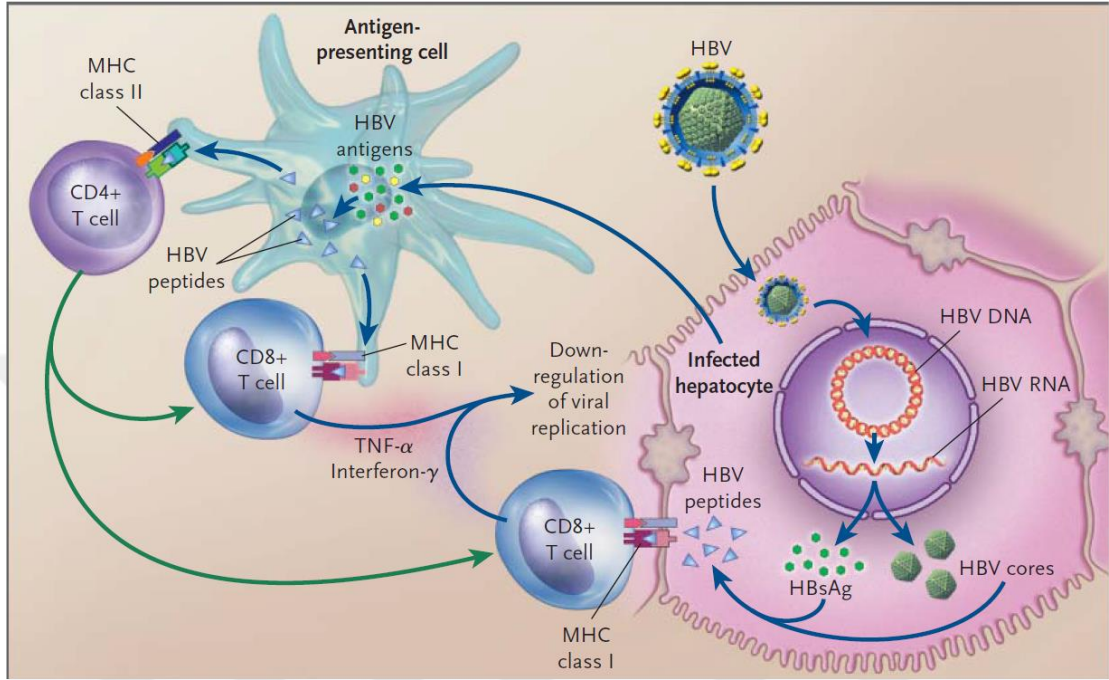
En sık görülen bulaş yolu; yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal bulaş iken, orta prevalanslı bölgelerde perinatal ve horizontal bulaştır. Düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel temas ve intravenöz madde bağımlılığı yayılımının temel yoludur (11, 29).

#### **2.4. PATOGENEZ**

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konağın immün yanıtının rolü vardır (13). Yenidoğanlarda bağışıklık sistemleri iyi gelişmediği için yüksek viremi olmasına rağmen akut hepatit tablosu oluşmamakta ve yüksek oranlarda kronik hepatit görülmektedir. Erişkin dönemde virüsle karşılaşıldığında ise güçlü bir hücresel bağışıklık sonucu akut hepatit tablosu görülmektedir. Bağışıklık yanıtı, fulminan hepatit tablosundan da sorumludur. Fulminan hepatitte düşük virüs düzeylerine rağmen yaygın hepatoselüler nekroz görülmektedir (13, 32).

Akut, kendini sınırlayan HBV enfeksiyonunda, HBV antijenlerine karşı güçlü bir natural killer (NK) hücre ve T hücre yanıtı görülmektedir. T hücre yanıtı, major doku uygunluk kompleksi ("major histocompatibility complex", MHC) sınıf II'ye bağlanan CD4+ T yardımcı ("T helper", TH) hücreleri ve MHC sınıf I'e bağlanan CD8+ sitotoksik T hücreleri ile oluşmaktadır (11, 17, 33). Akut enfeksiyonda; antiviral sitotoksik T hücre yanıtı, HBV kor, polimeraz ve zarf proteinlerindeki multipl epitoplara yöneliktir. Ayrıca C ve P proteinlerine yönelik güçlü bir TH hücre yanıtı da görülmektedir. Kronik HBV taşıyıcılarında ise bu tür virüse spesifik T hücre yanıtları azalmıştır. Buna rağmen iki durumda da antikor yanıtları güçlüdür. Bu patern, özellikle sitotoksik T hücre yanıtının viral klirenste önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (17). CD8+ T hücreleri, HBV ile enfekte hepatositlere sitolitik aktivite göstermekte ve serum alanin transferaz (ALT) düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin de (özellikle IFN-gama, TNF-alfa, IFN-alfa/beta) birkaç yolağı aktive ederek, enfekte hücre yıkımına neden olmadan viral replikasyonu baskıladığı düşünülmektedir (17, 34). Viral klirens oluşması ve serum ALT düzeylerinin düşmesi ile beraber HBV-spesifik antikorlar (anti-HBc, anti-HBe ve anti-HBs) da gelişmektedir. Anti-HBs ve HBV-spesifik bellek T hücreleri,

enfekte bireyi reenfeksiyon ve reaktivasyondan korumaktadır (34). Akut yanıt yetersiz olduğu durumda enfeksiyon kronikleşmektedir (13). HBV'ye karşı gelişen immün cevap şekil 2.6'da gösterilmiştir (17).



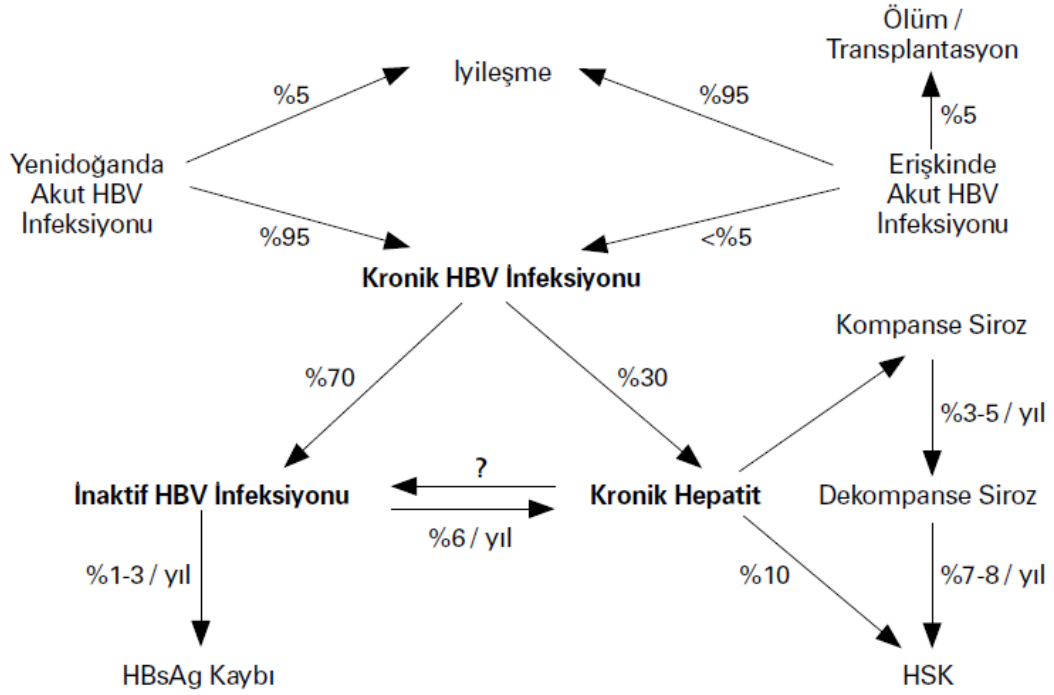
Şekil 2.6. HBV'ye karşı gelişen hücresel immün cevap (17)

## 2.5. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ VE EVRELERİ

Hepatit B enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan, akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar değişen çerçevede karaciğer hastalığına yol açabilir (4, 13). Vücudun immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virüse ait özellikler doğal seyirin belirlenmesinde esas faktörlerdir (2).

Erişkinlerde görülen semptomatik veya asemptomatik primer enfeksiyonlar virüsün kandan ve karaciğerden temizlenmesi ve kalıcı bağışıklık yanıtı geliştirilmesiyle kendini sınırlar (17). Ancak yenidoğanların yaklaşık %95'i, 1-5 yaş arası çocukların %20-30'u ve yetişkinlerin %5'inde enfeksiyon iyileşmemekte ve kronik enfeksiyon gelişmektedir. Bebekler ve çocuklar çoğunlukla asemptomatik seyretmekte olup, buna karşın yetişkinlerin kabaca %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit

görülmektedir. Erişkinlerde akut HBV enfeksiyonunun %1'den azı fulminan hepatite kadar ilerleyebilmektedir (19). Fulminan hepatitte mortalite %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar (13). Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri şekil 2.7'de gösterilmiştir (2).



**Şekil 2.7.** Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri

Primer enfeksiyonda HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası klinik semptomların ortaya çıkmasından önce kanda saptanabilir hale gelir ve kısa bir süre sonra anti-HBc IgM ortaya çıkar. Enfeksiyonun temizlenmesiyle HBsAg ve HBeAg dolaşımdan kaybolur ve anti-HBs antikorları saptanabilir hale gelir. Ancak antijenin kaybolup antikorların ortaya çıkmasıyla seyreden kendini sınırlayan enfeksiyonda bile düşük seviyede HBV-DNA konakta uzun yıllar kalabilmektedir (17).

Akut hepatit B'nin inkübasyon süresi ortalama 2-3 ay olup 45-120 gün arasında değişmektedir. İnkübasyon periyodunu ateş, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı ve vücut ağrıları gibi yaygın semptomlarla seyreden pre-ikterik dönem izler. Bu evrede serum ALT düzeyi yükselir ve yüksek HBsAg ve HBV-DNA saptanabilir. Pre-ikterik dönem birkaç gün ile bir hafta arası sürer ve koyu renkli



idrarın ve sarılığın görülmesiyle ikterik dönem başlar. İkterik dönem 1-2 hafta arasında sürer ve bu dönemde viral yükte düşme saptanır. İkterik dönemi izleyen konvelasan dönemde ise ikter kaybolur ancak diğer semptomlar devam edebilir. Bu dönemde virüsün kandan temizlenmesiyle serumda HBsAg kaybolur (4, 13).

Kronik hepatit B en az altı ay boyunca HBsAg pozitifliği bulunması olarak tanımlanır (11). Kronik hepatit B'li hastaların % 15-20'sinde siroz gelişmektedir (13, 17). Siroz gelişiminden sonra beş yıllık sağkalım % 50 olarak bildirilmektedir. HBV ile kronik enfekte kişilerde yaşam boyunca HCC gelişme riski %10-25'tir ve enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 30-50 yıl sonra gelişmektedir (13).

Kronik HBV enfeksiyonu HBeAg varlığı, HBV-DNA düzeyleri, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve karaciğer inflamasyonu varlığına göre beş faza ayrılmıştır (5). Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları Tablo 2.1'de gösterilmiştir (5).

**Tablo 2.1.** Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Fazları (5)

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
<b>HBsAg</b>	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
<b>HBeAg</b>	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	<2000 IU/ml*	>2000 IU/ml
<b>ALT</b>	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek**
<b>Karaciğer hastalığı</b>	Yok/minimal	Orta derecede/şiddetli	Yok	Orta derecede/şiddetli
<b>Eski terminoloji</b>	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit
	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4

\* HBV DNA bazı hastalarda 2000-20000 IU/ml arasında olabilir

\*\* Persistan veya aralıklı



**Faz 1:** Daha önce 'immün toleran' faz olarak adlandırılan HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonudur. Bu faz HBeAg varlığı, çok yüksek HBV-DNA seviyeleri ve normal sınırlarda transaminaz (ALT, AST) düzeyleri (ALT normalin üst sınırı yaklaşık 40 IU/ml) ile karakterizedir. Karaciğer biyopsisinde fibroz veya nekroinflamasyon yoktur veya minimaldir. Fakat yüksek düzeyde HBV-DNA entegrasyonu, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu fazda spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu hastalar HBV DNA'nın yüksek seviyeleri nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır. Perinatal veya yaşamın ilk yıllarında enfekte olanlarda daha sık görülür ve uzun sürebilir (5).

**Faz 2:** HBeAg pozitif kronik hepatit B fazı olup HBeAg varlığı, yüksek HBV-DNA seviyesi ve artmış ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğerde orta dereceli veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozisin ilerleyişinde hızlanma mevcuttur. Bu faz yetişkin çağda enfekte olanlarda daha sık görülür. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA supresyonu gerçekleşmekte ve hastalar HBeAg negatif enfeksiyon fazına girmektedir. HBV kontrol altına alınamayanlarda ise HBeAg negatif kronik hepatit B fazına geçilmektedir (5).

**Faz 3:** Daha önce 'inaktif taşıyıcı' faz olarak adlandırılan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu; serumda anti-HBe pozitifliği, saptanamayan veya düşük (<2000 IU/ml) HBV-DNA seviyeleri ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir. Bu fazdaki bazı hastalarda HBV-DNA >2000 IU/ml (genellikle <20 000 IU/ml) olabilmektedir; ancak serum ALT düzeyleri normal aralıktadır, karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibrozis vardır. Bu hastaların, bu evrede kalmaları halinde, siroza veya HCC'ye yakalanma riski düşüktür. Ancak HBeAg negatif hastalar genellikle KHB'ye ilerlemektedir. HBsAg kaybı ve/veya anti-HBs serokonversiyonu yılda %1-3 vakada kendiliğinden ortaya çıkabilir. Tipik olarak bu tür hastalarda serum HBsAg düzeyi düşüktür (<1,000 IU/ml) (5).

**Faz 4:** HBeAg negatif kronik hepatit B fazıdır. Serumda HBeAg negatif ve genellikle anti-HBe pozitif olarak saptanmasıyla, serum HBV-DNA ve ALT düzeylerinin persistan/dalgalı olarak yüksek seyretmesiyle karakterizedir.

Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır (5). Bu hastaların çoğunda genomun prekor veya bazal kor promotör bölgesinde HBeAg ekspresyonunu bozan mutasyonlar mevcuttur (5, 35). Bu fazda düşük oranda spontan remisyon görülür (5).

**Faz 5:** HBsAg negatif fazdır. Bu faz HBsAg negatifliği ve anti-HBc IgG pozitifliği ile karakterizedir. Anti-HBs serumda saptanabilir veya saptanamaz. Bu evre aynı zamanda 'okült HBV enfeksiyonu' olarak da bilinir. Bu fazdaki hastalarda ALT değerleri normal olup bazen serumda HBV-DNA saptanabilir. HBV-DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz başlangıcı öncesi HBsAg kaybı, siroz ve HCC riskinde azalma ile ilişkilidir. İmmünsupresyon, bu hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir (5).

## 2.6. HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNUN TANISI

Serolojik yöntemler HBV'ye ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması, enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir (13).

Akut hepatit B hastalığında, 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 gelişir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre serumda saptanması kronik HBV enfeksiyonunu gösterir (11, 13, 36).

Anti-HBs nötralizan bir antikor olup HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı göstermektedir. 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 (13).

HBcAg intraselüler antijendir ve serumda 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 (11). Anti-HBc IgG, anti-HBc IgM'i izleyerek

pozitifleşir, nekehat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır (13).

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 antikolar erken nekehat döneminde, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar (13).

HBsAg'yi saptamak için çeşitli kalitatif yöntemler mevcuttur ancak son zamanlarda HBsAg düzeyini ölçmek için kantitatif testler geliştirilmiştir. Bu testlerin geliştirilmesinin ardından yapılan çalışmalarda, kantitatif HBsAg'nin (qHBsAg) HBV-DNA ve cccDNA ile korelasyonu gösterilmiş ve qHBsAg tedavi izleminde önem kazanmıştır (37).

Serolojik göstergeler, okült (gizli) HBV enfeksiyonu veya mutant virüs enfeksiyonlarında yetersiz kalabilmektedir, bu durumlarda HBV-DNA araştırılmalıdır (13). Hepatit B'de serolojik testlerin yorumlanması tablo 2.2'de özetlenmiştir (11).

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 (36, 38).

**Tablo 2.2.** Hepatit B'de Serolojik Testlerin Yorumlanması (11)

Test	Akut Hepatit B	Enfeksiyonla Kazanılmış Bağışıklık	Aşılamayla Kazanılmış Bağışıklık	Aktif Kronik Hepatit B	İnaktif Kronik Hepatit B
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	±	-
Anti-HBe	-	±	-	±	+
Anti-HBc	+	+	-	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
HBV-DNA	+	-	-	+	± (düşük)
ALT	Yüksek	Normal	Normal	Yüksek	Normal

## 2.7. KRONİK HEPATİT B'DE TEDAVİ

### 2.7.1. Tedavi Seçenekleri

Kronik hepatit B tedavisinde konvansiyonel veya pegile IFN (Peg-IFN) ve nükleozid/nükleotid analogları (NA) olmak üzere iki ana tedavi seçeneği bulunmaktadır (5).

Nükleoz(t)id analogları antiviral ilaçlar; yani lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), telbivudin (TBV), entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF); viral DNA polimerazı inhibe ederek HBV replikasyonunu baskılar. Oral biyoyararlanımları yüksek ve güvenli ilaçlardır. LAM, ADV ve TBV düşük genetik bariyere sahipken, ETV, TDF ve TAF yüksek genetik bariyere sahiptir (5). En büyük dezavantajları, tedavinin kesilmesinden sonra virolojik yanıtın sürdürülebilmesi sınırlı olduğu için, hastaların çoğunun uzun süreli tedaviye ihtiyaç duymasındır. Tedavi süresi boyunca da antiviral direnç riski artmaktadır (39).

IFN/Peg-IFN ise antiviral ve immünstimülatör etkiye sahiptir. Peg-IFN'nin klinik uygulamada kullanımının en önemli avantajı, sınırlı bir tedavi süresinin olmasıdır. Buna ek olarak, NA ile karşılaştırıldığında, tedaviden sonra antiviral yanıt daha uzun sürelidir ve HBeAg ile HBsAg serokonversiyonu daha yüksek oranda gerçekleşmektedir. Yan etkileri ve oral antivirallerin daha potent inhibitör olması sebebiyle günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır (5, 40).

### İnterferon/Pegile İnterferon

İnterferon üretimi rekombinan DNA teknolojisiyle yapılmaktadır. Peg-IFN'lar pegilasyon teknolojisiyle (polyethylene glycol molekülü eklenmesiyle) üretilen uzamış plazma ömrüne sahip IFN'lardır (13, 39). Peg-IFN yüksek etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeniyle standart interferonların yerini almıştır (2). İnterferon tedavisi sadece aktif immün yanıtı hastalarda başarılıdır. Sadece hafif-orta derecede KHB hastaları ve belki portal hipertansiyonu bulunmayan kompanze sirozlu hastalar, Peg-IFN tedavisi için düşünülmelidir. HBV-DNA 2000-20000 IU/mL olan ve ALT düzeyi >2 NÜS veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozusu olan genç

hastalarda önerilmektedir (2, 5, 15). Peg-IFN $\alpha$  haftada bir kez subkutan olarak uygulanır. Tedavi süresi HBeAg pozitif hastalarda en az altı ay, HBeAg negatif hastalarda en az 12 aydır. Dekompanze sirozda kullanımı kontrendikedir (11, 13). Çoğu zaman doza bağımlı olarak gelişen yan etkilere sebep olmaktadır. Grip benzeri semptomlar en sık görülendir. Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ve sistemik etkileri dışında hematolojik, nöropsikiyatrik, immünolojik ve otoimmün sistemi etkileyen ciddi yan etkilere sebep olabilmektedir (5, 11, 13).

### **Adefovir**

Adefovir dipivoksil, adenosin monofosfatın bir fosfonat nükleotid analogu olan adefovir'in oral ön ilacıdır. Hem vahşi hem de lamivudine dirençli HBV'ye karşı etkilidir. Bununla birlikte, oral ajanlar içinde en az potent olandır ve birinci basamak ajan olarak önerilmez. Adefovir, 10 mg/gün dozunda kullanılır, böbrek yetmezliği için doz ayarlanır. Nefrotoksisiteye neden olabilir ve tenofovir DF ile birlikte verilmemelidir (2, 11, 41).

### **Lamivudin**

Lamivudin, 1999 yılında kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi için lisans alan ilk nükleozid analogudur (39). Lamivudin 100 mg/gün dozunda verilir, kreatinin klerensi 50 mL/dk altında doz ayarlaması gereklidir (11). Revers transkriptaz enzimini bloke ederek DNA sentezini durdurur (13). Mükemmel güvenlik ve tolere edilebilirliğe sahiptir, yan etki olarak hafif kreatin kinaz, lipaz ve amilaz yüksekliği saptanabilir (13, 39). İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişebilmektedir, birinci basamak ajan olarak önerilmemektedir (2, 11).

### **Telbivudin**

Telbivudin bir L-nükleozid analogudur. Potent etkilidir, ancak nispeten yüksek direnç oranları ve lamivudinle çapraz direnç görülebilmesi nedeniyle ilk basamak ajan olarak önerilmemektedir (11). Önerilen dozu günde 600 mg'dır. Kreatinin klerensi < 50 mL/dk olması durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır. Gebelik kategorisi B'dir (2,13). Glomerüler filtrasyon hızını artırma özelliğinden

dolayı kronik böbrek hastalarında tercih edilebilir (2). Kas ağrıları, miyopati veya asemptomatik kreatin kinaz yükseklikleri önemli bir yan etkisidir (11, 42).

### **Entekavir**

Entekavir, HBV polimerazın üç fonksiyonunu (primerleme, negatif iplikçik revers transkripsiyon ve pozitif iplikçik HBV DNA'nın sentezi) inhibe eden guanozin nükleozid analogudur (11). HBV tedavisinde 2005 yılında kullanım onayı almıştır (2). En potent anti-HBV ajanlardan biri olan entekavir, lamivudin dirençli HBV enfeksiyonu dışındaki KHB hastalarında ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir (11). Nükleosid naif hastalarda, entekavir günlük 0.5 mg dozunda verilir. Daha önce lamivudine kullanan hastalarda günlük 1 mg doz uygulanmalıdır (11, 39). Klinik araştırmalarda en sık görülen istenmeyen olaylar; baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, nazofarinit, yorgunluk, baş dönmesi, karın ağrısı ve mide bulantısıdır. Yan etkileri genellikle hafif veya orta şiddette olup ilacın kesilmesini gerektirmemektedir. FDA onaylı tüm NA'nın ürün etiketinde, potansiyel mitokondriyal toksisite ile ilgili bir kara kutu uyarısı içermesini şart koşar. Entekavir, KHB tedavilerinde etkili terapiler arasında mitokondriyal toksisiteye neden olan en masum antiviral ajandır. Laktik asidoz, mitokondriyal toksisitenin bir sonucu olarak tedavi sırasında ortaya çıkabilir (43). Dekompansе hastalarda entekavirin yüksek güvenlik profiline sahip olduğu ve dekompanse karaciğer hastalığı olan KHB hastalarının birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olduğu önerilmiştir. Bununla birlikte, hastalar, tedavi sırasında laktik asidoz riski açısından dikkatli bir şekilde izlenmeli ve entekavir tedavisi şüpheli laktik asidoz durumunda askıya alınmalıdır (5, 6, 43).

### **Tenofovir Disoproksil Fumarat**

Yapısal olarak adefovire benzeyen bir nükleotid analogu olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF), KHB tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiştir. Ayrıca HIV tedavisi için de onaylıdır (2,11). Tenofovir DF potent bir ajandır ve kullanımının sekizinci yılında direnç bildirilmemiştir, bu nedenle LAM dirençli hastalar dahil, KHB hastalarında ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (5, 6, 11, 41). TDF 300 mg/gün dozunda kullanılmaktadır ve renal yetmezlikte doz

ayarı gereklidir (11). En sık görülen istenmeyen olaylar baş ağrısı, nazofarenjit, bel ağrısı ve bulantıdır. Nefrotoksisite ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, kemik mineral dansitesinde kayıp ve osteomalazi önemli yan etkilerindedir; TDF tedavisi süresince hastaların takibi önerilmektedir (43).

### **Tenofovir Alafenamid**

Tenofovir alafenamide (TAF), tenofovirin yeni bir ön ilacıdır. Tenofovir DF'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 (11, 44).

### **2.7.2. Tedavi Endikasyonları**

HBV-DNA >2.000 IU/mL, ALT >NÜS ve/veya karaciğer biyopsisinde en az orta düzeyde nekroinflamasyon veya fibrozis bulunan, HBeAg pozitif veya negatif tüm KHB hastaları tedavi edilmelidir. Herhangi bir saptanabilir HBV-DNA seviyesine sahip kompanse veya dekompanse sirozu olan hastaların, ALT seviyelerine bakılmaksızın tedavi endikasyonu vardır. HBV-DNA'sı >20.000 IU/ml ve ALT >2xNÜS olan hastalarda fibrozis derecesine bakılmaksızın tedaviye başlamalıdır. Normal ALT ve yüksek HBV-DNA düzeyleri olan HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu hastaları, karaciğer histolojik lezyonlarının şiddetine bakılmaksızın, 30 yaşın üzerinde ise tedavi edilebilir. Ailede HCC veya siroz öyküsü olan ve ekstrahepatik bulguları olan, HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, tipik tedavi endikasyonlarını karşılamasa bile tedavi edilebilir (5).

### **2.7.3. Tedavi Amacı ve Sonlanım Noktası**

Kronik hepatit B hastalarında tedavinin amacı, hastalığın progresyonuyla oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonların önlenerek hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve süresini uzatmaktır (2, 5, 6).

Güncel tedavilerin hepsinde ana hedef uzun dönem HBV-DNA supresyonudur (5). HBV replikasyonunun baskılanmasının sağlanabilmesi; serum ALT normalizasyonu, HBeAg'nin kaybı ve karaciğer histolojisinde düzelme ile ilişkilidir (5, 6). HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında, anti-HBe 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 hepatosit nükleusunda cccDNA'nın sebat etmesi nedeniyle eradikasyon sağlanamamaktadır (5).

#### **2.7.4. Tedaviye Yanıt Tanımları**

Tedaviye yanıt; biyokimyasal, serolojik, virolojik ve histolojik olarak sınıflandırılabilir:

**Biyokimyasal yanıt:** ALT değerlerinin normal sınırlara dönmesi

**Serolojik yanıt:** HBeAg veya HBsAg'nin kaybı ve serokonversiyonu

**Histolojik yanıt:** Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar skorda en az 2 puan düzelme olması

**Virolojik yanıt:** Serum HBV-DNA düzeylerinin amplifiye edilmemiş yöntemlerle saptanamayacak düzeylere inmesi (5, 45, 46)

Nükleoz(t)id analogları için virolojik yanıt, tedavi altında HBV-DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanamayan düzeylere düşmesidir. Primer yanıtızsızlık; tedaviye uyumlu hastada, tedavinin 12. haftasında, HBV-DNA düzeyinde bazale göre  $1 \log_{10}$  IU/mL'den daha az düşme olmasıdır. Kısmi virolojik yanıt; tedaviye uyumlu hastalarda, tedavinin en az 12. ayında HBV-DNA düzeyinin  $1 \log_{10}$  IU/mL'den fazla düşmesine rağmen, saptanabilir düzeylerde olmasıdır. Virolojik kırılma ise antiviral tedavi altında saptanmış en düşük düzeyine göre HBV-DNA düzeyinde  $1 \log_{10}$  IU/mL'den fazla artış olmasıdır. Nükleoz(t)id analogları tedavisi kesilmiş hastalarda, tedavisiz



sürdürülebilir virolojik yanıt; tedavi kesildikten en az 12 ay sonra serum HBV-DNA düzeyinin 2000 IU/mL'nin altında saptanmasıdır (5).

IFN/Peg-IFN için virolojik yanıt ise, HBV-DNA düzeyinin 2000 IU/mL'nin altında saptanmasıdır, genellikle tedavinin 6. ayında ve tedavi sonunda değerlendirilir. Tedavisiz virolojik yanıtın sürdürülmesi, tedaviden en az 12 ay sonra HBV-DNA düzeyinin 2000 IU/mL'nin altında saptanmasıdır (5, 46).

### **2.7.5. Tedavi Stratejileri**

Nüklez(t)oid analogu alan hastalar tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından takip edilmelidir. Tedavi başlangıcından sonra ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir HBV-DNA, karaciğer fonksiyon testleri ve HBeAg (HBeAg pozitif hastalarda); 12 ayda bir HBsAg bakılmalıdır (5, 11).

IFN tedavisinin aksine, NA kullanan hastalarda çoğu birey için tedavi ömür boyu sürer, ancak tedavinin bırakılmasının düşünülebileceği bazı hastalar vardır. HBsAg kaybı doğrulanan hastalarda anti-HBs oluşmasa bile tedavi kesilebilmektedir. Tedavi sırasında HBeAg serokonversiyonu gelişen ve HBV-DNA düzeyi saptanabilir düzeyde olmayan non-sirotik hastalarda 1 yıl konsolidasyon tedavisinden sonra tedavi kesilebilir. Tedavi kesildikten sonra da yakın takip edilmelidir. Seçili non-sirotik HBeAg negatif hastalarda NA ile uzun süre (>3 yıl) virolojik baskılanma sağlanabildiyse tedavinin kesilmesi düşünülebilir, ancak sonrasında yakın takip edilmesi gerekmektedir. Belirtilen tedavi kesme endikasyonları olmadığı sürece, karaciğer hastalığının şiddetinden bağımsız olarak hastalara uzun/belirsiz süre yüksek direnç bariyerli potent NA tedavisi verilmelidir (5, 11).

## **2.8. KARACİĞER BİYOPSİSİ VE HİSTOPATOLOJİSİ**

### **2.8.1. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi, hastaların tedavi açısından tanımlanması ve HCC sürveyansı için önemlidir. Öncelikle fiziksel inceleme yapılmalı ve biyokimyasal parametreler (aspartat aminotransferaz [AST] ve alanin aminotransferaz [ALT], gamma-glutamil transpeptidaz [GGT], alkalin fosfat [ALP], bilirubin, serum albümin ve gamma globulinleri, tam kan

sayımı ve protrombin zamanı) değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda hepatik ultrasonografi yapılması önerilmektedir. Biyokimyasal ve HBV belirteçlerinin kesin sonuç vermediği durumlarda, hastalık aktivitesini belirlemek için karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan bir test yapılmalıdır (5).

Karaciğer biyopsisi, fokal ve diffüz karaciğer hastalığının tanısında ve kronik karaciğer hastalığının progresyonunun izlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (47). Biyopsi ile karaciğerin yapısal bütünlüğü, hasar düzeyi ve tipi konusunda klinisyene güncel veriler sağlanır. Kronik viral hepatitte karaciğerdeki inflamasyonun kantitatif değerlendirilmesi, fibrozisin evrenmesi, doku mimarisinin değerlendirilmesi karaciğer biyopsi işleminde esas amaçlardır (48).

Günümüzde karaciğer biyopsisi hala kronik hepatitin değerlendirilmesinde altın standart olma özelliğini korumaktadır. Ancak yöntem mükemmel değildir. Çünkü her iki karaciğer lobuna ayrı ayrı biyopsi yapıldığında, fibroz şiddetinde farklılık bulunabilmesinden dolayı, karaciğer biyopsisi ile siroz tanısı konulmasında bazı sorunlar vardır (49). Hastalarda tanı için başvuru karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltan; karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde, kan veya serum indeksleri (APRI, FIB-4 ve FibroTest) veya ultrasonografi prensiplerini (geçici elastografi [örn. FibroScan]) temel alan birçok non-invaziv fibrozis testi mevcuttur ve giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır (1).

Karaciğer biyopsisi ile ilişkili morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür (48). Bildirilen komplikasyonlar, ağrı ve geçici hipotansiyon gibi minör komplikasyonların yanında; hemoraji (intraperitoneal, intrahepatik, hemotoraks), safra kesesi veya kolon perforasyonu, pnömotoraks, biyopside sağ böbrek veya pankreastan parça alınması ve intrahepatik arteriovenöz fistül gelişimi major komplikasyonlardır. Masif kanama ve safra peritoniti ciddi komplikasyonlar olup mortaliteye neden olabilir (50).

Perkütan karaciğer biyopsi için hasta uyumsuzluğu, ciddi koagülopati, biyopsi yapılan bölgede enfeksiyon varlığı ve ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon mutlak kontrendikasyon oluşturan durumlardır. Assit, morbit

obezite, hemanjiyom gibi vasküler lezyonlar, amiloidoz ve karaciğer kist hidatiği varlığı relatif kontrendikasyonları oluşturur (51).

### 2.8.2. Karaciğerin Normal Histolojisi

Histologlar karaciğerin fonksiyonel birimini yorumlamak için karaciğer asinusu, portal lobül veya klasik lobül terimlerinden birini kullanabilir. Klasik lobül, geleneksel olarak karaciğeri tanımlamak için kullanılan ve ayrıca ışık mikroskobu ile görülmesi en kolay olanıdır. Klasik lobülün yapısı, karaciğerin parankimini perfüze edecek olan portal ven ve hepatik arter dallarına göre oluşmuştur. Karaciğer Glisson kapsülü adı verilen, hassas bir bağ dokusu kapsülü (histoloji preparatlarında tipik olarak görülmez) içerisinde bulunur; buradan septalar içeriye doğru yayılır, parankim için bir çerçeve oluşturur ve karaciğeri lobüllere böler. Hilusta, kapsül giren ve çıkan kan damarları sarar. Klasik bir karaciğer lobülünün merkezinde santral ven bulunur; hepatosit olarak adlandırılan karaciğer parankimal hücreleri, buradan radyal bir şekilde perifere doğru yayılım gösterir. Hepatositler, karaciğer kordları olarak adlandırılan, düzensiz, dallanmış ve birbirine bağlı plakalar halinde düzenlenmiştir (52). Resim 2.2'de klasik hepatik lobül histolojik ve şematik olarak gösterilmiştir (52).



**Resim 2.2.** Klasik hepatik lobül (52)

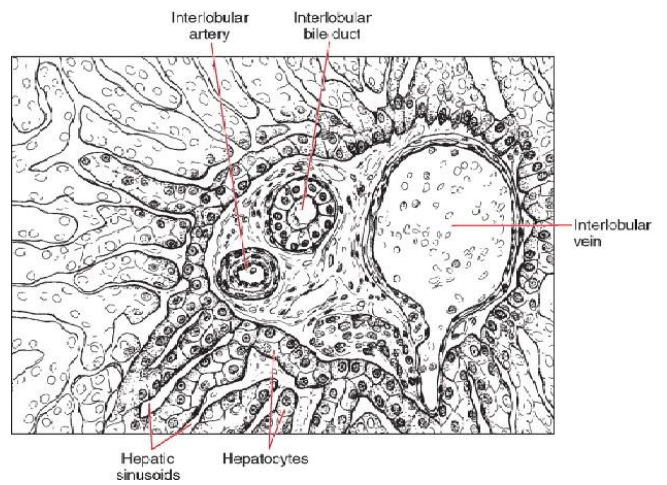
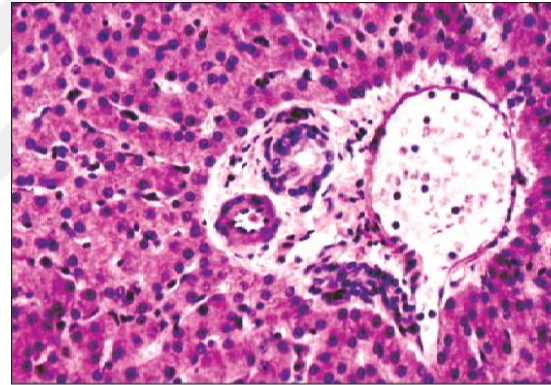
Hepatositler 6 veya daha fazla yüzeyle, polihedral, yaklaşık 20-30 mikron çapta hücrelerdir, keskin şekilde tanımlanmış lateral ve basal sınırlara

sahiptir. Genellikle bir, bazen de iki nükleuslu, soluk pembe sitoplazmalıdır (52, 53). Erişkin bir insan karaciğerinde ortalama 250 milyar hepatosit bulunmaktadır (54).

Klasik karaciğer lobülünün periferinde, interlobüler safra kanalı, interlobüler arter ve interlobüler venden oluşan, lobülün bağ dokusu ile çevrelenmiş portal triad bulunur. Lobüller arasındaki portal triadın bulunduğu bu aralığa portal alan adı verilir. Portal alanda portal venin kolu olan bir venül, hepatic arterin dalı olan bir arteriyol, safra kanalı ve lenfatikler yer alır. İnterlobüler safra kanalı, basit küboidal epitelile kolaylıkla tanınır. İnterlobüler arter ve ven arterlerin ve damarların karakteristik histolojik özelliklerini sergiler (52, 53). Portal triad resim 2.3'te gösterilmiştir (52).

Hücre kordonları arasında karaciğer sinüzoidleri yer alır. Bu sinüzoidler, karaciğer kordonlarını sulayan kılcal damar sistemini oluştururlar. Hepatositler ve sinüzoidler arasında perisinüzoidal boşluk (Disse boşluğu) olarak adlandırılan bağ dokusu alanı vardır. Bu aralıkta; retiküler lifler, perisinüzoidal hücreler, Kupfer hücreleri (makrofajlar) ve hepatosit mikrovillusları bulunmaktadır (52, 53).

Birbirine komşu iki hepatositin arasında, duvarı bu iki hepatositin plazma membranından oluşan safra kanalikülleri yer alır. Safra kanalikülleri safra taşıyan ilk yapılardır. Bu kanaliküller lobülün periferine doğru ilerler ve Hering kanallarına açılır, Hering kanalı da portal alandaki safra



**Resim 2.3.** Portal triad

kanallarına açılır. Safra kanalları giderek büyüyerek sağ ve sol duktus hepatikusunu oluşturur (53).

Hepatik arterler ve portal ven ile karaciğere gelen kan, interlobüler venül ve arteriollerden, lobülün periferik kısımlarında sinüzoidlere geçer. Sinüzoidler kanı vena sentralise boşaltır, vena sentralis lobül içinde ilerlerken çapı genişler ve lobülün tabanında daha büyük venlere boşalır. Giderek sublobüler ve hepatik venler meydana gelir. Böylece kan akımı, safra akımının tersine lobülün periferinden merkezine doğrudur (53).

### **2.8.3. Kronik Viral Hepatit B'de Histopatoloji**

Viral hepatit, karakteristik klinik ve morfolojik özelliklere yol açan, sistemik viral enfeksiyon sonucu gelişen hepatosit nekrozu ve karaciğer inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Viral hepatit, kronisite bulgularına dayanarak akut ve kronik olmak üzere 2 forma ayrılır. Kronik hepatit terimi, hepatik nekroz ve inflamasyon en az 6 ay süreyle mevcut olduğunda kullanılır (55).

Karaciğer, kronik hepatitin erken evrelerinde makroskopik olarak normal görülebilir. Daha sonraki aşamalarda, artmış fibroz nedeniyle hepatik parankim sıkışır. Viral hepatite bağlı siroz genellikle makronodülerdir (55).

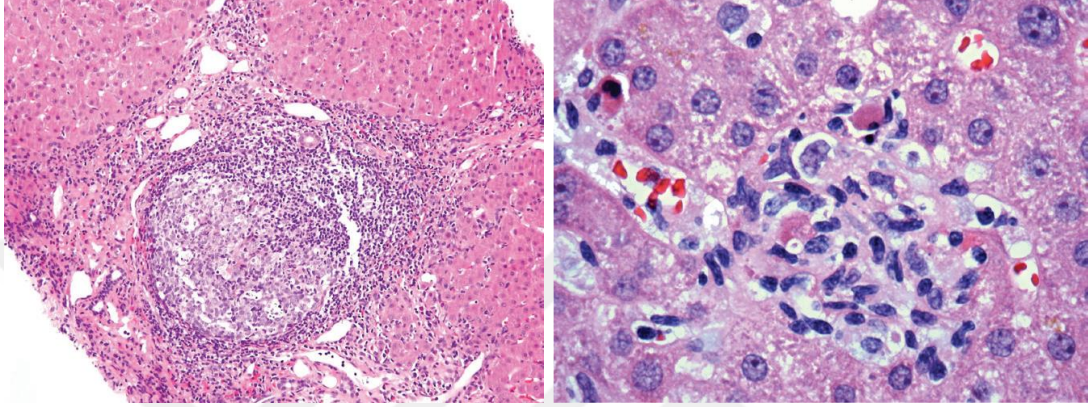
Etiyolojisine bakılmaksızın, kronik hepatit; portal inflamasyon, interface hepatit (arayüz hepatiti), parankimal inflamasyon, nekroz ve çoğu vakada fibrozisin kombinasyonu ile karakterizedir (55).

Kronik hepatitlerin çoğunda portal alan, çoğunlukla lenfositler, bazen plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücrelerle kaplanır. Dağılmış makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller tipik olarak infiltrasyonun küçük bir bileşenidir. Lenfoid foliküller ve germinal merkez görülebilir (Resim 2.4) (55, 56).

Interface hepatit (periportal nekroz/piecemeal nekroz) kronik hepatitin önemli bir özelliğidir, ancak minimal nekroinflamatuvar aktivite bulunan vakalarda mevcut değildir veya fokaldır. Lenfosit ve plazma hücreleri, sınır tabakasındaki hepatositlerin dejenerasyonu ile ilişkilidir (55). Bu alandaki hepatositler solgunlaşır ve şişer, balon dejenerasyonu görülür. Ayrıca onkotik



değişim de görülmektedir. Apoptotik cisimler interface hepatit alanlarında görülebilir. Periportal parankim yavaş yavaş yok edilir ve fibrozisle kaplanır. Portal dokuların ve periportal bölgelerin fibröz doku ile düzensiz olarak genişlemesi, lobüldeki tek hepatositlerin ve küçük hepatosit kümelerinin içeri sokulmasına neden olur (55, 57).



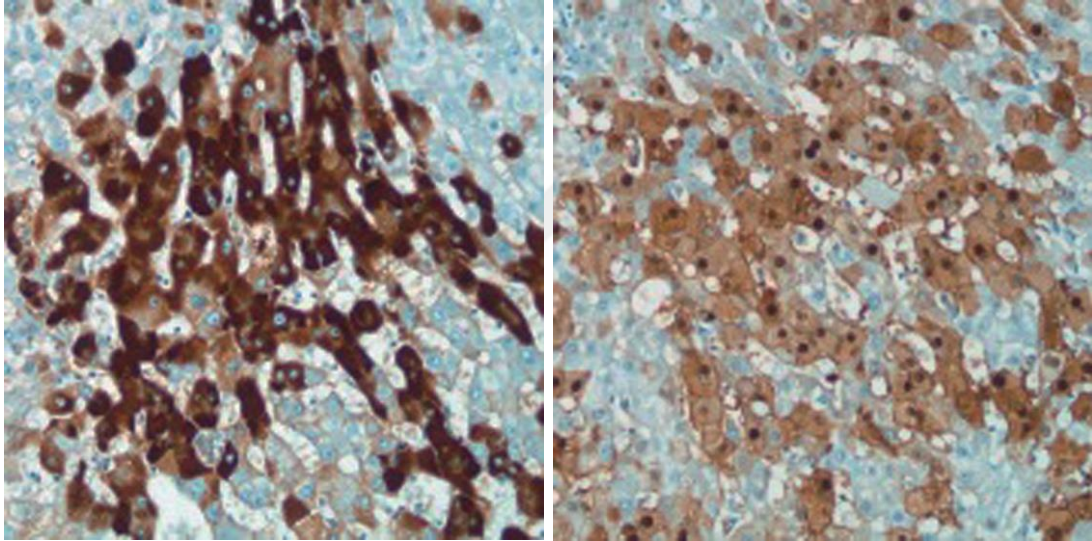
**Resim 2.4.** Solda, germinal merkezli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve portal inflamasyon; sağda hepatosit nekrozları ve onları çevreleyen inflamatuvar hücreler (55)

Kronik hepatitte hepatosit nekrozu derecesi değişkenlik gösterir. Apoptotik hepatositler (asidofilik cisimcikler/ councilman cisimciği) lobül boyunca dağılmıştır. Mononükleer inflamatuvar hücreler hasarlı hepatositlerin etrafında kümelenir ve fokal hepatosit nekrozu oluşur (Şekil 2.10). Bu alanlarda Kupfer hücreleri selüler debris fagosite ederler. Daha fazla sayıda hepatositin nekroza uğradığı alanlarda birleşik (konfluent) nekrozlar oluşur, özellikle terminal hepatit venül çevresinde yerleşir ve hastalığın şiddetini önemli ölçüde artırır. Bazen iki terminal venül arasında, bazen de bir terminal venül ile portal alan arasında köprüleşmeye yol açacak kadar genişleyen nekrozlar köprüleşme (bridging) nekrozları oluşturur, şiddetli hepatitlerde görülür (55, 57).

Hepatosit rejenerasyonu belirli alanlardaki çift çekirdekli hepatosit sayısının artması, çekirdek ve çekirdekçikte büyüme, hepatosit kordonlarının çift sıralı olması ve rozetoid dizilim şeklinde gözlenir (55, 57).

Sürekli nekroinflamasyonun sonucu olarak gelişen progresif fibrozis portal alanın genişlemesine yol açar. Portal alanlardaki fibröz dokuların birleşmesiyle portal-portal fibröz köprüler meydana gelir. Portal-santral fibröz köprüler de oluşabilmektedir. Köprüleşme fibrozisinin nihai sonucu, genellikle makronodüler bazen mikro ve makronodüler siroz gelişimidir (55).

Karaciğer biyopsisi, HBV enfeksiyonu olan hastalarda, hastalığın derecelendirilmesi ve evrelendirilmesi, diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ve hepatosellüler karsinomun öncü lezyonlarının (hepatosit displazisi) değerlendirilmesi için kullanılır. İmmünohistokimyasal boyalar kullanılarak karaciğerde HBsAg ve HBcAg varlığı gösterilebilir (Resim 2.5) (56).



**Resim 2.5.** Karaciğer dokusunda immünohistokimyasal boyalar ile HBsAg (solda) ve HBcAg (sağda) gösterilmesi (56)

#### **2.8.4. Kronik Hepatitte Sayısal Derecelendirme**

Knodell ve arkadaşlarının 1981'de yayınladıkları çalışma temel alınarak kronik hepatitlerde sayısal değerlendirmeler yapılmaya başlanmıştır. Bugün dünyada ve ülkemizde en fazla kullanılan skor sistemi, Ishak ve arkadaşlarının yayınladıkları 'Modifiye Knodell Sistemi' olarak bilinen skor sistemidir. Bu sistemde interface hepatiti, konfluent nekroz, lobül içi fokal nekrozlar ve portal inflamasyon ayrı ayrı değerlendirilip, skorların toplamı histolojik aktivite indeksi

(HAI)'ni oluşturmaktadır. Bağ dokusu artışı ve fibrozis derecesi de fibrozis-evre skoru olarak verilmektedir (57-60).

**Tablo 2.3.** Ishak Sayısal Değerlendirme Sistemi (59, 60)

**ISHAK SAYISAL DEĞERLENDİRME SİSTEMİ**  
(MODİFİYE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ)

**MODİFİYE HAI Derecelendirmesi:**  
Nekroinflamatuvar skorlar

**Skor**

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekrozu)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz+ seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+ çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
MODİFİYE HAI Evrelendirmesi: Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme (P-P ve P-C)	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (İnkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6



### 2.8.5. Antiviral Tedavi ve Histopatoloji Arasındaki İlişki

Hepatit B tedavisinin amacı, hastalığın şiddetli fibroz, siroz, dekompanse siroz, son dönem karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinom ve ölüme ilerlemesini önleyerek; yaşam süresini artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (11, 61). HBV replikasyonu, sürekli bir şekilde suprese edilerek bu amaca ulaşılabilir (61, 62). Uzun dönem HBV replikasyonu supresyonu ile hem histolojik nekroinflamatuvar aktivitede, hem de fibroziste azalmaya neden olarak, tedavideki amaçlara ulaşılabilir. Böylelikle siroz riski, non-sirotik hastalarda hepatosellüler karsinom riski ve muhtemelen daha az oranda sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom riski azalacaktır (61).

İnterferon ve NA tedavilerinin siroz ve HCC insidansını azaltıcı etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11, 63-67). Başarılı kronik hepatit B tedavisi, HBV enfeksiyonu olan hastalarda, bazı vakalarda fibrozun gerilemesine neden olabilir ve ileri karaciğer fibrozu olanlar da dahil olmak üzere HCC riskini azaltabilir (67).

Toplam 2082 hastayı içeren 12 kontrollü araştırmanın geniş bir meta-analizinde, IFN tedavisinin, 4,7 ila 7 yıllık izlem süresince, karaciğer sirozu riskini % 35 ve HCC insidansını % 41 azalttığı gösterilmiştir (63). Farklı meta-analizlerde de, IFN tedavisinin HCC'nin gelişimini önemli ölçüde önlediği belirtilmiştir (68, 69). Lamivudin, 266 HBeAg pozitif KHB hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan 89,9 ay tedavi ile siroz ve HCC riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Başka bir metaanaliz çalışmasında, uzun süreli entekavir tedavisinin, HBV ile enfekte hastalarda HCC insidansını azalttığı gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, siroz statüsü, HBV-DNA ve ALT düzeylerine göre, daha yüksek HCC riski taşıyan hastalarda, bu azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (65). Tenofovir tedavisinin HBV ile enfekte non-sirotik hastalarda HCC riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Önceden ileri evre karaciğer fibrozunun geri döndürülemez olduğu düşünülse de, altta yatan karaciğer hasarı nedeni ortadan kaldırıldığında sirozun tersine çevrilebileceğini gösteren kanıtlar da vardır (70).

Klinik araştırmalar, LAM tedavisinin fibrozun ilerlemesini geciktirdiği, siroza ilerlemeyi azalttığı, sirozlu hastalarda karaciğer dekompanzasyonunu

önlediği ve karaciğer dekompanzasyonlu hastaları stabilize edebildiğini göstermiştir (71-73). İleri evre fibrozis/sirozu bulunan lamivudin tedavisi alan, 10 yıllık izlemi sonrası kontrol biyopsileri yapılan 19 hastanın; 4'ünde fibroziste tamamen regresyon, 6'sında iyileşme görüldüğü; nekroinflamatuvar aktivitede anlamlı olarak gerileme (HAI medyan değer 7'den 1'e) olduğu; toplamda hastaların %75'inde inflamatuvar ve fibrotik iyileşme bulunduğu bildirilmiştir. İleri evre fibrozis/sirozu olan hastalarda uzun süreli lamivudin tedavisinin, fibrozis/sirozun gerilemesine yardımcı olduğu; hastalık progresyonunda iyileşme sağladığı vurgulanmıştır (74).

Schiff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, uzun süreli entekavir tedavisi gören ilerlemiş fibrozisi (Ishak fibrozis skoru 4-6) olan 10 hastanın tümünde fibrozis skorunda en az 1 puan iyileşme görülmüştür (75). Bir başka çalışmada entekavir tedavisi alan 57 hastanın %96'sında histolojik iyileşme olduğu, başlangıçta ileri evre fibrozisi olan 10 hastanın fibrozis skorunda en az 1 puan iyileşme olduğu belirtilmiştir (76).

Tenofovir ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği geniş bir kohortta yapılan çalışmada, 5 yıllık izlemde, hastaların %87'sinde histolojik iyileşme ve %51'inde fibroziste gerileme gösterilmiştir (77). 48 hafta TDF tedavisi sonrası histolojik cevap HBeAg pozitif hastalarda %74, HBeAg negatif hastalarda %72 olarak bulunurken; HBeAg pozitif hastalarda %2, HBeAg negatif hastalarda %6 oranında fibroziste kötüleşme bildirilmiştir (78).

Bu çalışmada, bir yıl veya daha fazla süre ile tenofovir veya entekavir tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik, biyokimyasal (ALT), serolojik (HBeAg, HBsAg) ve virolojik parametreler (HBV-DNA) ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Tedavi ile görülen histolojik yanıt oranları (Fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın Knodell nekroinflamasyon skorunda  $\geq 2$  puandan fazla azalma) ile fibroziste iyileşme (Ishak fibrozis skorunda  $\geq 1$  puan azalma) varlığının araştırılması planlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. VAKALARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırmaya kliniğimizde kronik hepatit B tanısı ile takip edilen, en az bir yıldır oral antiviral tedavi (tenofovir veya entekavir) alan, 01/09/2016 - 30/07/2017 tarihleri arasında kontrol için başvurmuş olan, 18 yaş üstündeki 87 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- En az 6 ay HBsAg (+) saptanarak kronik hepatit B tanısı almış olmak
- Karaciğer biyopsisi yapılarak antiviral tedavi başlanmış olmak
- En az 12 aydır oral antiviral tedavi (tenofovir veya entekavir) almak
- Tedaviye uyumlu olmak
- Kliniğimizde antiviral tedavisi boyunca düzenli HBV-DNA ile ALT düzeyleri kontrolü yapılmış olmak
- Kontrol karaciğer biyopsisi için onamı alınmış olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- 12 aydan daha kısa süre antiviral tedavi almak
- Antiviral tedavisi boyunca düzenli olarak ALT ile HBV-DNA bakılmamış olmak
- 18 yaş altında olmak
- Koenfeksiyona sahip olmak (HCV, HDV, HIV)

Çalışmaya dahil edilen hastaların onam (rıza) belgeleri alındı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), hepatit B tanısının kaç yıldır bilindiği, ailede bilinen hepatit B öyküsünün varlığı, mevcut antiviral tedavi ve

ne kadar süredir kullanıldığı, öncesinde bir antiviral tedavi kullanıp kullanmadığı ve tedavi değişikliği sebebi, hasta takip formlarına kaydedildi.

Tedavi değişikliği nedenleri; yan etki nedeniyle değişim, virolojik yanıtızsızlık/kısmi virolojik yanıt nedeniyle değişim, tedavi altında HBV-DNA pozitifleşmesi/virolojik kırılma nedeniyle değişim ve virolojik yanıt olmasına rağmen potent antivirale geçiş isteği nedeniyle değişim olarak dört gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta kayıt formlarından elde edildi. Tedavi öncesinde yapılan biyopsiler ile tedavi sonrasında yapılan biyopsilerdeki modifiye Knodell Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) nekroinflamatuvar skorları ve Ishak fibrozis skorları; tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, virolojik durumları (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, antiHBe) kaydedildi. Virolojik yanıtın değerlendirilebilmesi için hastanın takiplerinde ölçülmüş olan HBV-DNA düzeyleri kaydedildi. Tedavi altında virolojik baskılanma sağlanmış olup yan etki ve diğer nedenlerle tedavi değişikliği yapılmış hastalarda, çalışmaya ilk virolojik baskılanmanın sağlandığı tedavi verileri alındı. Virolojik yanıtızsızlık/kırılma sebebi ile değişiklik yapılan hastalarda, yeni tedavi başlangıcındaki HBV-DNA verileri kullanıldı.

Bir yıldan uzun süreyle tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalar tedavi süreleri açısından da eşleştirilerek, tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisi ile kontrol biyopsileri karşılaştırıldı. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hasta gruplarında histolojik iyileşme açısından farklılık olup olmadığı; bu hastalarda karaciğer histopatoloji bulgularındaki (modifiye Knodell nekroinflamasyon skoru ve Ishak fibrozis skoru) değişiklikler ile AST ve ALT değerleri, virolojik parametrelerden HBV-DNA düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

### **3.1.1. Tedaviye Yanıt Kriterleri**

Tedaviye virolojik yanıt, PZR ile saptanamayacak düzeyde HBV-DNA olması olarak değerlendirildi ve kontrol biyopsi yapılan ayda bakılan HBV-DNA'ya göre virolojik yanıt oranları ve virolojik yanıtın elde edildiği tedavi

sürelere belirlendi. HBV-DNA düzeyinde bazal değerine göre; tedavinin 12. haftasında  $1 \log_{10}$  IU/mL'den daha az düşme olması primer yanıtızsızlık, tedavinin 1. yılında  $1 \log_{10}$  IU/mL'den daha fazla düşme olmasına rağmen saptanabilir düzeyde HBV-DNA olması da kısmi virolojik yanıt olarak kabul edildi. Tedavi altında saptanmış en düşük düzeyine göre HBV-DNA düzeyinde  $1 \log_{10}$  IU/mL'den fazla artış saptanması, virolojik kırılma olarak kabul edildi.

Serolojik yanıt, tedavi sırasında HBeAg veya HBsAg'nin kaybı ve serokonversiyon gelişmesi; biyokimyasal yanıt tedavi öncesi serum ALT değerleri yüksek olan hastalarda, tedaviyle ALT değerinin normal sınırlara gelmesi olarak değerlendirildi. ALT için normal üst sınır (NÜS), 40 U/L olarak kabul edildi.

EASL (European Association for the Study of the Liver) 2017 klavuzuna göre fibrozis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar (HAI) skorda en az 2 puan düzelme olması histolojik yanıt olarak kabul edildi. HAI skorunda en az 2 puan azalma nekroinflamatuvar skorda iyileşme, fibrozis skorunda en az 1 puan azalma fibroziste iyileşme, en az 1 puan artma fibroziste kötüleşme olarak kabul edildi (5).

### **3.1.2. Karaciğer Histolojisinin Değerlendirilmesi**

Kliniğimize başvurarak kronik hepatit B tanısı alan ve karaciğer biyopsisi yapılarak sağlık uygulamaları tebliğine göre antiviral tedavi başlanan, bir yıl ve üzerinde tenofovir veya entekavir tedavisi alan, mevcut tedavileri devam eden hastalara; yazılı onamları alınarak kontrol karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi öncesinde hastalar kontrendike durumlar açısından değerlendirildi ve hepatobiliyer ultrasonografi ile biyopsi için uygun yer belirlendi. Biyopsilerde ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edildi, 17 G boyutunda iğne kullanıldı. Kontrol amaçlı yapılan karaciğer biyopsileri aynı patolog tarafından yorumlandı.

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik aktivite indeksi (nekroinflamatuvar skorlar) ve fibroblastik evrelemesi modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Histopatolojik aktivite indeksi (HAI) 0 olanlar aktif hepatit yok, 1-3 arasında skorlanmış olgular minimal, 4-8 arasında skorlanmış

olanlar hafif, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta, 13-18 arasında skorlanmış olgular ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Ishak evrelemesine göre fibrozis skoru 0 ile 6 arasında derecelendirildi, değerlendirmeler iki gruba ayrılarak yapıldı. Fibrozis skoru 0,1 ve 2 olanlar fibrozis yok/hafif fibrozis grubunu, fibrozis skoru 3, 4, 5 ve 6 olanlar orta/ileri fibrozis grubunu oluşturdu.

### **3.1.3. Virolojik ve Biyokimyasal Testlerde Kullanılan Yöntemler**

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe testleri Roche Diagnostik/Cobas 6000 e601 analizatörü kullanılarak, enzyne linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır. HBV-DNA testi, Qiagen PZR kiti (Artus Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak çalışılmıştır. Testin lineerite sınırları 10 – 1.000.000.000 IU/mL'dir.

Bu çalışmanın Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yürütülmesi için; Eğitim Planlama Kurulu'ndan 5456 karar numarası ile izin alınmıştır. Çalışma için etik kurul onayı 1376/2017 karar numarası ile Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmıştır.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmanın istatistikleri bilgisayar yardımıyla IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23.0 (Chicago, SPSS Inc.) programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler, normal dağılıma uyan veriler için ortalama, normal dağılıma uymayan veriler için ise ortanca kullanılarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede çapraz tablolar, normal dağılıma uyan değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Çapraz tablolarda gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı, Ki-kare ve hücrelerde gözlenen değerlerin, Ki-kare testi varsayımlarını karşılamadığı durumda Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Önceki analizlerde tedavi sonucunu öngörmeye belirlenen olası faktörlerin (p değeri <0,3 olanlar dahil edilmiştir), bağımsız prediktörler

olup olmadığı; çok değişkenli analizde lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 01/09/2016 - 30/07/2017 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 87 kronik hepatit B hastası dahil edildi.

### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmaya alınan 87 hastanın 39'u erkek (%45), 48'i (%55) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $42,48 \pm 10,77$  yıl (21-69) idi. Tenofovir ve entekavir tedavisi alan hasta gruplarında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1' de gösterildi.

**Tablo 4.1.** Tenofovir ve Entekavir Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Tenofovir grubu	Entekavir grubu	p
<b>Yaş Ortalama (min-max)</b>		42,73 $\pm$ 10,8 (24-68)	42,03 $\pm$ 10,7 (21-69)	0,91
<b>Cinsiyet n (%)</b>	Erkek	28 (50)	11 (35,5)	0,19
	Kadın	28 (50)	20 (64,5)	

Hastaların 51'inin (%59) ailesinde kronik hepatit B öyküsü mevcuttu. Hastalar tanı aldıktan sonra geçen zaman 2-45 yıl arasında değişiyordu, ortalama 10,15 ( $\pm 6,3$ ) yılı.

### 4.2. TEDAVİ GRUPLARI VE TEDAVİ SÜRELERİ

Hastaların 56'sı (%64) tenofovir ve 31'i (%36) entekavir tedavisi almaktaydı. Tenofovir grubunda 32 hasta (%57) naif (daha önce tedavi almayan), 24 hasta (%43) tedavi deneyimli (daha önce başka bir antiviral tedavi alan) iken; entekavir grubunda 18 hasta naif (%58) ve 13 hasta (%42) tedavi deneyimli idi. **Tablo 4.2'** de hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir.



**Tablo 4.2.** Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

Tedavi grupları	Tedavi alt grupları		Hasta sayısı n (%)	
<b>Tenofovir (n=56)</b>	Naif		32 (57)	
	Tedavi deneyimli	Lamivudin*	12 (50)	24 (43)
		Telbivudin*	9 (37)	
		Entekavir*	3 (13)	
<b>Entekavir (n=31)</b>	Naif		18 (58)	
	Tedavi deneyimli	Lamivudin*	3 (23)	13 (42)
		Telbivudin*	10 (77)	

\*Önceden kullanılan antiviral ilaçlar

Tedavi deneyimli hastaların önceki tedavilerinin değiştirilme sebepleri incelendi. Tenofovir tedavisine geçilen hastaların 4'ünün (%16,7) virolojik yanıtızsızlık/kısmi virolojik yanıt sebebi ile; 2'sinin (%8,3) HBV-DNA artışı/virolojik kırılma sebebi ile; 5'inin (%20,8) yan etki sebebiyle ve 13'ünün (%54,2) ise potent antiviral ajanla tedavi isteği sebebi ile tedavileri değiştirilmişti. Entekavir tedavisine geçilen hastaların 4'ünde (%30,8) yan etki ve 9'unda (%69,2) potent antiviral ajanla tedavi isteği sebebi ile tedavi değişikliğine gidilmişti.

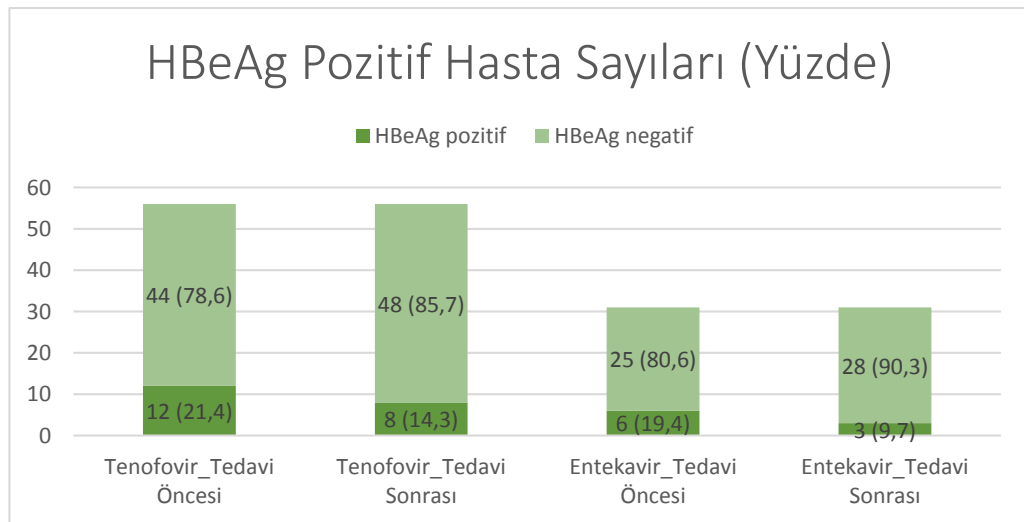
Hastaların tenofovir ve entekavir tedavi sürelerinin ortanca değeri 24 aydı (12-111 ay arasında). Tedavi deneyimli hastaların daha önce aldığı tedavi sürelerinin ortanca değeri 22 ay (6-70 ay arasında) ve toplam tedavi sürelerinin ortanca değeri 42 ay (14-115 ay arasında) idi. Gruplar arasında tedavi süreleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi süreleri **Tablo 4.3'** te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Süreleri

	<b>Tenofovir Ortanca (min-max)</b>	<b>Entekavir Ortanca (min-max)</b>	<b>p</b>
<b>Mevcut tedavi süresi</b>	23,5 (12-95)	24 (12-111)	0,56
<b>Tedavi deneyimli hastaların önceki tedavi süreleri</b>	26,5 (6-70)	18 (7-42)	0,20
<b>Toplam tedavi süresi</b>	40 (14-115)	45 (14-111)	0,37

### 4.3. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI

Tedavi öncesi HBeAg pozitif hastaların oranları tenofovir grubunda %21,4 (12/56), entekavir grubunda %19,4 (6/31) idi ( $p=0,81$ ). Tedavi sonunda bu oran tenofovir grubunda %14,3 (8/56), entekavir grubunda %9,7 (3/31) olarak bulundu ( $p=0,73$ ). HBeAg pozitif hastaların dağılımı **Grafik 4.1**' de gösterilmiştir.



**Grafik 4.1.** Tedavi Gruplarına Göre HBeAg Pozitif Hastaların Dağılımı

Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası ALT ve HBV-DNA değerleri ile modifiye Knodell nekroinflamatuvar skorları (HAI) ve Ishak fibrozis skorları Tablo 4.4 'te gösterilmiştir. Gruplar arasında, tedavi öncesi ve sonrası ALT ve HBV-DNA değerleri ile HAI ve fibrozis skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası ALT, HBV-DNA Düzeyleri ile Nekroinflamatuvar (HAI) ve Fibrozis Skorları

Parametreler		Tüm Hastalar		Tenofovir		Entekavir		p
		Ortanca	Min - max	Ortanca	Min - max	Ortanca	Min - max	
ALT (IU/L)	TÖ*	31	6 - 281	35,5	6 - 281	27	14 - 245	0,20
	TS**	19	8 - 94	19	8 - 94	17	9 - 72	0,89
	p	0,000		0,000		0,000		
HBV-DNA (IU/mL)	TÖ*	16537	2130 - 10 <sup>9</sup>	79537	2230 - 10 <sup>9</sup>	6082	2130-1,4*10 <sup>8</sup>	0,11
	TS**	0	0 - 36	0	0 - 36	0	0 - 0	0,45
	p	0,000		0,000		0,000		
HAI skoru	TÖ*	4	2 - 18	4	2 - 11	4	2 - 18	0,55
	TS**	2	0 - 10	2	0 - 10	2	0 - 6	0,65
	p	0,000		0,000		0,000		
Fibrozis skoru	TÖ*	2	1 - 5	2	1 - 5	2	1 - 3	0,10
	TS**	2	2 - 5	2	2 - 5	2	2 - 3	0,52
	p	0,344		0,976		0,109		

\*TÖ: Tedavi öncesi, \*\*TS: Tedavi sonrası (Tedavi sonrası olarak alınan değerler, antiviral tedavisi devam eden hastalarda kontrol biyopsisi yapıldığı andaki histolojik, virolojik ve biyokimyasal değerleri ifade etmektedir.)

Tedavi sonunda tüm hastaların ortanca ALT değerinin 31 IU/L'den 19 IU/L'ye gerilediği görüldü ( $p=0,000$ ). Her iki grupta tedavi sonrası ALT ortalamalarının, tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak gerilediği görüldü (tenofovir ve entekavir gruplarında sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,000$ ). Tedavi sonunda tenofovir grubunda bir hastada HBV-DNA değeri 36 IU/mL idi, diğer tüm hastalarda tedavi HBV-DNA değeri sıfır olarak bulundu. HBV-DNA değeri ortalamalarındaki azalma tüm hastalarda, tenofovir ve entekavir gruplarında istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ) (Tablo 4.4).

#### 4.4. HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Hastaların tedavi öncesi karaciğer biyopsileri değerlendirildiğinde, modifiye histolojik aktivite indeksleri (HAI) derecelendirmesinde; nekroinflamatuvar skorları 2 ile 18 arasında değişmekteydi, ortanca değer 4 ve ortalama  $4,94 \pm 2,9$  olarak belirlendi. Fibrozis skorları 1 ve 5 arasında, ortanca değeri 2 ve ortalama  $2,33 \pm 0,7$  idi. Fibrozis skoru 5 olan sadece bir hasta mevcuttu, bu hastanın 29 ay tenofovir tedavisi sonrasında fibrozis skorunun 4'e gerilediği, HAI skorunun da 5'ten 1'e gerilediği saptandı.

Tedavi sonrası histolojik aktivite indeksleri (HAI) derecelendirmesinde nekroinflamatuvar skorlar 0 ile 10 arasında idi, ortanca değeri 2 ve ortalama  $2,06 \pm 1,92$  olarak bulundu. Tedavi öncesi HAI 0 ve 1 olan hasta yokken, tedavi sonrası yirmi (%23) hastada HAI 0 ve 13 hastada HAI 1 olarak bulundu. Fibrozis skorları 2 ve 5 arasında, ortanca değeri 2 ve ortalama  $2,4 \pm 0,6$  idi. Bir hastanın fibrozis skoru 5'ti; tenofovir tedavisini 26 aydır almakta olan hastanın fibrozis skoru 4'ten 5'e ve HAI skoru 8'den 10'a yükselmişti. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi nekroinflamatuvar (HAI) skorları ve fibrozis evreleri Tablo 4.5' te gösterildi.

Nekroinflamatuvar skorda ortalama azalma tüm hastalarda  $2,88 \pm 3,16$ ; tenofovir grubunda  $2,39 \pm 2,50$  ve entekavir grubunda  $3,77 \pm 3,98$  idi. Tüm hastalarda, tenofovir ve entekavir gruplarında nekroinflamatuvar skorların ortalamasında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). Tedavi sonundaki fibrozis skorlarındaki değişim tüm hastalarda  $-0,06 \pm 0,66$ ; tenofovir grubunda  $0,00 \pm 0,66$  ve entekavir grubunda  $-0,19 \pm 0,65$  olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonundaki fibrozis skorlarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

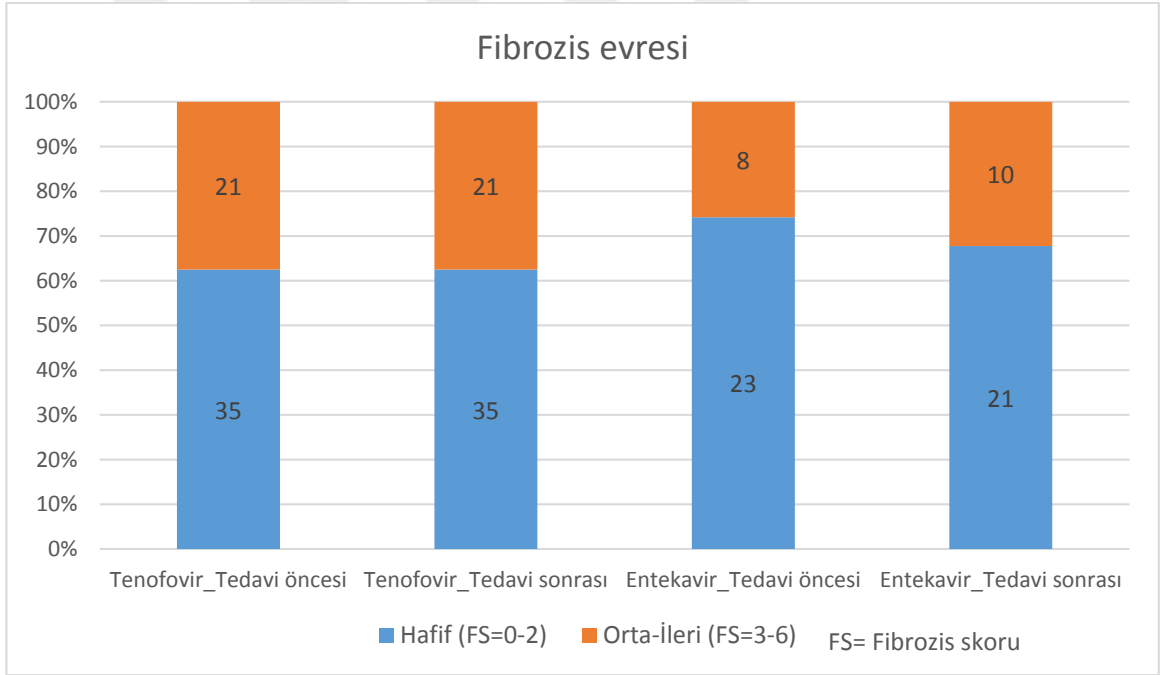
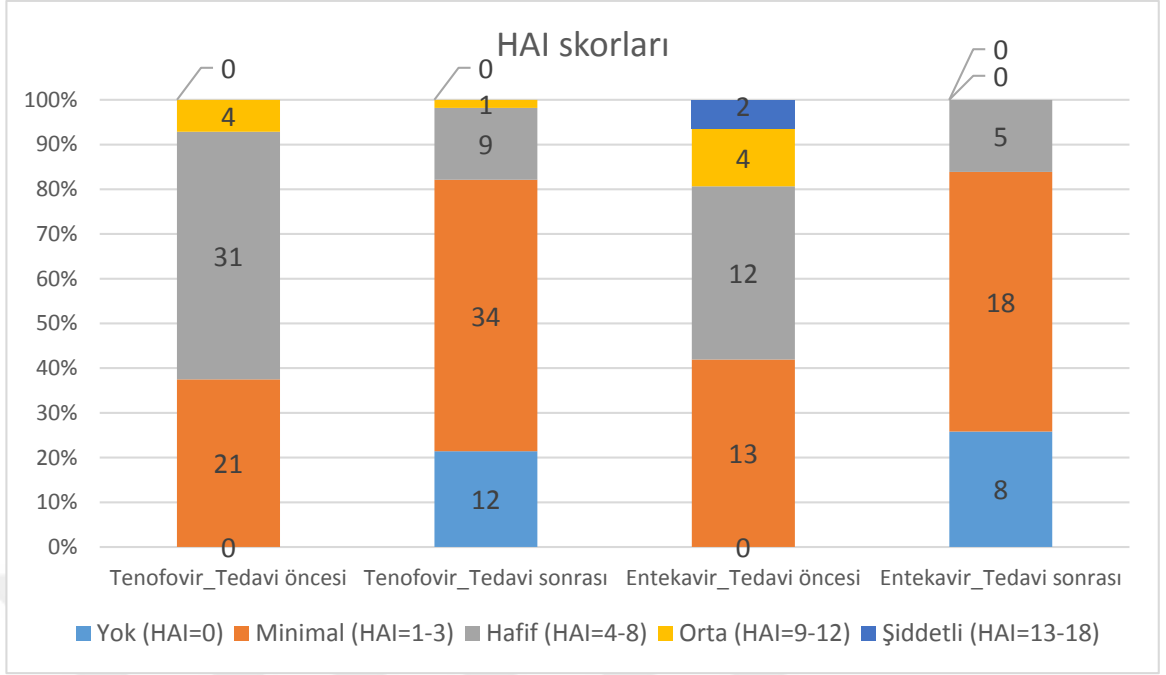
**Tablo 4.5.** Tedavi Gruplarının Tedavi Öncesi HAI Skorlarına Göre Hepatit ve Fibrozis Evreleri

Histolojik Bulgular		Tenofovir [n (%)]			Entekavir [n (%)]			Toplam [n (%)]
		Naif	Tedavi Deneyimli	Toplam	Naif	Tedavi Deneyimli	Toplam	
Fibrozis Evresi	Hafif	20 (62,5)	15 (62,5)	35 (62,5)	13 (72,2)	10 (76,9)	23 (74,2)	58 (66,7)
	Orta-İleri	12 (37,5)	9 (37,5)	21 (37,5)	5 (27,8)	3 (23,1)	8 (25,8)	29 (33,3)
HAI Skoru Hepatit Evresi	Yok	0	0	0	0	0	0	0
	Minimal	14 (43,8)	7 (29,2)	21 (37,5)	8 (44,4)	5 (38,5)	13 (41,9)	34 (39,1)
	Hafif	17 (53,1)	14 (58,3)	31 (55,4)	4 (22,2)	8 (61,5)	12 (38,7)	43 (49,4)
	Orta	1 (3,1)	3 (12,5)	4 (7,1)	4 (22,2)	0	4 (12,9)	8 (9,2)
	Şiddetli	0	0	0	2 (11,1)	0	2 (6,5)	2 (2,3)

Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası nekroinflamatuvar (HAI) skorları ve fibrozis evreleri Tablo 4.6' da gösterildi.

**Tablo 4.6.** Tedavi Gruplarının Tedavi Sonrası HAI Skorlarına Göre Hepatit ve Fibrozis Evreleri

Histolojik Bulgular		Tenofovir [n (%)]			Entekavir [n (%)]			Toplam [n (%)]
		Naif	Tedavi Deneyimli	Toplam	Naif	Tedavi Deneyimli	Toplam	
Fibrozis Evre	Hafif	20 (62,5)	15 (62,5)	35 (62,5)	12 (66,7)	9 (69,2)	21 (67,7)	56 (64,4)
	Orta-İleri	12 (37,5)	9 (37,5)	21 (37,5)	6 (33,3)	4 (30,8)	10 (32,3)	31 (35,6)
HAI Skoru Hepatit Evresi	Yok	9 (28,1)	3 (12,5)	12 (21,4)	4 (22,2)	4 (30,8)	8 (25,8)	20 (23)
	Minimal	16 (50)	18 (75)	34 (60,7)	11 (61,1)	7 (53,8)	18 (58,1)	52 (59,8)
	Hafif	6 (18,8)	3 (12,5)	9 (16,1)	3 (16,7)	2 (15,4)	5 (16,1)	14 (16,1)
	Orta	1 (3,1)	0	1 (1,8)	0	0	0	1 (1,1)
	Şiddetli	0	0	0	0	0	0	0



**Grafik 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası HAI ve Fibrozis Evreleri**

#### 4.5. HASTALARIN HİSTOLOJİK YANITLARI

Hastalar histolojik yanıt açısından değerlendirildiğinde; tedavi sonunda tüm hastaların 54'ünde (%62,1) histolojik yanıt elde edildiği görüldü.

Tedavi sonunda tenofovir grubunda 56 hastanın 37'sinde (%66,1), entekavir grubunda 31 hastanın 17'sinde (54,8) histolojik yanıt olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,30$ ).

Tedavi alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede; naif ve deneyimli tenofovir grupları arasında, naif ve deneyimli entekavir grupları arasında, naif tenofovir ve naif entekavir grupları arasında histolojik yanıt açısından farklılık bulunmadı (sırasıyla;  $p=0,93$ ;  $p=0,92$  ve  $p=0,48$ ). Tüm hastalar naif ve deneyimli olarak ayrılarak değerlendirildiğinde de histolojik yanıt oranları benzer bulundu ( $p=0,98$ ). Tedavi gruplarına göre histolojik yanıt oranları Tablo 4.7' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Tedavi Grupları Arasında Histolojik Yanıt Oranları

		Histolojik yanıt [n (%)]		p
		Var	Yok	
Tüm hastalar n=87	<b>Tenofovir</b>	37 (66,1)	19 (33,9)	0,30
	<b>Entekavir</b>	17 (54,8)	14 (45,2)	
Tüm hastalar n=87	<b>Naif</b>	31 (62)	19 (38)	0,98
	<b>Deneyimli</b>	23 (62,2)	14 (37,8)	
Tenofovir n=56	<b>Naif</b>	21 (65,6)	11 (34,4)	0,93
	<b>Deneyimli</b>	16 (66,7)	8 (33,3)	
Entekavir n=31	<b>Naif</b>	10 (55,6)	8 (44,4)	0,92
	<b>Deneyimli</b>	7 (53,8)	6 (46,2)	
Naif hastalar n=50	<b>Tenofovir</b>	21 (65,6)	11 (34,4)	0,48
	<b>Entekavir</b>	10 (55,6)	8 (44,4)	

Tedavi sonunda hastaların 60'ında (%69) nekroinflamatuvar skorda iyileşme ( $\geq 2$  puan azalma) ve 11'inde (%12,6) fibrozis skorunda iyileşme ( $\geq 1$  puan azalma) mevcuttu. Fibrozis skoru 61 hastada (%70,1) aynı kalmış, 15 hastada (%17,2) ise artmıştı. Tenofovir ve entekavir grupları arasında nekroinflamatuvar skorda iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme açısından farklılık bulunmadı (sırasıyla;  $p=0,43$ ,  $p=0,60$ ).

Tedavi alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede; naif ve deneyimli tenofovir grupları arasında, naif ve deneyimli entekavir grupları arasında ve naif tenofovir ve naif entekavir grupları arasında nekroinflamatuvar skorda iyileşme açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,93$ ,  $p=1,00$  ve  $p=0,639$ ). Fibrozis skorlarında iyileşme açısından da; naif ve deneyimli tenofovir grupları arasında, naif ve deneyimli entekavir grupları arasında ve naif tenofovir ve naif entekavir grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,60$ ,  $p=0,55$  ve  $p=0,89$ ).

Tedavi gruplarına göre nekroinflamatuvar skorda iyileşme oranları ve fibrozis skorunda iyileşme oranları Tablo 4.8' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Tedavi Gruplarına Göre Nekroinflamatuvar Skorda ve Fibrozis Skorunda İyileşme Oranları

Tedavi Grupları		Nekroinflamatuvar skor			Fibrozis skoru			
		[n (%)]			[n (%)]			
		İyileşme var	İyileşme yok	p	İyileşme	Aynı	Kötüleşme	p
<b>Tüm hastalar (n=87)</b>	Tenofovir	37 (66,1)	19 (33,9)	0,43	7 (12,5)	41 (%73,2)	8 (14,3)	0,60
	Entekavir	23 (74,2)	8 (25,8)		4 (12,9)	20 (64,5)	7 (22,6)	
<b>Tenofovir (n=56)</b>	Naif	21 (65,6)	11 (34,4)	0,93	3 (9,4)	25 (78,1)	4 (12,5)	0,60
	Deneyimli	16 (66,7)	8 (33,3)		4 (16,7)	16 (66,7)	4 (16,7)	
<b>Entekavir (n=31)</b>	Naif	13 (72,2)	5 (27,8)	1,00	2 (11,1)	13 (72,2)	3 (16,7)	0,55
	Deneyimli	10 (76,9)	3 (23,1)		2 (15,4)	7 (53,8)	4 (30,8)	
<b>Tedavi naif (n=50)</b>	Tenofovir	21 (65,6)	11 (34,4)	0,63	3 (9,4)	25 (78,1)	4 (12,5)	0,89
	Entekavir	13 (72,2)	5 (27,8)		2 (11,1)	13 (72,2)	3 (16,7)	



Hastalar tedaviye yanıtı etkileyebileceği düşünölen yaş, tedavi süresi, başlangıç ALT ve HBV-DNA değeri ile başlangıç nekroinflamatuvar (HAI) skor ve fibrozis skoru gibi değışkenlere göre gruplandırılarak değeriendirildi. Tedavi başlangıcında fibrozis evresi orta - ileri evre (fibrozis skoru 3-6) olanlarda histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla;  $p=0,005$ ,  $p=0,049$ ,  $p=0,000$ ). Tedavi süresi beş yıldan uzun olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme daha yüksekti ( $p=0,014$ ). Araştırılan diğeri değışkenlerde histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda ve fibrozis skorunda iyileşme açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).



**Tablo 4.9.** Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerine Göre Histolojik Yanıt, Nekroinflamatuvar Skor ve Fibrozis Skorunda İyileşme Oranları

Parametreler		Histolojik yanıt			Nekroinflamatuvar skorda iyileşme			Fibrozis skorunda iyileşme		
		Var	Yok	p	Var	Yok	p	Var	Yok	p
Yaş	≤40	25 (64,1)	14 (35,9)	0,72	27 (69,2)	12 (30,8)	0,96	4 (10,3)	35 (89,7)	0,74
	>40	29 (60,4)	19 (39,6)		33 (68,8)	15 (31,3)		7 (14,6)	41 (85,4)	
Tedavi süresi	≤5 yıl	39 (59,1)	27 (40,9)	0,31	41 (62,1)	25 (37,9)	0,014	8 (12,1)	58 (87,9)	0,72
	>5 yıl	15 (71,4)	6 (28,6)		19 (90,5)	2 (9,5)		3 (14,3)	18 (85,7)	
HBV-DNA (IU/mL)	≤20000	25 (55,6)	20 (44,4)	0,19	27 (60)	18 (40)	0,06	4 (8,9)	41 (91,1)	0,27
	>20000	29 (69)	13 (31)		33 (78,6)	9 (21,4)		7 (16,7)	35 (83,3)	
ALT (U/L)	≤40	34 (59,6)	23 (40,4)	0,52	39 (68,4)	18 (31,6)	0,88	6 (10,5)	51 (89,5)	0,50
	>40	20 (66,7)	10 (33,3)		21 (70)	9 (30)		5 (16,7)	25 (83,3)	
HAI skoru	Minimal-hafif	47 (59,5)	32 (40,5)	0,14	52 (65,8)	27 (34,2)	0,054	11 (13,9)	68 (86,1)	0,58
	Orta-şiddetli	7 (87,5)	1 (12,5)		8 (100)	0 (0)		0 (0)	8 (100)	
Fibrozis evresi	Hafif	30 (51,7)	28 (48,3)	0,005	36 (62,1)	22 (37,9)	0,049	1 (1,7)	57 (98,3)	0,000
	Orta-ileri	24 (82,8)	5 (17,2)		24 (82,8)	5 (17,2)		10 (34,5)	19 (65,5)	

Tenofovir ve entekavir alan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tenofovir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,000$ ). Ancak fibrozis evresi ile histolojik yanıt ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,068$ ,  $p=0,068$ ). Entekavir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşme daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,045$ ,  $p=0,043$ ); ancak nekroinflamatuvar skorda iyileşme ile anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,642$ ). Her iki grupta diğer faktörlerle histolojik yanıtlar ve nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skorunda iyileşme arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p>0,05$ ).

Hastalar naif ve tedavi deneyimli olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların başlangıç yaş, HBV-DNA ve ALT değerleri, nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skoru ortalamalarında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Naif hastalarda fibrozis skoru orta-ileri evre olanlarda histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skorunda iyileşme oranları daha yüksek bulundu (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,04$ ). Yine bu grupta tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri  $>20000$  IU/mL olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme oranı daha yüksekti ( $p=0,027$ ). Tedavi deneyimli hastalarda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda, fibrozis skorunda iyileşme oranları daha yüksekti ( $p=0,000$ ); ancak fibrozis evresi ile histolojik yanıt ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Histolojik yanıt görülmesini etkileyen faktörleri araştırmak için; nekroinflamatuvar skor, fibrozis evresi ve tedavi başlangıcında ölçülen HBV DNA düzeyleri göz önüne alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu değişkenler arasında fibrozis evresinin orta-ileri olması histolojik yanıt sağlanmasında bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu ( $OR=3,99$ ,  $p=0,01$ ) (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.10.** Histolojik Yanıt İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler

Belirleyici faktör	OR* (%95 GA)	p
Başlangıç HBV-DNA değerinin 20000 IU/mL üzerinde olması	1,94 (0,41 – 2,91)	0,85
Nekroinflamatuvar skorun orta-şiddetli olması	3,26 (0,33 – 31,75)	0,30
Fibrozis evresinin orta-şiddetli olması	3,99 (1,28 – 12,38)	0,01

OR\*: Odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı

Nekroinflamatuvar skorda iyileşmeyi etkileyen faktörleri araştırmak için; tedavi süresi, HAI skoru, fibrozis evresi ve tedavi başlangıcında ölçülen HBV-DNA değeri ile lojistik regresyon yapıldı. Toplam tedavi süresinin beş yıldan uzun olması, nekroinflamatuvar skorda iyileşmenin bağımsız belirleyici faktörü olarak belirlendi (OR=5,79, p=0,02) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Nekroinflamatuvar Skorda İyileşme İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler

Belirleyici faktör	OR* (%95 GA)	p
Toplam tedavi süresinin 5 yıldan uzun olması	5,79 (1,24 – 27,0)	0,02
Başlangıç HBV-DNA değerinin 20000 IU/mL üzerinde olması	1,30 (0,45 – 3,78)	0,62
Nekroinflamatuvar skorun orta-şiddetli olması	33314886,7 (0 - )	0,99
Fibrozis evresinin orta-şiddetli olması	2,75 (0,82 – 9,15)	0,09

OR\*: Odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı

Fibroziste iyileşmeyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi için; fibrozis evresi ve tedavi başlangıcında ölçülen HBV-DNA değeri ile lojistik regresyon yapıldı. Fibrozis evresinin orta-şiddetli olması fibrozis evresinde iyileşmenin bağımsız belirleyici faktörü olarak bulundu (OR=31,67, p=0,002) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Fibrozis Skorunda İyileşme İçin Bağımsız Belirleyici Faktörler

Belirleyici faktör	OR* (%95 GA)	p
Başlangıç HBV-DNA değerinin 20000 IU/mL üzerinde olması	0,84 (0,18 – 3,89)	0,82
Fibrozis evresinin orta-şiddetli olması	31,67 (3,57 – 280,80)	0,002

OR\*: Odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı

#### 4.6. VİROLOJİK YANITLAR

Tedavi sonrası biyopsi yapıldığı ayda bakılan HBV-DNA sonuçlarına göre entekavir kullanan hastaların tümünde (31/31), tenofovir kullanan hastaların %98,2'sinde (55/56) virolojik yanıt elde edilmişti ( $p>0,05$ ). Bir hastada başlangıç HBV-DNA  $2,7 \cdot 10^8$  iken, kontrol biyopsi yapıldığı anda (tedavinin 67. ayında) HBV-DNA 36 IU/mL saptanmış ve kısmi virolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir. Hastaların virolojik yanıt elde edilme ortanca süreleri tenofovir grubunda 3 ay (1-24 ay arasında) ve entekavir grubunda 3 ay (1-36 ay arasında) saptandı. Gruplar arasında virolojik yanıt sağlanma süresi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,12$ ).

Her iki tedavi grubunda virolojik kırılma görülmedi.

#### 4.7. SEROLOJİK YANITLAR

Tedavi öncesi HBeAg pozitif olan, tenofovir grubunda 12 hasta, entekavir grubunda ise 6 hasta mevcuttu. Tedavi sonunda tenofovir grubunda 4 hastada (%33,3) ve entekavir grubunda 3 hastada (%50) HBeAg kaybı geliştiği görüldü. HBeAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı tenofovir grubunda 2 (%16,7) ve entekavir grubunda 2 (%33,3) idi. Gruplar arasında HBeAg kaybı ve serokonversiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,62$ ,  $p=0,56$ ) (Tablo 4.13).

HBe kaybı ve serokonversiyonu gelişmesi ile histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda ve fibrozis skorunda iyileşme arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13.** Tedavi Gruplarında HBeAg Kaybı ve Serokonversiyonu

		<b>Tenofovir n=12 n (%)</b>	<b>Entekavir n=6 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>HBe kaybı</b>	Var	4 (33,3)	3 (50)	0,62
	Yok	8 (66,7)	3 (50)	
<b>HBe serokonversiyonu</b>	Var	2 (16,7)	2 (33,3)	0,56
	Yok	10 (83,3)	4 (66,7)	

Entekavir grubunda HBsAg kaybı ve serokonversiyonu gelişen bir hasta (%3,2) mevcuttu. Tedavi başlangıcında HBeAg negatif; telbivudin deneyimli, entekavir tedavisi almakta olan hastanın toplam tedavisininin 48. ayında HBsAg kaybı ve serokonversiyonu sağlandığı görüldü. Hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

#### 4.8. BİYOKİMYASAL YANITLAR

Tedavi başlangıcında tenofovir grubunda ALT değeri NÜS'ün üzerinde olan 24 (%42,9) hasta, entekavir grubunda 6 (%19,4) hasta mevcuttu. Tenofovir grubunda 32 (%57,1) hastada, entekavir grubunda ise 25 (%80,6) hastada ALT değerleri normal sınırlarda idi.

Tenofovir grubundaki hastaların 18'inde (%75), entekavir grubundaki hastaların 5'inde (%83,3) biyokimyasal yanıt sağlandı. Gruplar arasında biyokimyasal yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$ ) (Tablo 4.14).

Biyokimyasal yanıt sağlanması ile histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skorunda iyileşme arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.14.** Tedavi Gruplarında Biyokimyasal Yanıt Oranları

		<b>Tenofovir n=24 n (%)</b>	<b>Entekavir n=6 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Var	18 (75)	5 (83,3)	1,00
	Yok	6 (25)	1 (16,7)	

## 5.TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada ve Türkiye’de siroz ve hepatosellüler karsinomun önde gelen nedenlerinden biridir (11, 12). KHB’de tedavinin amacı, hastalığın progresyonu sonucu gelişebilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini artırmaktır. Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu amaca ulaşılabilir. Ancak HBV enfeksiyonu hepatosit nükleusundaki cccDNA’nın persistansı nedeniyle tam olarak eradike edilememektedir (5). Ayrıca HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenezin sürmesine ve HSK gelişimine yol açabilmektedir (79). KHB tedavisinde ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır. Böylece siroz ve HSK gibi komplikasyonların engellenmesi hedeflenmektedir.

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde tedavi yanıtı; virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıt şeklinde gruplandırılabilir. 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 amaçlanmaktadır (5).

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar interferonlar ve antiviral ilaçlardır. Günümüzde tedavide sıklıkla antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Antiviral ilaçlardan tenofovir ve entekavir, yüksek direnç bariyerli ilaçlar (potent) olmaları nedeniyle ilk basamak tedavide önerilmektedir (5, 6).

Yapılan çalışmalarda KHB hastalarında uzun süreli antiviral tedavi ile siroz ve HCC insidansında azalma sağlandığı gösterilmiştir (11, 63-67). Tedavi ile histolojik bulgularda iyileşme ve fibroziste gerileme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (67, 70, 71, 76, 77, 80).

Sunduğumuz çalışmada; tenofovir veya entekavir tedavisi alan KHB hastalarında, en az bir yıllık tedavi sonunda, tedavi öncesine göre histolojik

bulguların değişimi ve bu bulguların tedavi ile sağlanan virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıtla ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda bir yıl ve üzerinde tenofovir veya entekavir tedavisi alan toplam 87 hastanın 54'ünde, (%62,1 oranında) histolojik yanıt elde edildiği görüldü. Tenofovir grubunda %66,1 (37/56); entekavir grubunda %54,8 (17/31) oranında histolojik yanıt elde edildi. İki grup arasında histolojik yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Literatür incelendiğinde; antiviral tedavi ile histolojik yanıt oranları arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Matthews ve arkadaşlarının yayınladığı derlemede, entekavir tedavisi ile lamivudin tedavisinin karşılaştırıldığı farklı faz 3 çalışmalarında, histolojik yanıt oranları entekavir için %72, %70 ve %55; lamivudin için %62, %61 ve %28 olarak belirtilmiştir (81). Yokosuka ve arkadaşları, entekavir tedavisi alan 167 nükleozid-naif hastayı değerlendiği çalışmasında, karaciğer histolojisinde ve fibroziste yüksek iyileşme oranları bildirmişlerdir. Başlangıçta, 48 ve 148. haftada biyopsileri yapılan 19 hastanın tamamında histolojik iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (10). Beş yıllık tenofovir tedavisi alan 641 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, başlangıçta ve 5. yılda biyopsileri olan 348 hastanın %87'sinde histolojik iyileşme sağlanmıştır (77). Sunduğumuz çalışmada histolojik yanıt oranımızın (%55-%66 arası) bu çalışmadan daha düşük saptanma nedenleri; beş yıldan uzun süreli tedavi alan hasta sayısının ve çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanabilir. Entekavirle yapılan bir faz 3 çalışmasında farklı dozlarda (0,5 gr ve 1 gr) entekavir tedavisi uygulanan 48. hafta ve uzun dönem biyopsileri yapılan 57 KHB hastasında; 48.haftada %73, uzun süreli tedavide (ortalama 6 yıl) %96 oranında histolojik iyileşme bildirilmiştir (76). Schiff ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmasında, uzun süreli entekavir tedavisi alan, ilerlemiş fibrozisi (Ishak fibrosis skoru  $\geq 4$ ) olan 10 hastanın 48. hafta kontrol biyopsilerinde 8'inde histolojik iyileşme, uzun dönem tedavi sonunda (ortalama 288. hafta) ise hastaların tümünde histolojik iyileşme görülmüştür (75). Antiviral tedavi ile histolojik iyileşme arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada; lamivudin, telbivudin, tenofovir, entekavir tedavileri alan HBeAg negatif KHB hastalarında ortalama 72,6 ay sonra kontrol biyopsileri yapılarak



histolojik yanıt değerlendirilmiştir. METAVİR skorlama sistemine göre değerlendirmede %72 oranında histolojik aktivitede iyileşme bildirilmiştir (82).

Marcellin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, 48 hafta süre ile tenofovir ve adefovir alan hastalar karşılaştırılmıştır. Histolojik iyileşme tenofovir tedavisi alan HBeAg negatif KHB hastalarında %72, adefovir tedavisi alanlarda %69; HBeAg pozitif KHB hastalarında; tenofovir grubunda %74, adefovir grubunda ise %68 oranında benzer iyileşme oranları belirlenmiştir (78). Chang ve arkadaşları; 715 nükleozid naif, HBeAg pozitif kronik hepatit B hastasında entekavir ve lamivudin tedavilerinin histolojik yanıt oranlarını 48. hafta sonunda karşılaştırmışlardır. Çalışmada histolojik yanıt oranları entekavir grubunda lamivudin grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (entekavir için %72, lamivudin için %62) (83). Entekavir ve lamivudin tedavilerini karşılaştıran bir derlemede de, entekavir grubunda histolojik yanıt oranları anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (81). Woo ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde; tedavinin 1. yılında, HBeAg pozitif hastalarda entekavirin histolojik iyileşme (tahmini olasılık %56) açısından en etkili antiviral ilaç olduğu, HBeAg negatif hastalarda tenofovirin histolojik iyileşmede (tahmini olasılık %65) en etkin antiviral ilaç olduğu bildirilmiştir (84). HBeAg negatif hastalarda lamivudin ve entekavirin etkinliğini karşılaştıran, 648 nükleozid naif hastanın dahil edildiği, çift kör randomize kontrollü faz 3 çalışmasında; 48 hafta tedavi sonunda entekavir grubunda %70, lamivudin grubunda %61 oranında histolojik iyileşme saptanmış, entekavir grubunda histolojik yanıt istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (85).

Sunduğumuz çalışmada tenofovir ve entekavir tedavisi alan hasta grupları arasında histolojik yanıt oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grupları naif ve tedavi deneyimli olarak gruplandırıldığında; naif hastalarda tenofovir alan grupta histolojik yanıt oranları %65,6, entekavir grubunda ise %55,6 idi, ancak; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede; naif ve deneyimli tenofovir grupları arasında, naif ve deneyimli entekavir grupları arasında, histolojik yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hem tedavi deneyimli

(daha önce lamivudin veya telbivudin kullanmış) hem de naif hasta gruplarında tenofovir ve entekavirin histolojik yanıt oranlarını değerlendirmesi yönüyle literatürden farklılık göstermektedir.

Köse ve arkadaşlarının çalışmasında entekavir tedavisi alan 46 hasta kontrol biyopsileri ile değerlendirilmiş; hastaların yarısında (23/46) nekroinflamatuvar skorlarda iyileşme bildirilmiştir (9). Marcellin ve arkadaşları nekroinflamatuvar skorda iyileşme oranlarını tenofovir ve adefovir grupları arasında; HBeAg pozitif hastalarda sırasıyla; %78 ve %71, HBeAg negatif hastalarda ise; %78 ve %74 oranlarında bildirmişlerdir (78). Çalışmamızda nekroinflamatuvar (HAI) skorda iyileşme çalışmaya alınan hastaların %69'unda (60/87) sağlandı. Bu oran tenofovir grubunda %66,1 (37/56); entekavir grubunda %74,2 (23/31) olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Köse ve arkadaşlarının entekavir tedavisi alan 46 hastada yaptığı çalışmasında ortalama 49,4 ay sonunda %30,4 hastada fibroziste iyileşme bulunduğu belirtilmiştir (9). Entekavir tedavisi alan nükleozid naif hastaların 148. hafta kontrol biyopsileri yapılan bir çalışmada, hastaların %63'ünde (12/19) fibroziste iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (10). Marcellin ve arkadaşlarının çalışmasında ise beş yıllık tenofovir tedavisi sonunda 348 hastada %51 oranında fibroziste iyileşme bulunmuştur (77). Farklı NA alan hastalarda ortalama 72,6 ay sonra yapılan kontrol biyopsilerinde METAVİR skora göre %48 oranında fibrozis skorunda iyileşme bildirilmiştir (82). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında entekavir tedavisi ile fibrozis skorunda iyileşme 48. hafta ve uzun dönem (ortalama 6 yıl) sonunda sırasıyla %32 ve %88 oranında sağlanmıştır (76). Sunduğumuz çalışmada toplam 87 KHB hastasının 11'inde (%12,6) fibrozis skoru azalmış, 61 (%70,1) hastada aynı kalmış ve 15 (%17,2) hastada ise artmıştı. Çalışmamızda tenofovir grubunda fibrozis skorlarında %12,5 oranında iyileşme, %14,3 oranında kötüleşme saptanırken, hastaların %73,2'sinde fibrozis skorunda değişiklik gözlenmedi. Entekavir grubunda ise fibrozis skorlarının %12,9 oranında azaldığı, %22,6 oranında arttığı ve %64,5 oranında aynı kaldığı görüldü. Her iki tedavi grubunda fibrozis skorlarının değişimi açısından fark saptanmadı.

Tenofovir ve entekavir grupları kendi içlerinde nükleozid naif ve tedavi deneyimli olarak ayrılarak değerlendirildi. Her iki grupta tedavi deneyimli ve nükleozid naif hastalar arasında nekroinflamatuvar skorlar ve fibrozis skorlarının benzer şekilde değiştiği görüldü. Sadece tedavi naif hastalar alındığında da, tenofovir ve entekavir gruplarında nekroinflamatuvar skorlar ve fibrozis skorlarının değişiminde anlamlı fark saptanmadı. Nükleozid deneyimli tenofovir tedavisi alan hastaların %20 oranında virolojik yanıtızsızlık veya virolojik kırılma sebebi ile tedavi değişikliği yapıldığı görüldü, entekavir alan hastalarda ise tedavi değişikliği yan etki ve diğer sebeplerle (potent antiviral ilaç kullanma talebi vb.) yapılmıştı, virolojik yanıtızsızlık veya kırılma sebebi ile tedavi değişimi yapılan hasta yoktu. Chang ve arkadaşları; nükleozid naif, HBeAg pozitif KHB hastalarında entekavir ve lamivudin tedavileri ile Ishak fibrozis skorunda benzer iyileşme oranları bulmuştur (sırasıyla %39 ve %35). Entekavir grubunda %8, lamivudin grubunda %10 hastada fibrozis skorunda kötüleşme görülmüştür (83). Lai ve arkadaşları HBeAg negatif nükleozid naif KHB hastalarında Ishak fibrozis skorunda iyileşme oranlarını entekavir grubunda %36, lamivudin grubunda %38 oranında saptamış, gruplar arasında fark bildirmemişlerdir (85). Başka bir çalışmada HBeAg pozitif hastalarda tenofovir grubunda %2, adefovir grubunda %3; HBeAg negatif hastalarda tenofovir grubunda %6, adefovir grubunda %9 oranında fibroziste kötüleşme bildirilmiştir (78).

Potent antiviral ajanlarla daha yüksek histolojik yanıt sağlandığını belirten yayınlar mevcuttur (83-85). Papachrysos ve arkadaşlarının çalışmasında ise, virolojik kırılma saptanan hastalara ikinci bir antiviral ajan ile erken kurtarma sağlandığında, fibrozis gerilemesinin engellenmediği belirtilmiştir (82). Hastalarımızın çoğunda önceki tedaviler ile viral replikasyonunun sağlanması ve histolojik yanıtlarda fark saptanmaması Papachrysos ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Lamivudin tedavisine yanıtızsız HBeAg pozitif hastaların dahil edildiği faz 3 çalışmasında entekavir ve lamivudinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastalar entekavir (1 mg/gün) tedavisine geçilerek veya lamivudin tedavisine devam edilerek izlenmiş, histolojik yanıt oranları entekavir grubunda (141 hasta) lamivudin grubuna (145 hasta) göre

anlamli olarak daha yuiksek bulunmuştur (%55/%28). Entekavir grubunda %11, lamivudin grubunda %26 hastada fibrozis skorunda kötüleşme görüldürken; entekavir grubunda %44, lamivudin grubunda %42 hastada fibrozis skoru aynı kalmıştır. Ortalama Ishak fibrozis skoru entekavir grubunda başlangıçta 2,4 iken tedavi ile 2'ye gerilemiş; lamivudin grubunda fibrozis skoru ortalama 2,4'ten 2,5'e çıkmıştır. Etkili antiviral ajan tedavisi ile histolojik yanıt oranlarının arttığı görülmüştür (86).

Sunduğumuz çalışmada toplam 87 KHB hastasının tedavi öncesi nekroinflamatuvar skorları ortalama  $4,94 \pm 2,9$  iken tedavi sonunda  $2,06 \pm 1,92$  olarak bulundu, HAI ortanca değeri 4'ten 2'ye geriledi. Fibrozis skorları ortalaması tedavi öncesi  $2,33 \pm 0,7$ ; tedavi sonunda  $2,4 \pm 0,6$  idi. Fibrozis ortanca değeri tedavi öncesi ve sonrası 2 olarak bulundu. Benzer şekilde Köse ve arkadaşlarının çalışmasında, entekavir tedavisi alan 46 hastada ortanca HAI skorunun 7'den 5'e gerilediği; ortanca fibrozis skorunun tedavi öncesi ve sonrası 2 olarak kaldığı bulunmuştur. Tedavi başlangıcında fibrozis skoru hastaların %13'ünde 4-6 iken, tedavi sonunda bu oran %8,6'ya gerilemiştir (9). Başka bir çalışmada başlangıçta ortalama 8,95 olan HAI skoru, entekavir tedavisi sonunda 148. haftada ortalama 1,89 bulunmuş, hastaların %95'inde minimal nekroinflamasyon sağlanmıştır (Knodell skoru  $\leq 3$ ). Knodell skorlama sistemine göre başlangıçta ileri fibrozisi (Knodell skoru=3) olan 10 hasta ve sirozu (Knodell skoru=4) olan 3 hastanın %85'inde skorda gerileme elde edilmiş; fibrozis skorunun 148. haftada ortalama 2,53'ten 1,47'ye gerilediği belirtilmiştir (10). HBeAg negatif nükleozid naif KHB hastalarında Knodell nekroinflamatuvar skoru ortalaması entekavir grubunda 8,1'den 4,2'ye; lamivudin grubunda 7,8'den 4,6'ya gerilemiştir (85).

Çalışmamızda nekroinflamatuvar skorda ortalama azalma tüm hastalarda  $2,88 \pm 3,16$ ; tenofovir grubunda  $2,39 \pm 2,50$  ve entekavir grubunda  $3,77 \pm 3,98$  idi. Tüm hastalarda, tenofovir ve entekavir gruplarında nekroinflamatuvar skorların ortalamasında azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi öncesi ve sonrası fibrozis skorlarındaki fark tüm hastalarda  $-0,06 \pm 0,66$ ; tenofovir grubunda  $0,00 \pm 0,66$  ve entekavir grubunda  $-0,19 \pm 0,65$  olarak belirlendi. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonundaki fibrozis

skorlarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Köse ve arkadaşlarının entekavir ile yaptığı çalışmasında HAI skorunda ortalama 1,94 azalma anlamlı olarak bulunurken; fibrozis skorundaki ortalama 0,11 azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (9). Sunduğumuz çalışmada tenofovir ve entekavir tedavi gruplarında nekroinflamatuvar skorda anlamlı azalma saptanırken, fibrozis skorunda anlamlı azalma saptanmaması Köse ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Schiff ve arkadaşlarının çalışmasında entekavir tedavisi ile başlangıç bulgularına göre değişim nekroinflamatuvar skorda ortalama -7,6; fibrozis skorunda -2,2 bulunmuştur (75). Bir başka çalışmada entekavir tedavisi ile Knodell nekroinflamasyon skorunda ortalama azalma 48. haftada 3,39 ve uzun süre tedavi sonunda 6,37; fibrozis skorunda ortalama azalma 48. haftada 0,2 ve uzun süre tedavi sonunda 1,53 bulunmuştur (76). Chang ve arkadaşları, ortalama knodell skorunun entekavir tedavisi ile 8,2'den 4,4'e; lamivudin tedavisi ile 8,1'den, 4,6'ya gerilediğini bildirmişlerdir (83). Güzelbulut ve arkadaşlarının çalışmasında tenofovir (20 hasta) ve entekavir (24 hasta) tedavileri alan hastalarda, HAI skorunda iyileşme tenofovir grubunda ortalama 2,20±1,91; entekavir grubunda 3,83 ve fibrozis skorunda iyileşme tenofovir grubunda ortalama 0,70; entekavir grubunda 0,38 bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (87).

Sunduğumuz çalışmada, başlangıçta HAI skoru 0 olan yokken, tedavi ile tenofovir grubunda %21,4, entekavir grubunda %25,8 oranında HAI skoru 0 bulundu, minimal HAI skoru olanların oranı tenofovir grubunda %37,5'dan %60,7'ye, entekavir grubunda %41,9'dan %58,1'e yükseldi. Hafif ve orta-ileri fibrozisi olanların oranı tedavi sonunda benzerdi. Marcellin ve arkadaşlarının çalışmasında Knodell nekroinflamasyon skoru sıfır veya hafif olanların oranı % 8'den, 1. yılda %49'a ve 5. yılda % 80'e çıkmıştır. Fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olanların oranı %39'dan 1. yılda % 43'e ve 5. yılda %63'e yükselmiş; tersine fibrozis skoru 4 ve üzeri olanların oranı %38' den 1. yılda %28'e, 5. yılda %12'ye gerilemiştir (77).

Çalışmamızda tedaviye yanıtı etkileyebileceği düşünülen yaş, tedavi süresi, başlangıç ALT ve HBV-DNA değeri ile başlangıç nekroinflamatuvar (HAI) skor ve fibrozis skoru gibi değişkenlere göre gruplandırma yapılarak

değerlendirilme yapıldı. Tedavi başlangıcında fibrozis evresi orta-ileri evre (fibrozis skoru 3-6) olanlarda histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tenofovir ve entekavir alan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tenofovir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak fibrozis evresi ile histolojik yanıt ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Entekavir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşme daha yüksekti; ancak nekroinflamatuvar skorda iyileşme ile anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalar naif ve tedavi deneyimli olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Naif hastalarda fibrozis skoru orta-ileri evre olanlarda histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skorunda iyileşme oranları daha yüksek bulundu. Tedavi deneyimli hastalarda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda, fibrozis skorunda iyileşme oranları daha yüksekti; ancak fibrozis evresi ile histolojik yanıt ve nekroinflamatuvar skorda iyileşme arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Sunduğumuz çalışmada olduğu gibi histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşmenin belirleyici faktörlerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde ileri evre fibrozis/sirozu bulunanlarda yüksek histolojik yanıt ve fibroziste gerileme oranları bildiren çalışmalar mevcuttur. Schiff ve arkadaşlarının çalışmasında, uzun süreli entekavir tedavisi gören ilerlemiş fibrozisi (Ishak fibrozis skoru  $\geq 4$ ) olan 10 hastanın uzun dönem tedavi sonunda (ortalama 288. hafta) hastaların tümünde histolojik iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme görülmüştür. Başlangıçta sirotik (fibrozis skoru 5-6) olan 4 hastanın hepsinde fibrozis skorunda en az 1 puan azalma olduğu belirtilmiştir (75). Yine bir çalışmada entekavir tedavisi ile başlangıçta ileri evre fibrozisi olan 10 hastanın fibrozis skorunda en az 1 puan iyileşme olduğu belirtilmiştir (76). İleri evre fibrozis/sirozu (METAVİR skoru  $\geq F3$ ) olan 20 hastanın 12'sinde (%60), fibrozis skorunda en az 1 puan azalma; sirozu olan 10 hastanın 5'inde fibroziste gerileme saptanmıştır. Başlangıçta ileri evre fibrozisi olmayan bir olguda skorda bir puan artış görülmüştür (82). Marcellin ve arkadaşlarının çalışmasında sirozu (Ishak skoru=5-6) olan 96 (%28) hastanın %74'ünde

fibrozis skorunda  $\geq 1$  azalma mevcut iken; başlangıçta sirozu olmayan 252 hastanın %54'ünde fibrozis skoru aynı kalmış, %42'sinde azalmış ve %5'inde artmıştı. Üç hastada beşinci yılın sonunda siroz gelişmiştir. Histolojik iyileşme başlangıç fibrozis değeri ikinin üzerinde olanlarda %91 ve üzerinde belirlenmiştir (77). Buti ve arkadaşlarının çalışmasında ise beş yıl tenofovir tedavisi sonunda Knodell skorunda iyileşme ( $\geq 1$  puan azalma) sirotik hastalarda %93,8, nonsirotik hastalarda %90,8 oranında bulunmuş, gruplar arasında fark saptanmamıştır. Siroz varlığından bağımsız olarak tenofovir tedavisi ile benzer histolojik, virolojik ve serolojik yanıt sağlandığı belirtilmiştir (88).

Sunduğumuz çalışmada tedavi sonunda fibroziste iyileşme oranlarının, diğer çalışmalarda belirtilen iyileşme oranlarından göreceli olarak düşük saptanmasının nedeni; tedavi başlangıcında fibrozis evresi hafif olanların daha fazla oranda olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda histolojik yanıt görülmesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldığında; fibrozis evresinin ortaları olması, histolojik yanıt sağlanmasında ve fibrozis evresinde iyileşmede bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu. Nekroinflamatuvar skorda iyileşmede fibrozis evresi bağımsız belirleyici faktör olarak saptanmamıştır.

Tedavi süresi beş yıldan uzun olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme daha yüksekti; lojistik regresyon analizinde de, tedavi süresinin 5 yıldan uzun olması, nekroinflamatuvar skorda iyileşme için bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu. Ancak tedavi süresi ile histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşme arasında ilişki saptanmadı. Papachrysos ve arkadaşlarının çalışmasında fibroziste iyileşmenin belirleyici faktörlerinin değerlendirilmesinde tedavi süreleri ile fark saptanmamıştır (82). Tedavi süresi uzadıkça histolojik yanıtların ve fibroziste iyileşme oranlarının arttığını belirten yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada, entekavir tedavisi alan hastalarda 48. haftada %73, uzun süre (ortalama 6 yıl) tedavi sonunda %96 histolojik iyileşme bildirilmiştir. Fibrozis skorunda iyileşme 48. hafta ve uzun dönem sonunda sırasıyla %32 ve %88 oranında sağlanmıştır. Fibrozis skorunda  $\geq 2$  azalma 48. haftada %7 ve uzun dönemde %58 olarak bildirilmiştir (76). Schiff ve

arkadaşlarının çalışmasında entekavir tedavisi ile tedavi süresi uzadıkça histolojik iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme oranlarının arttığı görülmüştür (75).

Sunduğumuz çalışmada tedavi naif hastalarda, tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri >20000 IU/mL olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme oranı daha yüksekti. Ancak diğer gruplarda başlangıç HBV-DNA değerleri ile histolojik yanıtlar, HAI ve fibrozis skorlarında iyileşme arasında ilişki saptanmadı. Sherman ve arkadaşları, başlangıç HBV-DNA düzeyleri ile histolojik yanıt arasında ilişki bulmamışlardır. Başlangıç ALT düzeyi <2\*NÜS'ten >5\*NÜS'e arttığında histolojik yanıt ve virolojik yanıt oranlarının arttığını, biyokimyasal yanıt oranlarının azaldığını bildirmişlerdir (86). Papachrysos ve arkadaşlarının çalışmasında fibroziste iyileşme sağlanan hastalarda başlangıç ALT/AST düzeyleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda başlangıç ALT düzeyleri ile histolojik yanıt, HAI ve fibrozis skorlarında azalma arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda tedavi sonunda entekavir kullanan hastaların tümünde (31/31), tenofovir kullanan hastaların %98,2'sinde (55/56) virolojik yanıt elde edildi. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Histolojik yanıt ve fibrozisteki gerilemenin uzun süre potent antiviral kullanımı ile etkin viral supresyona bağlandığı bildirilmiştir (10, 77). Gerçek yaşam verilerini içeren derlemede; virolojik yanıt oranları entekavir için %76-96 arasında; tenofovir için %71-92 arasında bildirilmiştir (89). Bir çalışmada beş yıllık tenofovir tedavisi ile % 99 hastada viral supresyon sağlanmıştır (77). Chang ve arkadaşları, virolojik yanıt oranlarını entekavir grubunda %67, lamivudin grubunda %36 bulmuşlar, entekavir grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (83). Entekavir (66 hasta) ve tenofovirin (30 hasta) karşılaştırıldığı bir çalışmada 48. hafta virolojik yanıtları entekavir grubunda %86,4, tenofovir grubunda %96,7 bulunmuş, tenofovir grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (90). Tenofovir ve entekavir alan 105'er naif KHB hastasının dahil edildiği bir çalışmada 48. haftada virolojik yanıt oranları sırasıyla %81 ve %72,4 olarak bulunmuştur (91). Lovett ve



arkadaşlarının, tedavi naif ve deneyimli toplam 92 hastanın dahil edildiği, tenofovir tedavisinin gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmada, tedavi sonunda hastaların %83,7'sinde virolojik yanıt elde edildiği belirtilmiştir (92). Tenovovir ve entekavir tedavileri alan hastalarda, 48 hafta sonunda saptanamayan HBV-DNA oranları sırasıyla %72,3 ve %69 bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (93). Ceylan ve arkadaşları ise tenofovir (66 hasta) ve entekavir (51 hasta) tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada tenofovir kullanan hastalarda virolojik yanıtın daha yüksek olduğunu bulmuştur (94).

Çalışmamızda tenofovir ve entekavir grubunda virolojik kırılma görülmedi. Batirel ve arkadaşlarının çalışmasında virolojik kırılma tenofovir grubunda saptanmazken, entekavir grubunda hastaların %7'sinde görülmüştür (95). Başka bir çalışmada entekavir alan hastaların birinde virolojik kırılma görülürken, tenofovir alanlarda görülmemiştir (90).

HBeAg pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda, kullanılan antiviral tedavilere ve tedavi sürelerine göre HBeAg kaybı ve serokonversiyon görülme oranları farklı bulunmuştur. Sunduğumuz çalışmada tedavi sonunda tenofovir grubunda %33,3 ve entekavir grubunda %50 oranında HBeAg kaybı geliştiği görüldü. HBeAg serokonversiyonu tenofovir grubunda %16,7 ve entekavir grubunda %33,3 olarak belirlendi. Gruplar arasında HBeAg kaybı ve serokonversiyonu açısından anlamlı fark saptanmadı. HBeAg kaybı ve serokonversiyonu gelişmesi ile histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda ve fibrozis skorunda iyileşme açısından da ilişki saptamadık.

Farklı çalışmalarda tenofovir ile HBeAg serokonversiyonu %7-40 arasında bulunmuştur (77, 78, 84, 89-92). Başka bir çalışmada tenofovir tedavisinde HBeAg kaybı oranı %49 olarak bildirilmiştir (77). Entekavir tedavisi ile HBeAg kaybı %2-55 arasında (76, 83, 86) ve HBeAg serokonversiyonu %8-53 arasında rapor edilmiştir (76, 83, 89-91). Gerçek yaşam verileri ile yapılan derlemede HBeAg serokonversiyonu entekavir grubunda %8-53 arasında, tenofovir grubunda %7-18,3 oranında verilmiştir (89). Sunduğumuz çalışmada antiviral tedavi ile elde ettiğimiz HBeAg kaybı oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Shi ve arkadaşlarının çalışmasında entekavir grubunda %7,6, tenofovir grubunda %13,3 HBeAg serokonversiyonu gelişmiş, gruplar arasında fark saptanmamıştır (90). Park ve arkadaşları, HBeAg serokonversiyonunu tenofovir grubunda %17,5, entekavir grubunda %12,1 oranında bulmuş, gruplar arasında fark saptamamıştır (91). Marcellin ve arkadaşlarının çalışmasında, HBeAg serokonversiyonu tenofovir grubunda %21 adefovir grubunda %18 hastada gerçekleşmiştir (78). Chang ve arkadaşları da, entekavir ve lamivudin tedavileri arasında HBeAg kaybı ve serokonversiyonu açısından anlamlı bir fark saptamamıştır (83). Sherman ve arkadaşlarının çalışmasında HBeAg kaybı entekavir grubunda lamivudin grubundan daha yüksek, HBeAg serokonversiyonu her iki grupta benzer bulunmuştur (86). Woo ve arkadaşları tedavinin birinci yılında HBeAg serokonversiyonu sağlanması açısından en etkin antiviral ilacın tenofovir olduğunu belirtmişlerdir (84). Batirel ve arkadaşları tenofovir ve entekavir tedavileri ile HBeAg serokonversiyonu arasında fark saptamamışlardır (%32/%34) (95).

Kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ideal sonlanım noktası olan HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu, KHB hastalarında düşük oranlarda gözlenmektedir. Sunduğumuz çalışmada entekavir grubunda HBsAg kaybı ve serokonversiyonu gelişen bir hasta (%3,2) saptandı. Tedavi başlangıcında HBeAg negatif; telbivudin deneyimli, entekavir tedavisi almakta olan hastada toplam tedavisinin 48. ayında HBsAg kaybı ve serokonversiyonu sağlandığı belirlendi.

Pol ve arkadaşlarının derlemesinde HBsAg kaybı entekavir grubunda %0,5-10 arasında tenofovir grubunda %0-2,3 bildirilmiştir (89) Chang ve arkadaşlarının entekavir tedavisini değerlendiren çalışması ile Doğan ve arkadaşlarının tenofovir ve entekaviri karşılaştıran çalışmasında HBsAg kaybı olan hasta saptanmamıştır (76, 93). Marcellin ve arkadaşları, adefovir grubunda HBsAg kaybı/serokonversiyonu görülmezken, tenofovir grubunda %3,2 oranında HBsAg serokonversiyonu görüldüğünü bildirmiştir (78). Başka bir çalışmada ise; entekavir alanlarda %2, lamivudin tedavisi alanlarda ise %1 oranında HBsAg kaybı bildirilmiştir (83). Tenofovir tedavisi alan 92 hasta içinde bir hastada tedavinin 12. ayında HBsAg kaybı ve serokonversiyonu

görülmüştür (92). Lai ve arkadaşlarının geniş popülasyonlu çalışmasında HBsAg kaybı lamivudin ve entekavir gruplarında birer hastada sağlanmıştır (85).

Çalışmalarda antiviral tedaviler ile farklı biyokimyasal yanıt oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda tenofovir grubundaki hastaların %75'inde, entekavir grubundaki hastaların %83,3'ünde biyokimyasal yanıt elde edildi. Gruplar arasında biyokimyasal yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Biyokimyasal yanıt sağlanması ile histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skor ve fibrozis skorunda iyileşme açısından anlamlı ilişki saptamadık.

Pol ve arkadaşları yayınladıkları derlemede tenofovir ile %74-98, entekavir ile %87 oranlarında biyokimyasal yanıt sağlandığını bildirmişlerdir (89). Tenofovir tedavisinin beşinci yılında HBeAg pozitif hastaların %73'ünde, HBeAg negatif hastaların %85'inde biyokimyasal yanıt alınmıştır (77). Entekavir tedavisi ile biyokimyasal yanıt 48. haftada ve uzun dönemde sırasıyla %67 ve %86 oranlarında bulunmuştur (76). Başka bir çalışmada entekavir tedavisinin 3. yılında %90,4 biyokimyasal yanıt elde edilmiştir (96). Sherman ve arkadaşlarının çalışmasında ALT normalizasyonu entekavir alanlarda, lamivudin alanlara göre daha fazla oranda bulunmuştur (%61/%15) (86). Tenofovir ve entekavir tedavileri ile benzer biyokimyasal yanıt elde edildiği gösterilmiştir (87, 95). 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 (91).

Çalışmamızın kısıtlılığı tedavi gruplarında, tedavi deneyimli ve naif hastaların birlikte bulunması ve bu hastalara tedavi değişikliği yapıldığı anda karaciğer biyopsilerinin yapılmamış olmasıdır. Bunun sonucu olarak tedavi deneyimli hastalarda daha önce kullanılan tedavilerin histopatolojiye etkileri değerlendirilememiştir. Ancak naif ve deneyimli hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek, daha önce kullanılan tedavilerin histolojik yanıtlara etkisinin

olup olmadığı araştırılmış, tedavi deneyimli ve naif hastalar arasında histolojik yanıt sağlanması açısından fark saptanmamıştır.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında tenofovir ve entekavir tedavilerinin histolojik, virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıtları araştırıldı. Her iki grupta tedavi sonunda, başlangıca göre HBV-DNA ve ALT değerleri ile Knodell nekroinflamatuvar skorlarda anlamlı gerileme görüldü, ancak fibrozis skorlarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Her iki tedavi grubunda literatürle uyumlu olarak yüksek virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt sağlandığı görüldü. Tüm hastaların %62,1'inde, tenofovir grubunun %66,1'inde, entekavir grubunun %54,8'inde histolojik yanıt elde edildi. Tenofovir alan hastaların %12,5'inde fibroziste iyileşme, %14,3'ünde fibroziste kötüleşme; entekavir alan hastaların %12,9'unda fibroziste iyileşme, %22,6'sında fibroziste kötüleşme bulundu. Tenofovir grubunda %73,2 ve entekavir grubunda %64,5 oranında fibrozis skorunun aynı kaldığı görüldü. Tenofovir ve entekavir grupları arasında histolojik yanıt, nekroinflamatuvar skorda ve fibroziste iyileşme açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Histolojik yanıt oranları literatürle uyumlu, ancak fibrozis skorunda iyileşme oranları görece düşük bulunmuş; bunun sebebi olarak, tedavi başlangıcında fibrozis evresi hafif (fibrozis skoru:0-2) olan hastaların oranının daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Histolojik yanıtların, HAI skorları ve fibrozis skorlarındaki iyileşmenin prediktif değerlerinin belirlenmesi için hastalar yaş, tedavi süresi, başlangıç ALT ve HBV-DNA değerleri ile başlangıç HAI ve fibrozis skorlarına göre gruplandırılarak değerlendirildi. Tedavi başlangıcında fibrozis evresi orta - ileri evre (fibrozis skoru:3-6) olanlarda histolojik yanıt, HAI skorunda iyileşme ve fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Tenofovir ve entekavir alan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tenofovir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda fibrozis skorunda iyileşme anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak fibrozis evresi ile histolojik yanıt ve HAI skorunda iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Entekavir grubunda fibrozis evresi orta-ileri olanlarda histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşme daha yüksekti; ancak HAI skorunda iyileşme ile anlamlı ilişki saptanmadı. Lojistik regresyon

analizi yapıldığında da; fibrozis evresinin orta-ileri olması, histolojik yanıt sağlanmasında ve fibrozis evresinde iyileşmede bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu. Nekroinflamatuvar skorda iyileşmede fibrozis evresi bağımsız belirleyici faktör olarak bulunmadı.

Tedavi süresi beş yıldan uzun olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme daha yüksekti; lojistik regresyon analizinde de, tedavi süresinin 5 yıldan uzun olması nekroinflamatuvar skorda iyileşme için bağımsız belirleyici faktör olarak bulundu. Ancak tedavi süresi ile histolojik yanıt ve fibrozis skorunda iyileşme arasında ilişki saptanmadı. Tedavi naif hastalarda, tedavi başlangıcındaki HBV-DNA değeri >20000 IU/mL olanlarda nekroinflamatuvar skorda iyileşme oranı daha yüksekti. Ancak diğer gruplarda başlangıç HBV-DNA değerleri ile histolojik yanıtlar, HAI ve fibrozis skorlarında iyileşme arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamıza tedavi deneyimli ve naif hastalar dahil edildi. Daha önce kullanılan tedavilerin histolojik yanıtlara olan etkilerini tahmin etmek amacıyla, naif ve deneyimli hastalar ayrı ayrı değerlendirildi. Tedavi deneyimli ve naif hastalar arasında histolojik yanıt, HAI skorları ve fibroziste iyileşme açısından fark saptanmadı.

Literatürde kronik hepatit B hastalarında histolojik yanıtları ve histolojik iyileşmeye etki eden faktörleri araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Sonuç olarak antiviral tedavilerin karaciğer histolojisindeki iyileşmeye etkilerinin anlaşılabilmesi için uzun süreli tedavi alan, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmaların yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15; 2015.
2. Akhan S., et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Dergisi*. 2014; 27(1): p. 2-18.
3. Ozacar T. Hepatit B Virusu, in İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, A.W. Topçu, G. Soyletir, M. Doğanay, Editors. 2008: p. 1882-1905.
4. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009; 49(S5): p. 13–21.
5. Lampertico P., et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67(2): p. 370-398.
6. Terrault NA., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016; 63(1): p. 261-283.
7. Tong MJ., et al. Improvement in liver histology among Asian patients with chronic hepatitis B after long-term treatment with entecavir. *Liver International*. 2013; 33(4): p. 650-651.
8. Wang J-L., et al. Histological outcome for chronic hepatitis B patients treated with entecavir vs lamivudine-based therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(32): p. 9598-9606.
9. Kose S., et al. The effect of long-term entecavir therapy on liver histopathology in patients with chronic viral hepatitis B. *Acta Clinica Belgica*. 2016;71(4): p. 244-249.
10. Yokosuka O., et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*. 2010; 52(6): p. 791-799.
11. Thio C.L. and C. Hawkins. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, Eighth Edition. 2015. p. 1815-1839.
12. Pawlotsky J-M. Chronic Viral and Autoimmune Hepatitis Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Fifth Edition. 2015. p. 1000-1006.
13. Ozacar T., Sayiner A. Hepatit B Virusu, in Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı, A.W. Topcu, G. Soyletir, and M. Doganay, Editors. 2017. p. 1670-1686.

14. Kao J-H., Chen D-S. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002. 2(7): p. 395-403.
15. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(24):1733-45.
16. Ganem D., Schneider RJ. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*. 2001; 2: p. 2923-2969.
17. Ganem D., Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(11): p. 1118-1129.
18. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology Journal*. 2013; 10(1): p. 239.
19. Trépo C., et al. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014; 384(9959): p. 2053-2063.
20. İnan N., Tabak F. Hepatitis B virus: Biology and life cycle. 2015; 21(1): p.1-7.
21. Murray JM., et al. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology*. 2006; 44(5): p. 1117-1121.
22. Sheldon J., et al. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. *Journal of Viral Hepatitis*. 2006; 13(7): p. 427-434.
23. Doo EC., Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clinics in Liver Disease*. 2010; 14(3): p. 397-408.
24. Yan H., et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012; 1: e00049.
25. Grimm D., et al. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology International*. 2011; 5(2): p. 644-653.
26. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(18): p. 5427-5434.
27. Arikan A., Sanlidag T. Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi*. 2016; 29(2): p. 56-59.
28. Van Houdt R., et al. Unexpectedly high proportion of drug users and men having sex with men who develop chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(3): p. 529-33.



29. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*. 2004; 11(2): p. 97-107.
30. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of Hepatology*. 2003; 39: p. 64-69.
31. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000; (s2): p. E11-E15.
32. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(14): p. 1486-500.
33. Chisari FV., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annual Review of Immunology*. 1995;13(1): p. 29-60.
34. Chang JJaSRL. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(1): p. 16-23.
35. Akçalı S., et al. Kronik Hepatit B hastalarında prekor/kor mutantlarının sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3(2): p. 110-116
36. Villar LM., et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World Journal of Virology*. 2015; 4(4): p. 323.
37. Lee JM., Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(3): p. 283-289.
38. Vivekanandan P., Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2010; 10(7): p. 921-935.
39. Buster E., et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection-Dutch national guidelines. *Netherland Journal of Medicine*. 2008; 66(7): p. 292-306.
40. You CR., et al. Update on hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(37): p. 13293-13305.
41. Guan R., Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *International Journal of Hepatology*. 2011; 2011.
42. Ambang T., et al. Clinicopathological features of telbivudine-associated myopathy. *PloS One*. 2016;11(9): e0162760.
43. Kayaaslan B., Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World Journal of Hepatology*. 2017; 9(5): p. 227-241.
44. Sauvage AS., et al. [Update in HIV therapy: tenofovir alafenamide]. *Revue Medicale Suisse*. 2016;12(527): p. 1367-1369.

45. Balık İ., Kronik Viral Hepatitler, in Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı, A.W. Topcu, G. Soyletir, and M. Doganay, Editors. 2017. p. 1090-1099.
46. Sarin S., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International*. 2016; 10(1): p.1-98.
47. Lomas DJ., Mannelli L. The Liver and Spleen, in Grainger & Allison's Diagnostic Radiology Sixth Edition: Adam A., editor. 2015. p. 722-776.
48. Erdem H., Karaciğer İğne Biyopsisi, in Viral Hepatit 2013, Tabak, F. Tabak, S. Tosun, editors. 2013. p. 183-187.
49. Sporea I., et al. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(21): p. 3396-3402.
50. Al Knawy B., Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver International*. 2007; 27(9): p. 1166-1173.
51. Rockey DC., et al. Liver Biopsy. *Hepatology*. 2009; 49(3): p. 1017-1044.
52. Robert B., Tallitsch Ph.D. and Ronald S. Guastaferrri B.A. M.A.M.S. Gastrointestinal System, in *Histology: An Identification Manual* Robert B. Tallitsch Ph.D. and Ronald S. Guastaferrri B.A. MAMS, editors. 2009. p. 227-264.
53. Aksoy F. Karaciğerin Histolojisi. *Patoloji Bülteni*. 249: p. 153-155.
54. Gerbail T. Krishnamurthy SK. Morphology and Mikrostructure of the Hepatobiliary System, in *Nuclear Hepatology: A Textbook of Hepatobiliary Diseases*, secon edition. Gerbail T. Krishnamurthy SK, editors. 2009. p 1-2.
55. Moreira RK., Washigton K. Inflammatory and Infectious Diseases of the Liver, in *Gastrointestinal and Liver Pathology*, Second Edition. Christine A. Lacobuzio-Donahue EM, editor. 2012. p. 591-625.
56. Coleman J., Yerian L. Viral Hepatitis, in *Pathology of Infectious Disease*. Procop GW. Pritt, BS., MSc, editors. 2015. p. 37-48.
57. Özbay G. Kronik viral hepatitlerde histopatoloji, in *Viral Hepatit 2013*. F. Tabak. S. Tosun, editors. 2013. p. 191-198.
58. Ishak K., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1995; 22(6): p. 696-699.

59. Aydın O., et al. Reproducibility of the Ishak modified histologic activity index in the evaluation of chronic viral hepatitis. *Turkish Journal of Pathology*. 2010; 21(3-4): p. 58-61.
60. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2007; 47(4): p. 598-607.
61. Bourlière M., et al. Analogs and fibrosis regression in hepatitis B. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009; 33(10): p. 923-929.
62. Santantonio TA., Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World Journal of Hepatology*. 2014; 6(5): p. 284.
63. Yang YF, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009; 16(4): p. 265-271.
64. Yuen M, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antiviral therapy*. 2007; 12(8): p. 1295-1303.
65. Hosaka T., et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013; 58(1): p. 98-107.
66. Kim W., et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 2015; 121(20): p. 3631-3638.
67. Triolo M., et al. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2014; 34(s1): p. 139-145.
68. Sung J., et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008; 28(9): p. 1067-1077.
69. Miyake Y., et al. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(5): p. 470-475.
70. Calvaruso V., Craxì A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver International*. 2014; 34(1): p. 85-90.
71. Dienstag JL., et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003; 124(1): p. 105-17.
72. Liaw Y-F., et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15): p. 1521-1531.

73. Yao FY., et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001; 34(2): p. 411-416.
74. Xu B., et al. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 30(2): p. 372-378.
75. Schiff ER, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(3): p. 274-276. e1.
76. Chang TT., et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52(3): p. 886-893.
77. Marcellin P., et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013; 381(9865): p. 468-475.
78. Marcellin P., et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23): p. 2442-2455.
79. Zamor PJ. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017; 8(2): p. 229-242.
80. Ohkoshi S., et al. Natural regression of fibrosis in chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(24): p. 5459-5466.
81. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28(2): p. 184-203.
82. Papachrysos N., et al. Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Annals of Gastroenterology*. 2015; 28(3): p. 374-378.
83. Chang T-T., et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10): p. 1001-1010.
84. Woo G., et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): p. 1218-1229. e5.
85. Lai C-L., et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10): p. 1011-1020.

86. Sherman M., et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130(7): p. 2039-2049.
87. Güzelbulut F., et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59(114): p. 477-480.
88. Buti M., et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatology International*. 2015; 9(2): p. 243-250.
89. Pol S., Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012; 19(6): p. 377-386.
90. Shi H., et al. Efficacy comparison of tenofovir and entecavir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *BioMed Research International*. 2016. Article ID 6725073.
91. Park JW., et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterology*. 2017; 17(1):39.
92. Lovett GC., et al. Efficacy and safety of tenofovir in chronic hepatitis B: Australian real world experience. *World Journal of Hepatology*. 2017; 9(1): p. 48-56.
93. Doğan ÜB., et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2012; 23(3): p. 247-252.
94. Ceylan B., et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17(18): p. 2467-2473.
95. Batirel A., et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 28: p. 153-159.
96. Yuen M-F., et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106(7): p. 1264-1271.