

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ANTİVİRAL
TEDAVİ SONUÇLARI VE TEDAVİ ESNASINDA GÖRÜLEN
YAN ETKİLER**

DR. RUKİYYE BULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ANTİVİRAL
TEDAVİ SONUÇLARI VE TEDAVİ ESNASINDA GÖRÜLEN
YAN ETKİLER**

DR. RUKİYYE BULUT

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET BİTİRGEN

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, aynı zamanda ahlaki ve etik değerler konusunda bize katkı sağlayan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Bitirgen'e, yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bizlere yol gösteren, destek olan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. İbrahim Erayman, Dr. Öğr. Üyesi Bahar Kandemir ve Dr. Öğr. Üyesi Ema Kepenek Kurt'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Paylaştığımız yoğun iş temposuna rağmen samimiyet ve desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve laborantımıza teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığımız yardımcı sağlık personellerine ve sekreterlerimize teşekkür ederim. Ayrıca istatistiksel analizde bana yardımcı olan Sinan İyisoy'a teşekkür ederim.

Tıp hayatına girdiğim günden beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama, değerli kardeşlerime, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Mustafa Bulut'a ve varlığıyla bizi mutlu eden canım oğlum Emirhan'a şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

KONYA 2018

Dr. Rukiye BULUT

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarında Antiviral Tedavi Sonuçları ve Tedavi Esnasında Görülen Yan etkiler

Dr. Rukiye Bulut, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018

Amaç: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde Kronik Hepatit B tanısı ile izlenen hastalarda kullanılan antiviral ilaçların etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2005- Kasım 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde KHB tanısı ile takip edilen, daha önce KHB tedavisi almamış (naiv) ve 6 aydan daha uzun süredir antiviral tedavi alan, 18-80 yaş aralığında olan 572 hasta dahil edildi. Hastaların KHB tanısı; serolojik ve patolojik olarak konuldu. Hastaların cinsiyet, yaş, antiviral tedavi süresi, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve HAİ (Histolojik Aktivite İndeksi) sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi AST, ALT, trombosit, INR, kreatinin, AFP, HBV DNA, HBsAg, HBeAg düzeyleri, tedavinin 3. 6. ve 12. aylarındaki ALT ve HBV DNA değerleri ve dosyalarındaki ilaç yan etkilerine dair takip bilgileri kaydedildi.

Bulgular: 572 hastanın 323'ü erkek (%56,5), 249'u (%43,5) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması $43,4 \pm 12,4$ yıl olarak tespit edildi. Tenofovir grubu 153 (%26,8), telbivudin grubu 134 (%23,4), entekavir grubu 114 (%20), lamivudin grubu 92 (%16), adefovir grubu 26 (%4,5), pegile interferon-alfa (PEG-IFN- α) grubu 27 (%4,7), PEG-IFN- α +nükleoz(t)id analogu (NA) grubu 26 (%4,6) hastadan oluşmaktaydı. Yaş, cinsiyet oranı, fibrozis skoru, HAİ skoru, başlangıç trombosit, INR, AFP değerleri açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Lamivudin ve telbivudin tedavisi almakta olan hastaların başlangıç HBV DNA değerleri ortalamasının diğer tedavi gruplarına göre düşük olduğu saptandı. HBeAg durumuna bakılmış olan 568 hasta mevcuttu, bu hastaların 70'i (%12,3) HBeAg (+), 498'i (%87,7) HBeAg (-) idi. Tüm hastalarda antiviral tedavinin başlamasından sonraki 12 hafta içinde birincil cevap elde edildi. Birinci yıl sonu virolojik yanıt oranları telbivudinde %92,5, lamivudinde %82,6, entekavirde %72,8, tenofovirde %60,7, adefovirde %26,9, PEG-IFN- α 'da %22,2, PEG-IFN- α +NA'da %65,3 olarak bulundu.

Tedavilerin 3. ve 4. yıl sonuçları değerlendirildiğinde tenofovir, entekavir, telbivudin, adefovir ve lamivudin grubundaki hastaların tümünde HBV DNA'nın negatif olduğu görüldü. Beşinci yılda virolojik yanıt oranlarının entekavir, tenofovir, telbivudin ve adefovir

kullanmakta olan grupta %100 olduğu görüldü. Başlangıçta HBeAg (+) olan 70 hastadan tedavi esnasında 15'inde (%21,4) HBeAg serokonversiyonu geliştiği tespit edildi. Takipler esnasında 572 hastadan 13'ünde (%2,3) HBsAg klirensi saptandı. PEG-IFN- α +NA ile %11,5, lamivudin ile %4,35, PEG-IFN- α ile %3,7, telbivudin ile %2,24, entekavir ile %0,9, tenofovir ile %0,65 hastada HBsAg klirensi saptandı, adefovir grubunda HBsAg klirensi görülmedi. Hastaların %23,8'inde tedavi değişikliği yapılmış olduğu, bu hastaların %76,3'ünde yeni tedavi olarak tenofovirin tercih edilmiş olduğu görüldü. Lamivudin direnci olduğu düşünülerek tedavi değişimi yapılan hastaların oranı %43,5 olarak bulundu. Telbivudinde %13,4, entekavirde %7, tenofovirde %0,65 oranında virolojik kırılma gözlemlendi; fakat genotipik direnç çalışması yapılamadığı için gerçek direnç oranları belirlenemedi.

Tedavi grupları arasında toplam yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde, 572 hastanın 169'unda en az bir yan etki bildirilmiş olduğu görüldü. Mevcut tedaviler arasında en sık yan etki görülen grup PEG-IFN- α +NA (%92,3) ve PEG-IFN- α (77,8) olarak tespit edildi. PEG-IFN- α +NA tedavisinde en sık görülen yan etkiler sırasıyla, miyalji, halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, saç dökülmesi, ateş, artralji ve baş ağrısı idi. PEG-IFN- α monoterapisinde ise en sık görülen yan etkiler sırasıyla, miyalji, baş ağrısı, halsizlik, ateş ve titreme idi. Tedavi türlerine göre en sık görülen yan etkiler; lamivudinde amilaz artışı (%3,2), telbivudinde CPK artışı (%27,6), tenofovirde CPK artışı (%3,2) olarak saptandı. Yan etki görülme oranları en düşük tedaviler tenofovir ve entekavir olarak bulundu ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: KHB enfeksiyonu bulunan hastalar için tedavideki başlıca amaç hastalık progresyonunun ve sonuç olarak HSK gelişiminin önlenmesiyle sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. KHB tedavisinde, PEG-IFN alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. Mevcut kanıtlar, birçok hastada tam ve sürekli viral supresyonu sağlamak için NA'larla uzun süreli tedavinin gerektiğini düşündürmektedir. İlaç direncinin ortaya çıkması gibi tedavi başarısızlıklarının erken tespitine imkan vermek için tedaviye verilen yanıtlar düzenli olarak değerlendirilmelidir. Nükleoz(t)id analogları ile kür oranları düşük olduğundan, çoğu hastada süresiz tedavi gerektirir.

Tolerasyonun kötü olması ve belirgin yan etki profili nedeni ile interferonun kullanımı sınırlı kalmalıdır. İnterferon tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir. Yüksek virolojik yanıt oranları, kullanım kolaylığı, düşük yan etki profili ve düşük direnç oranları dikkate alındığında günümüzde KHB tedavisinde tenofovir ve entekavir

tercih edilmelidir. HSK sürveyansı, özellikle sirozlu hastalarda uzun dönem KHB yönetiminin önemli bir parçasıdır.

Tedavinin ne zaman durdurulabileceği konusunda açık, kanıta dayalı rehberlerin geliştirilmesi gelecekteki araştırmaların amaçlarından biri olmalıdır. KHB hastalarında yaşam kalitesinin arttırılması, siroz ve HSK gibi komplikasyonların önlenmesi ve kr sağlanması amaçları ile yeni tedavi stratejileri üzerinde daha çok çalışma yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, pegile interferon, tenofovir, entekavir, adefovir, lamivudin, telbivudin, yan etki

ABSTRACT

Side Effects and Results of Antiviral Treatments Used in Patients with Chronic Hepatitis B

Dr. Rukiyye Bulut, Specialty Thesis, Konya, 2018

Aim: The aim of this study is to compare the efficacy and side effects of antiviral drugs used in patients with chronic hepatitis B in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Infectious Diseases Clinic.

Methods: Between January 2005 and November 2017, 572 patients aged between 18-80 years who were diagnosed with CHB naiv patients and receiving antiviral therapy for more than 6 months at Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic were included in our study. The diagnosis of CHB was made serologically and pathologically. Patients' gender, age, duration of antiviral treatment, fibrosis in liver biopsy and HAI (Histological Activity Index) results, type of antiviral therapy, pre-treatment AST, ALT, platelet, INR, creatinine, AFP, HBV DNA, HBsAg, HBeAg levels, ALT and HBV DNA values at the 3rd, 6th and 12th months of treatment and follow-up information about drug side effects were recorded.

Results: Of 572 patients, 323 were male (56.5%) and 249 (43.5%) were female. The mean age of patients was found as 43.4 ± 12.4 years. Tenofovir group 153 (26.8%), telbivudine group 134 (23.4%), entecavir group 114 (20%), lamivudine group 92 (16%), adefovir group 26 (4.5%), pegylated interferon-alpha (PEG-IFN- α) group 27 (4.7%), PEG-IFN- α + nucleos(t)id analogue (NA) group consisted of 26 (4.6%) patients. There was no significant difference between the treatment groups in terms of age, sex ratio, fibrosis score, HAI score, initial platelet, INR, AFP values ($p > 0.05$). The mean HBV DNA values of patients receiving

lamivudine and telbivudine treatment were lower than the other treatment groups. There were 568 patients with HBeAg status, 70 (12.3%) had HBeAg (+) and 498 (87.7%) had HBeAg (-). Primary response was achieved in all patients within 12 weeks after the initiation of antiviral therapy. The first year-end virological response rates were 92.5% in telbivudine, 82.6% in lamivudine, 72.8% in entecavir, 60.7% in tenofovir, 26.9% in adefovir, 22.2% in PEG-IFN- α , PEG-IFN- α + NA was found to be 65.3%.

When the 3rd and 4th year results of the treatments were evaluated, HBV DNA was found to be negative in all patients in tenofovir, entecavir, telbivudine, adefovir and lamivudine group. The virological response rates at the fifth year were 100% in the group using entecavir, tenofovir, telbivudine and adefovir. HBeAg seroconversion was detected in 15 (21.4%) of 70 patients with HBeAg (+) at baseline. During follow-up, 13 (2.3%) of 572 patients had HBsAg clearance. HBsAg clearance was detected 11.5% with PEG-IFN- α + NA, 4.35% with lamivudine, 3.7% with PEG-IFN- α , 2.24% with telbivudine, 0.9% with entecavir, 0.65% with tenofovir in patients and HBsAg clearance was not observed in adefovir group. It was seen that 23.8% of the patients had a treatment change and in 76.3% of these patients tenofovir was preferred as a new treatment. Virologic breakthrough was observed in lamivudine 43.5%, telbivudine 13.4%, entecavir 7%, tenofovir 0.65%. However, since genotypic resistance study could not be performed, true resistance rates could not be determined.

When the incidence of total side effects among the treatment groups was evaluated, at least one side effect was reported in 169 of 572 patients. The most common side effects were seen in the treatments of PEG-IFN- α + NA (92.3%) and PEG-IFN- α (77.8) among the current treatments. The most common side effects of PEG-IFN- α + NA were myalgia, fatigue, weight loss, irritability, hair loss, fever, arthralgia and headache, respectively. The most common side effects in PEG-IFN- α monotherapy were myalgia, headache, fatigue, fever and tremor. The most common side effects according to the types of treatment; amylase increase in lamivudine (3.2%), CPK increase in telbivudine (27.6%), and CPK increase in tenofovir (3.2%). Tenofovir and entecavir were found to be the lowest side effects and no significant difference was found between the two groups.

Conclusion: The main goal of treatment for patients with CHB infection is to improve survival and quality of life by preventing disease progression and consequently the development of HCC. In the treatment of CHB, PEG-IFN alpha-2a and 2b, lamivudine,

adefovir, entecavir, tenofovir and telbivudine are drugs that are available and approved in our country. Current evidence suggests that long-term treatment with NAs is required to ensure complete and sustained viral suppression in many patients. Responses to treatment should be evaluated on a regular basis to allow early detection of treatment failures, such as the emergence of drug resistance. Since the cure rates are low with nucleos (t) id analogues, most patients need to be treated indefinitely.

The use of interferon should be limited due to poor tolerance and significant side effect profile. Interferon therapy should be preferred in patient groups that can respond particularly well. Considering high virologic response rates, ease of use, low side effect profile and low resistance rates, tenofovir and entecavir should be preferred in the treatment of CHB. HCC surveillance is an important part of long-term CHB management, especially in patients with cirrhosis.

One of the aims of future research should be to develop clear, evidence-based guidelines on when treatment can be stopped. Further studies are needed on new treatment strategies for the purpose of improving the quality of life in patients with CHB, preventing complications such as cirrhosis and HCC, and providing cure.

Keywords: Chronic hepatitis B, pegylated interferon, tenofovir, entecavir, adefovir, lamivudine, telbivudine, side effect

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Hepatit B.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Bulaşma Yolları	3
2.1.3. Viroloji.....	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Klinik ve Doğal Seyir	5
2.1.6. Siroz ve Hepatosellüler Karsinom Progresyonu.....	8
2.1.7. HBV Enfeksiyonu Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler	9
2.1.8. Hepatit B Enfeksiyonu Yönünden İncelenmesi Gereken Gruplar	10
2.1.9. Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların İlk Değerlendirmesi	11
2.1.10. Tedavi.....	12
2.1.10.1. Tedavi Endikasyonları	15
2.1.10.2. Tedavi Sonrasında Beklenen Sonlanım Noktaları	15
2.1.10.3. KHB Tedavisinde Kullanılan Antiviral Ajanlar	16
2.1.10.3.1. İnterferon	16
2.1.10.3.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları	18
2.1.10.3.2.1. Lamivudin.....	18
2.1.10.3.2.2. Adefovir	19
2.1.10.3.2.3. Telbivudin.....	20
2.1.10.3.2.4. Entekavir	20
2.1.10.3.2.5. Tenofovir.....	21

2.1.10.4. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Yaklaşımı.....	22
2.1.10.4.1. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi.....	22
2.1.10.4.2. Siroz Olan Hastalarda Tedavi.....	23
2.1.10.5. Tedavi Seçimi	23
2.1.10.6. Tedavi Süresi	24
2.1.10.7. Kronik Hepatit B’de Tedaviye Yanıt Kriterleri.....	25
2.1.11. Korunma.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	28
3.2. İstatistiksel değerlendirme	28
3.3. Etik kurul onayı.....	29
4. BULGULAR	30
4.1. Demografik Özellikler ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları	30
4.2. Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi HBeAg Pozitifliğine Göre Karşılaştırılması ...	33
4.3. Tedavi Sonuçları	35
4.4. Tedavi Yan Etkilerinin Karşılaştırılması	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR.....	62

TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1. HBV ve karaciğer hastalığı belirteçlerine dayalı olarak HBV bulunan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi	8
Tablo 2.2. PEG-IFN ve nükleoz(t)id analoglarının avantaj ve dezavantajları.....	18
Tablo 2.3. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları	22
Tablo 2.4. TDF yerine ETV veya TAF seçme endikasyonları.....	24
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve başlangıç verileri.....	33
Tablo 4.2. Tedavi türlerine göre HBeAg pozitif ve negatif hastaların dağılımı	34
Tablo 4.3. HBeAg'ye göre tedavi öncesi virolojik ve biyokimyasal değerlerin kıyaslanması.....	34
Tablo 4.4. Tedavi türlerine göre hastaların HBV DNA sonuçları.....	37
Tablo 4.5. Tedavi türlerine göre virolojik yanıt oranları	38
Tablo 4.6. Tedavi türlerine göre hastaların ALT sonuçları	39
Tablo 4.7. Klinik ve serolojik sonuçlar	40
Tablo 4.8. Pegile interferon-α+nükleoz(t)id analogu tedavisinde görülen yan etkiler.....	42
Tablo 4.9. Pegile interferon-α tedavisinde görülen yan etkiler	43
Tablo 4.10. Lamivudin tedavisinde görülen yan etkiler	44
Tablo 4.11. Telbivudin tedavisinde görülen yan etkiler	44
Tablo 4.12. Tenofovir tedavisinde görülen yan etkiler	45

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1. Tedavi türlerine göre HBV DNA seyri 36



KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
ALT	: Alanin Amino transferaz
AST	: Aspartat Amino transferaz
AFP	: Alfa fetö protein
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc tot	: Hepatit B kor antijenine karşı total antikor
Anti-HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
CTL	: Sitotoksik T hücreleri
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ETV	: Entekavir
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HAV	: Hepatit A virüsü
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HBIG	: Hepatit B immünglobülin
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HSK	: Hepatoselüler karsinom
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün yetmezlik virüsü)
IFN	: İnterferon
INR	: International Normalized Ratio
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
NA	: Nükleoz(t)id analogu

NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
NÜS	: Normalin üst sınırı
ORF	: Open reading frames
PCR	: Polimeraze Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PEG-IFN	: Pegile interferon
PEG-IFN- α	: Pegile interferon alfa
SUT	: Sağlık Uygulamaları Tebliği
TAF	: Tenofovir alafenamid
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV); karaciğer hastalıklarının başlıca nedeni olup karaciğerin akut veya kronik enflamasyonuna neden olarak, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HSK) yol açan önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Dünya’da 240 milyon kişinin kronik Hepatit B (KHB) taşıyıcısı olduğu, her yıl 780 bin hastanın karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinoma gibi geç komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği bildirilmektedir (WHO 2016).

Ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte ortalama %4’tür ve Hepatit B açısından orta endemik bölgede yer almaktadır (Ay 2013). HBV, başlıca kan yolu ile bulaşan bir patojen olup; kontamine iğnelerle 100 virüs partikülünün bulaşması HBV enfeksiyonunun gelişimi için yeterlidir (Block 2007).

Tedavi ihtiyacını tanımlamak için hastalığın evreleri anlaşılmalıdır. Enfeksiyonun doğal prognozu coğrafi yer, primer enfeksiyon yaşı, viral genotip, konak immün sistemi, alkolizm ile ilişkisi, steatoz ve Hepatit C, Hepatit D ve HIV (İnsan İmmün yetmezlik virüsü) gibi koenfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Lampertico 2015, Terrault 2016).

Günümüzde, KHB tedavisinde; antiviral, antiproliferatif ve immunomodülatör etkili subkutan uygulanan interferon-alfa (IFN- α) ve pegile interferon- α (PEG-IFN- α) yanında, oral antiviraller olan nükleozid analogu; lamivudin, entekavir ve telbivudin, nükleotid analogu; adefovir ve tenofovir onaylı ilaçlar olup HBV reverse transkriptazı inhibe ederek HBV replikasyonunu baskılamalarına, karaciğerdeki enflamasyonu azaltmalarına, hastalığın progresyonunu yavaşlatmalarına ve karaciğer hastalığının remisyonunu sağlamalarına rağmen KHB için henüz virüsün eradikasyonunu sağlayacak küratif bir tedavi bulunamamıştır (Bertoletti 2013, Uhl 2014).

Bu tez çalışması ile Ocak 2005- Kasım 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği’nde KHB tanısı ile izlenen en az 6 ay tedavi almış olan hasta dosyaları incelenerek, hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri istatistiksel olarak değerlendirilerek, kullandıkları antiviral ilaçların etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK HEPATİT B

KHB, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de halk sağlığını ilgilendiren en önemli hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. HBV sorununun dünya genelinde halen tam olarak çözülememiş olduğu bir gerçektir. HBV aşularının kullanılmasına rağmen, HBV ile ilişkili hastaneye yatışların, kanserlerin ve ölümlerin oranı son on yılda artış göstermiştir (AASLD 2016).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya'da 240 milyon kişinin KHB taşıyıcısı olduğu, her yıl 780 bin hastanın karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinoma gibi geç komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği bildirilmektedir. (WHO 2016) Tüm dünya popülasyonunun yarısının HBV'nin endemik olduğu bölgelerde (özellikle Güneydoğu Asya, Sahra altı Afrika ve Orta Amerika'nın bazı bölgeleri) yaşadığı ve HBsAg pozitifliğinin %8'den fazla olduğu bilinmektedir (Robinson 2011). Dünya genelinde 2 milyar kişinin enfeksiyon ile karşılaştığı ve bunlardan 350 milyonunun taşıyıcı ya da kronik enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Lee 1997). HBV'nin yüksek endemik olduğu birkaç ülkede sosyoekonomik statüdeki değişmeler, evrensel aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler sayesinde prevalans giderek azalmaktadır (Chen 2015). Bununla birlikte, şu anda, nüfus hareketleri ve göçler, göçmenler ve mültecilerdeki daha yüksek HBsAg prevalansı nedeni ile Avrupa'da çeşitli düşük endemik ülkelerdeki (ör. İtalya, Almanya) prevalans ve insidansı değiştirmektedir (Coppola 2012, Hampel 2016).

Ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte ortalama %4'tür ve ülkemiz Hepatit B açısından orta endemik bölgede yer almaktadır (Ay 2013). Bu oran Marmara ve Ege Bölgesi'nde %1.4'e kadar düşerken Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %13'e kadar yükselmektedir (Kaçmaz 2003, Demirtürk 2006, Kölgeliler 2012, Turhanoğlu 2013).

Hepatit B virüsünün primer HSK gelişiminde en önemli etken olduğu bilinmektedir. Türkiye'de yıllık kayıtlı HSK sayısı tam olarak bilinmemekle beraber 500'ün üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların %75'den fazlası HBV, %15-20'si HBV+Hepatit D virüsü (HDV) olgularıdır (Tosun 2013). Dünya çapında 1990-2013 yılları

arasında HBV kaynaklı karaciğer sirozu ve/veya hepatosellüler karsinom ilişkili ölümlerin yüzdesi %33'e (>686,000 vaka) yükselmiştir (Stanaway 2013).

2.1.2. Bulaşma Yolları

HBV, parenteral (kan ve kan ürünleri), cinsel, horizontal yol (aile içi yakın temas) ve perinatal yollarla (vertikal) bulaşmaktadır. HBV DNA tüm vücut sıvılarında bulunmakla birlikte, en fazla kan, semen, vajinal salgılar ve menstrüel kanda bulunmaktadır. Yüksek endemik bölgelerde perinatal ve horizontal geçiş ön plandayken, düşük endemik bölgelerde cinsel ilişki ve parenteral geçiş ön plandadır (Ağca 2015).

2.1.3. Viroloji

HBV, Hepadnaviridae ailesinden RNA aracılığı ile replike olan ve konak genomuna integre olabilen, alışılmadık şekilde retrovirüslere benzeyen özellikler gösteren, küçük DNA virüsüdür. HBV replikasyonunun kendine özgü eşsiz ve farklı özelliği; virüsün enfekte hücrelerde kalıcılığıdır (Liang 2009). Genetik farklılığın %8'den fazla olmasına dayanılarak tanımlanan genotiplere göre en son Vietnam'da ve Japonya'da izole edilen I ve J genotipleri eklenerek genotip (A-J) sayısı 10'a yükselmiştir. Tüm genomda genetik farklılıkların %4-8 arasında olmasına göre genotipler kendi içlerinde tekrar subgenotiplere ayrılmıştır ve HBV genotipleri ve subgenotipleri farklı coğrafi dağılıma sahiptir (Zhang 2011). Ülkemizde dominant olan genotip D ve subtip ayw'dir. HBV genotip ve subgenotipleri HBeAg serokonversiyonu, HBV enfeksiyonunun doğal seyri, klinik yanıt, prognoz, antiviral yanıt ve HSK riski açısından farklılıklar göstermektedir (Zhang 2011). HBV genotipleri arasında önemli patojenik farklılıklar gözlenirken, genotiplerin kor-promotor bölge ve bazal kor promotor bölgedeki mutasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Akut enfeksiyonu takiben A ve D genotipi ile enfekte kişilerin daha sık kronik enfeksiyona progrese olduğu bildirilmiştir. Kronik enfekte C ve D genotiplerinin, A ve B genotiplerine göre daha yüksek oranda ilerlemiş karaciğer hastalığına ve HSK'ya neden olduğu bildirilirken, C ve D genotiplerinde interferon bazlı tedavi yanıtları daha düşük bulunmuştur (Tanwars 2012). Yakın tarihli bir meta-analizde HBV genotipleri ile nükleoz(t)id analoglarına yanıt arasında bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tosun 2013).

Viral genom son derece kompakt bir organizasyon gösterir. HBV'nin ikozahedral nükleokapsid yapısı, 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda çift sarmallı gevşek sirküler DNA (relax circular DNA) molekülü içeren HBV genomunu kapsamaktadır. Nükleokapsid

ikozahedral yapıda 27 nm çapında 240 viral kapsid proteininin bir araya gelmesi ile oluşmuştur ve viral genom DNA'sının tek kopyası ile negatif zincirin 5' ucunda kovalent bağlanmış viral polimeraz enzimini içermektedir (Liang 2009, Block 2007). Protein kinazlar olmak üzere bazı hücrel proteinler de nükleokapsid içerisinde paketlenmiştir (Block 2007). HBV genomunun kendine özgü eşsiz özelliklerinden biri de DNA'nın iki zincirinin asimetrik yapısıdır. Negatif zincir genom uzunluğu olmasına karşın pozitif tamamlayıcı zincir farklı uzunluklarda olabilir (Doo 2010). Viral genom üst üste çakışan (overlapping) ve 4 farklı proteini kodlayan S, C, P ve X açık gen okuma bölgelerini (ORF: open reading frames) içerir (Liang 2009). Kodlayan bölgelerin çakışan yapıda olması HBV genomunun %150 yararlılıkla kullanılmasını sağlar (Zhang 2011). Aşağıda 4 ORF bölgesi ve kodladıkları proteinler özetlenmiştir:

1. Prekor/kor geni (nükleokapsid proteinini kodlar; HBcAg ve yapısal olmayan salgılanan protein; HBeAg)
2. Polimeraz geni (revers transkriptaz, RNAaz H ve terminal protein domainleri)
3. PreS1/PreS2 ve S geni (L, M ve S olmak üzere 3 zarf proteinini kodlar)
4. X geni (küçük regülatör X proteinini kodlar)

2.1.4. Patogenez

Virüsün hepatosite tutunmasını organize eden, genomun PreS1 ve PreS2 bölgeleridir. Virüs hepatosite girdikten sonra viral DNA ile nükleokapsid viriondan ayrılır ve hepatosit çekirdeğine taşınır, kovalent bağlı sirküler DNA (covalently closed circular- cccDNA) meydana gelir. Bu basamak viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşamasıdır. cccDNA'dan konak hücre RNA'sı yardımı ile viral RNA'lar salgılanır. Viral messenger RNA'lar çekirdekte sitoplazmaya geçer ve burada yeniden HBV DNA sentezlenir. Oluşan HBV çekirdeği sitoplazmada sentezlenen kılıf antijeni ile sarılır ve komplet virüs yapılmış olur. Komplet virus ve yapılan kılıf antijenleri hücre dışına veya kana verilir. Ayrıca sentezlenen virüs yeniden nükleus içine girerek hücre içinde reenfeksiyonun sürmesini sağlar. HBV'nin immün sistem tarafından tanınması gerekir. Virüsle temastan sonra hepatositte salınan IFN alfa ve gama, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarır. MHC klas I, HBV'nin hücre içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtır. Daha sonra fas ligand, sitokinler ve perforinler aracılığı ile enfekte hepatosit apoptoza uğrattılır ve yok edilir. MHC klas II ise HBV'nin plazma HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapılarını makrofajlar üzerindeki CD4+ T

hücrelerine sunar ve onları hassas hale getirir. CD4+ T lenfositlerden IL-2, 4, 6, 10, TNF- α ve INF- γ salınır. Hepatit B virüs spesifik CD4+ T hücreler aynı zamanda HBV-spesifik sitotoksik T hücreleri (CTL) aktive eder. Hepatit B virüsüne spesifik CTL'ler hem enfeksiyon kontrolünden, hem de karaciğerde oluşan doku hasarından sorumludur. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda ise hastaların periferik kanlarında zayıf CD4+ T hücre yanıtı ve beraberinde zayıf CTL yanıtı vardır (Kozziel 1996, Bilgiç 2002, Chang 2007). İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları enfekte hücreleri ortadan kaldırarak enfeksiyonun sonlanmasını sağlayabileceği gibi kronik nekro-inflamatuvar aktiviteye ve karaciğer kanserine de neden olabilir (Ferrari 2003).

Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip 1-IFN salınımı gereklidir. Bunların etkisi ile HBV DNA düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder ve bunu izleyerek hepatit gelişir. CD8+T lenfositlerin enfekte hepatositleri temizlemesi alanin amino transferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülür. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişir, bellek hücreleri oluşarak reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Akut yanıtta yetersizlik olunca enfeksiyon kronikleşir (Guidotti 2000).

Konağın hücresel ve humoral immünite unsurlarına rağmen akut HBV enfeksiyonunu takiben kronikleşme erişkinlerin %5-10'unda görülür. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde HBV temizlenmesi güçtür ve kronikleşme %95'i bulur. Yenidoğan dönemi sonrası, altı yaş altı çocuklarda taşıyıcılık oranı %30'lar civarında olup, sıklıkla subklinik veya hafif seyirli olmakla birlikte uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi ciddi sonuçlar izlenebilmektedir (Birengel 2007). Enfeksiyonun alındığı yaş, viral yük, genotip ve konağın genetik yapısı gibi birçok faktör kronikleşmede rol almaktadır.

2.1.5. Klinik ve Doğal Seyir

Kronik hepatit B enfeksiyonu, serumda 6 aydan daha uzun süre HBsAg varlığı olarak tanımlanan tablodur (Köksal 2018).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar kronik hepatitli değildir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, HBeAg varlığı, HBV

DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonunun varlığı veya yokluğuna göre sistematik olarak beş faza bölünmüştür. Yeni adlandırma, kronikleşmenin iki temel özelliğinin tanımına dayanır; enfeksiyon ve hepatit. Bununla birlikte, bu adlandırmaya rağmen, önemli sayıda hastada, HBV replikasyon belirteçlerinin tek bir değeri ve hastalık aktivitesi belirteçleri, aşamalardan birine derhal bir sınıflandırma yapmaz. Çoğu durumda serum HBeAg, HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri izlenmesi gereklidir, ancak tam bir değerlendirmeden sonra bile, bazı hastalar belirli bir sınıfa uymaz ve bu hastalarda yönetimin bireyselleştirilmesi gerekir.

Doğal seyir ardışık olması gerekmeksizin 5 faza ayrılmaktadır:

Faz 1: HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu: Daha önce ‘immün toleran’ faz olarak adlandırılan bu fazda serum HBeAg varlığı, çok yüksek seviyelerde HBV DNA ve normal sınırlarda ALT (normal üst sınır yaklaşık 40 IU/L) varlığı ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon veya fibrozis hiç yoktur veya minimal düzeydedir; ancak yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken safhasında bile hepatokarsinogenezisin olabileceğini düşündürmektedir (Mason 2016, EASL 2017). Bu faz, perinatal olarak enfekte olan hastalarda çok daha sık ve uzun sürer ve HBV’ye spesifik korunmuş T hücre fonksiyonu ile ilişkilidir (Kennedy 2012). Bu fazda spontan HBeAg serokonversiyonu hemen hemen hiç görülmez ve bu hastalar HBV DNA’nın yüksek seviyeleri nedeniyle oldukça bulaştırıcıdırlar (EASL 2017).

Faz 2: HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B: Daha önce ‘immün reaktif HBeAg pozitif faz’ olarak adlandırılan bu faz; serum HBeAg varlığı, yüksek seviyelerde HBV DNA ve ALT ykseklieği ile karakterizedir. Karaciğerde ılımlı veya ciddi karaciğer nekroinflamasyonu ve hızlı fibrozis progresyonu vardır. Birinci fazdan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Bu fazın sonucu değişkendir. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu gerçekleşebilir ve HBeAg negatif enfeksiyon evresine girebilir. Diğer hastalar HBV’yi kontrol etmeyi başaramayabilir ve uzun yıllar HBeAg negatif KHB evresine geçebilirler (EASL 2017).

Faz 3: HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu: Daha önce ‘inaktif taşıyıcı’ faz olarak adlandırılan bu faz, HBeAg’ye karşı serum antikorlarının (anti-HBe) varlığı, saptanamayan veya düşük HBV DNA seviyeleri (<2,000 IU/ml) ve normal ALT seviyeleri ile karakterizedir. Bununla birlikte, bu fazdaki bazı hastalar 2,000 IU/ml’in üzerinde (genellikle <20,000 IU/ml) HBV DNA düzeylerine, eşlik eden sürekli normal ALT düzeylerine ve minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ile düşük fibrozise sahip olabilir.

Bu fazda kalan hastalarda siroza ilerleme veya HSK gelişme riski düşüktür; ancak genellikle HBeAg negatif hastalarda KHB'ye ilerleme görülebilir. Spontan olarak HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyonu hastaların yılda %1-3'ünde ortaya çıkabilir (EASL 2017). Bu hastalarda tipik olarak serum HBsAg düzeyleri düşük olabilir (<1,000 IU/ml) (Cornberg 2017).

Faz 4: HBeAg Negatif Kronik Hepatit B: Anti-HBe pozitifliği ile serum HBeAg negatifliği ve kalıcı veya dalgalı orta ve yüksek serum HBV DNA seviyeleri (çoğunlukla HBeAg pozitif hastalardakinden daha düşük) yanı sıra dalgalanan veya sürekli yüksek ALT değerleri ile karakterizedir. Hastalarda histopatolojik bulgular HBeAg pozitif fazdan daha kötüdür. Orta ağır nekroinflamasyon ve ilerleyen fibrozis söz konusudur. Hastaların çok büyük kısmında HBV genomunun prekor bölgesinde veya kor-promotor bölgesinde HBeAg ekspresyonunu engelleyen mutasyonlar vardır. Bu fazda spontan hastalık remisyon oranı düşüktür (EASL 2017).

Faz 5: HBsAg Negatif Faz: Serumda HBsAg negatif ve HBcAg'ye karşı pozitif antikörlerin olması (anti-HBc), HBsAg'ye karşı antikörlerin (anti-HBs) olması veya olmaması ile karakterizedir. Bu aşama aynı zamanda “okült” HBV enfeksiyonu olarak da bilinir. Nadir olgularda, HBsAg yokluğu tespit için kullanılan testin duyarlılığıyla ilgili olabilir. Bu gibi hastaları Faz 5 hastalarından ayırmak gerekir. Bu fazdaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve genellikle serum HBV DNA seviyeleri saptanamayacak düzeydedir. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybı; siroz, dekompanseasyon ve HSK bakımından minimal riskle ve sağ kalımda iyileşmeyle ilişkilendirilmektedir. Ancak, HBsAg kaybından önce siroz gelişmiş olduğu takdirde, hastalar HSK bakımından risk altında kalmaya devam eder ve bu nedenle HSK için gözetim devam etmelidir. İmmünsüpresyon, bu hastalarda HBV'nin reaktivasyonuna neden olabilir (EASL 2017).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017 Kılavuzu'na göre HBV enfeksiyonu klinik olarak 4 evrede değerlendirilmektedir. Aşağıdaki tabloda detayları görülmektedir.

Tablo 2.1. HBV ve karaciğer hastalığı belirteçlerine dayalı olarak kronik HBV bulunan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kr. Enfeksiyon	Kr. Hepatit	Kr. Enfeksiyon	Kr. Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
Karaciğer Hastalığı	Yok/minimal	Orta/Şiddetli	Yok	Orta/Şiddetli
Eski Terminoloji	İmmün Tolerans	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBAg negatif Kronik hepatit

* Persistan veya aralıklı olarak
Kronik hepatit belirtileri bulunmayan bazı hastalarda HBV DNA düzeyleri 2,000 ile 20,000 IU/mL arasında bulunabilir.

2.1.6. Siroz ve Hepatosellüler Karsinom Progresyonu

Siroz ve HSK progresyon riski değişkendir ve konakçının immün yanıtından etkilenir. Beş yıllık kümülatif siroz insidansı, tedavi edilmemiş KHB hastalarında %8-20 arasında değişir ve sirozlu olanlar arasında 5 yıllık kümülatif hepatik dekompanse riski %20'dir. Sirozlu hastalarda HSK gelişme riski yılda %2-5 olarak bildirilmiştir (Raffetti 2016). Tedavi altındaki hastaların, Hepatit C'nin aksine, siroza ilerlemeleri veya siroz hastalarının dekompanse olma olasılıkları hemen hemen sifıra yakındır. Buna karşılık HSK gelişme oranı sifıra inmez. Güçlü antivirallerle beş yıllık tedavi sonunda HSK riskinin %78 azaldığı gösterilmiştir. Bir uzakdoğu çalışmasında, sirozu olan hastalarda tedavi ile HBsAg negatifleşmesi sağlanırsa yıllık HSK gelişme riskinin %0,7 olduğu bulunmuştur (Kim 2014).

HSK, tanı konulan KHB'nin ana kaygısıdır ve etkin bir şekilde tedavi edilen hastalarda bile ortaya çıkabilir. HSK gelişme riski, konakçıya ilişkin bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda daha yüksektir (siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon varlığı, yaşlılık, erkek cinsiyet, Afrikalı köken, alkol kullanımı, eşlik eden başka hepatit virusu enfeksiyonu veya HIV ile koenfeksiyon, diyabet veya metabolik sendrom, aktif sigara içimi, HSK için pozitif aile öyküsü olması ve/veya HBV özelliklerine (yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg seviyeleri, HBV genotip C >B, spesifik mutasyonlar) bağlıdır (Varbobitis 2016). Yukarıdaki faktörler, tedavi edilmemiş KHB hastalarında siroza ilerlemeyi etkiliyor gibi görünmektedir (EASL 2017).

Hepatit B hastalarında HSK gelişimi ile ilgili risk faktörlerine dayanarak geliştirilmiş risk hesaplama skor sistemleri vardır. Bunların başlıcaları GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B ve PAGE-B skorlamalarıdır (EASL 2017).

2.1.7. HBV Enfeksiyonu Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler

Tipik bir akut HBV enfeksiyonunda ilk antikor yanıtı anti-HBc IgM oluşmasıdır. HBsAg, hastalık semptomları ortaya çıkmadan 3-5 hafta önce serumda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolur. HBsAg ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda anti-HBs ortaya çıkar ve hayat boyu saptanabilir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa hastalığın kronikleştiği düşünülür.

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, HBsAg'den önce de kaybolur. HBeAg varlığı viral replikasyon ile ilişkilidir ve serumda viral partiküllerin, HBV DNA ve DNA polimeraz enziminin bulunduğunu gösterir. HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe ortaya çıkmaktadır. HBeAg'nin 10 haftada kaybolmaması da kronikleşmeye işaretir. Bazı olgularda kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe antikorlarının ortaya çıkışı viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu gösterir. Ancak HBV DNA'nın prekor mutant suşlarının meydana getirdiği enfeksiyon sırasında anti-HBe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyon devam eder.

Anti-HBc IgM enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay (bazen 12-24 ay) sonra serumda tespit edilemez hale gelir. Anti-HBc IgM akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Diğer bir önemli özelliği de kronik enfeksiyonun akut alevlenmeleri sırasında pozitifleşmesidir. Ancak bu pozitiflik kronik dönemde düşük titrede seyreder. Anti-HBc IgG, Anti-HBc IgM antikorlarının görülmesinden bir süre sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (Özsan 2007).

Kantitatif HBsAg testi; akut/kronik enfeksiyon ayırımında, antiviral yanıtın değerlendirilmesinde anlamlıdır. Viral genomu serum HBV DNA'dan daha iyi monitorize edebilir. Akut HBV enfeksiyonunda ilk 4 haftada HBsAg'de %50'den fazla düşme olması

iyileşme göstergesidir. HBsAg'nin 30,000 ng/ml'den daha yüksek konsantrasyonlarda varlığında ise IFN'ye yanıtızlık söz konusu olacaktır. Kantitatif HBsAg, HBV DNA düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Bu testin en önemli dezavantajı ise geniş bir dinamik aralığa gereksinim duyulmasıdır (1000-1,000,000 ng/ml). Mevcut sistemler ise bu kadar geniş bir aralığa yanıt verememektedir (Rodella 2006).

Moleküler yöntemlerin Hepatit B enfeksiyonu tanısında kullanım alanları; kantitatif viral yük tayini, genotiplendirme, ilaç direnci araştırılmasında mutasyon varlığını belirleme, kor promotor/prekor bölge mutasyonunu saptama olarak özetlenebilir.

Viral replikasyonun en iyi göstergesi HBV DNA'dır. HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftaya kadar olan dönemde saptanabilmektedir (Sonsuz 2007). HBV DNA kantitatif ve kantitatif olarak PCR ile tayin edilebilir. HBV DNA düzeyi KHB enfeksiyonunun tanı kriterleri arasında yer aldığı için mutlaka belirlenmelidir. Ayrıca prognozun takibi, tedaviye başlama kararı ve antiviral ajanlara yanıtın takibinde de büyük önemi vardır (Bowden 2006).

2.1.8. Hepatit B Enfeksiyonu Yönünden İncelenmesi Gereken Gruplar

Türkiye HBV açısından orta endemik bir ülke olması nedeni ile herkesin HBV açısından taranması uygun olacaktır. Bununla birlikte Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) 2017 kılavuzunda belirtildiği üzere, aşağıda tanımlanan grupların yüksek risk taşımaları nedeniyle bu grupların öncelikli olarak taranması önerilir;

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile),
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olan kişiler,
- Dövme ve piercing yaptıranlar,
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar,
- Alın, dil altı, ense kestirme ve hacamat öyküsü olanlar,
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler,
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde bulunan ve buralarda çalışan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,

- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar (Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması henüz zorunlu değildir; tavsiye niteliğindedir; ancak zorunlu hale getirilmesi için çalışmalar devam etmektedir)
- Kan ve kan ürünleri alanlar,
- Riskli dış tedavisi görenler,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek grupları,
- Bakımevi ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler,
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri,
- İmmün yetmezliği bulunanlar veya immünsüpressif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecektir veya görmesi muhtemel kronik hastalığı olan hastalar (Mast 2006, Lok 2007, Weinbaum 2008).
- Operasyon öncesi hastaların taranması HBV hastalarının yakalanması için önemlidir.

Risk gruplarında öncelikle HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG taranmalıdır. Eğer HBsAg veya anti-HBc IgG’de pozitiflik saptanırsa ileri tetkik yapılmalıdır (VHSD 2017).

2.1.9. Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Hastaların İlk Değerlendirmesi

- Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene; Hepatit C virüsü (HCV), Hepatit delta virüsü (HDV) ve/veya HIV ile koenfeksiyon için risk faktörleri, alkol kullanımı, HBV enfeksiyonu ve/veya karaciğer hastalığı ve HSK açısından aile öyküsü sorgulanmalı, hastada olası siroz belirti ve semptomları araştırılmalıdır.
- Laboratuvar testleri; trombosit sayımını da içeren tam kan sayımı, karaciğer biyokimyasal testleri (aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT], total bilirubin, alkalen fosfataz, albumin), protrombin zamanı (INR), AFP ve HBV replikasyonu için testler ; HBeAg, anti-HBe, HBV DNA bakılmalıdır.
- HAV IgG antikoru ile Hepatit A virüsüne (HAV) karşı bağışıklığın test edilmesi; bağışıklığı bilinmeyen hastalarda yapılmalıdır ve anti-HAV negatif olan hastalara HAV aşısı önerilmelidir.
- Karaciğer hastalığının diğer sebeplerini dışlamak için (örneğin hemokromatozis, HCV, HDV); demir, total demir bağlama kapasitesi ve tüm hastalarda anti-HCV

test edilmelidir. İntravenöz ilaç kullananlarda ve HDV'nin endemik olduğu ülkelerdeki kişilerde anti-HDV de bakılmalıdır.

- Rutin taramaya tabi tutulmamış olanlarda ve HIV için halen devam etmekte olan risk faktörlerine (örneğin intravenöz uyuşturucu kullanımı, çoklu cinsel partner, homoseksüel erkekler) sahip olan kişilerde HIV enfeksiyonunun taranması önerilmektedir.
- Hepatosellüler karsinom için tarama.
- Üst batin ultrasonografisi (Lok 2007, Lindh 2008).
- İnvasiv olmayan testleri kullanarak (örneğin transient elastografi (FIBROSCAN), serum fibrozis paneli) veya karaciğer biyopsisi kullanılarak fibrozis taraması; karaciğer fibrozisinin non-invasiv değerlendirmeleri, özellikle karaciğer sertliği ölçümleri karaciğer biyopsileri yerine giderek daha çok kullanılmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer sertliği, fibrozis kadar inflamasyondan da etkilenebilir ve bu nedenle, karaciğer sertliği ölçümleri, yüksek ALT'li hastalarda karaciğer fibrozunu aşırı tahmin edebilir (Wong 2008). Buna ek olarak, noninvasiv değerlendirmeler karaciğer hastalığının aktivitesini değerlendirmez. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi, tedavi kriterlerini karşılamayan, ancak fibrozis ve inflamasyon gelişimi için risk faktörlerine sahip hastalar için makul olabilir, çünkü histolojik olarak aktif olan veya ileri karaciğer hastalığı olan hastalar tedaviden fayda görebilirler. Bazı araştırmacılar 40 yaşından büyük veya ailesinde HSK öyküsü olan ve ALT düzeyleri hafif yükselmiş (yüksek ancak $< 2 \times$ Normalin üst sınırı [NÜS]) ya da normal ALT düzeylerine sahip ancak HBeAg negatif hastalar için HBV DNA >2000 IU/mL (10^4 kopya/mL) veya HBeAg pozitif hastalar için HBV DNA $>20,000$ IU/mL ($>10^5$ kopya/mL) olan hastalar için biyopsi yapılması gerektiğini düşünmektedirler. Aktif viral replikasyonlu hastalarda serum ALT düzeyinin normal olması, hafif veya normal histolojik bulguları tek başına öngörememektedir (Lai 2007, Kumar 2008).

2.1.10. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin asıl amacı hastalığın ilerlemesini, HSK gelişimini önleyerek hayatta kalmayı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek hedefleri, anneden bebeğe bulaşmayı ve hepatit B'nin yeniden aktivasyonunu önlemek, HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguları önlemek ve tedavi etmektir.

Bu tedavi hedeflerine ulaşma olasılığı, enfeksiyonun doğal seyri sırasında tedavinin zamanlamasına bağlı olmakla birlikte, hastalığın evresi ve hastanın tedaviye başladığı yaşa da bağlıdır. Fibrozis ve siroz regresyonunu sağlamak, gelişmiş fibrozis veya siroz bulunan hastalarda tedavinin bir başka hedefi olarak görülebilir, ancak etkileri klinik sonuçlarda tam olarak aydınlatılamamıştır.

HBV kaynaklı HSK'li hastalarda, nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisinin hedefleri öncelikle HBV kaynaklı karaciğer hastalığının stabilizasyonunu sağlamak ve hastalığın ilerlemesini önlemek için HBV replikasyonunu baskılamak; ikinci olarak potansiyel küratif HSK tedavilerinin ardından HSK rekürrensi riskini azaltmaktır. HBV ile indüklenen karaciğer hastalığının stabilize edilmesi, HSK tedavilerinin güvenli ve etkili uygulamaları için bir ön şart olarak da kabul edilebilir.

Akut hepatit B hastalarında, ana tedavi amacı akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemektir. Hastalığa bağlı semptomların süresini kısaltarak ve aynı zamanda hastalığın kronikleşme riskini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmek, tedavi hedefleri arasında sayılabilir.

Özetle Hepatit B tedavisinde amaç;

- Biyokimyasal düzelme
- HBV DNA supresyonu
- HBsAg kaybı
- ccc DNA kaybı
- Histolojide düzelme
- Dolayısı ile komplikasyonların önlenmesidir (EASL 2017).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hangi hastaların hemen tedavi alması, kimlerin bekleyebileceği ve kimlerin izlenip tedavi endikasyonu doğduğunda tedavi alması gerektiği konusu büyük önem taşımaktadır. VHSD 2017 kılavuzuna göre, kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken hastalar:

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
 - Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
 - Dekompanse siroz
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan veya HSK riski olan vakalar
 - Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA

- İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg pozitif ve/veya immünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması halinde anti-HBc IgG pozitif olan hastalar
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar
- İlerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar (VHSD 2017).

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar:

- İmmün aktif fazda olup ileri fibrozis ya da sirozu olmayan vakalar
- HBV DNA >20,000 IU/mL ve ALT >2xNÜS olan hastalarda fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir (EASL 2017).

Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken hastalar:

1. İmmüntoleran hastalar (HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu)
 - HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı olmayan, ailede HSK ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir.
 - HBeAg pozitif, 30 yaşın üzerinde, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, ailede HSK ya da siroz öyküsü olan veya ekstrahepatik tutulumu olan hastalara karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan testlerle değerlendirmeden bağımsız olarak tedavi düşünülebilir (EASL 2017).
2. İnaktif HBV taşıyıcıları; serum ALT'si normal kişiler ilk yıl üç ayda bir, sonraki yıllarda 6-12 ay arayla; serum HBV DNA düzeyi düşük ya da negatif olanlar 6-12 ay arayla izlenmelidir.
3. İzole anti-HBc IgG pozitiliği olan hastalar; HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. HIV ve HCV koenfeksiyonu olanlarda, immünsüpresif durumlarda, gebelikte ve intravenöz ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu durumlar olmaksızın da rastlanabilen bir serolojik profildir. Anti-HBs negatif olan hastalarda bir doz aşı yapıldıktan sonra anti-HBs oluşmuyorsa HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA pozitif ise diğer HBV hastalarında olduğu gibi tanı, izlem ve tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.
4. Gizli (okült) HBV enfeksiyonu; HBsAg negatifleşmiş ancak HBV DNA düşük düzeylerde (<200 IU/mL) olan hastalardır. Bu hastaların önemli bir kısmında anti-HBc IgG pozitifdir. Ancak anti-HBc IgG de dahil tüm serolojik testlerin negatif kaldığı hastalar da vardır. Bu hastalarda gizli HBV enfeksiyonu, kemoterapi ve immünsüpresif tedavi ile reaktif olabilir. Ayrıca kan transfüzyonu ile virüsü bulaştırabilirler. Tanı ideal olarak karaciğer dokusunda HBV DNA'nın PCR ile

saptanması ile koyulsa da bu yöntem nadiren başvurulur. Kanda HBV DNA PCR kullanılabilecek tanı yöntemidir. Okült HBV enfeksiyonu olan hastalar takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir (VHSD 2017).

2.1.10.1. Tedavi Endikasyonları

Tedavi endikasyonları, HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonunda aynıdır ve üç kritere dayanmaktadır; serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi, karaciğer hastalığının şiddeti.

Siroz olmayan hastalarda tedavi; HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir:

- ALT normalin üstünde olan hastalar,
- ALT sürekli normal olan hastalardan;
 - a. 30 yaş veya üzerinde olanlar
 - b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusunu uyandıracak belirtileri olan hastalar
- Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya Fibrozu ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir. Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya biyopsi yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir (Tsochatzis 2011, EASL 2017).

Siroz olan hastalarda tedavi; kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif veya negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan fibrozis ölçüm yöntemleri ile koyulabilir. Dekompansé siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBeAg pozitif veya negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar, ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez (VHSD 2017).

2.1.10.2. Tedavi Sonrasında Beklenen Sonlanım Noktaları

Mevcut ilaçların cccDNA'yı ortadan kaldıramaması nedeni ile HBV'nin tamamen hepatositlerden eradike edilmesi günümüz tedavileri ile mümkün değildir. Ayrıca HBV genomu, konak genomuna integre olarak onkogenezi başlatır ve HSK gelişmesine neden olur. Bu nedenle, kronik HBV enfeksiyonu tedavisindeki temel hedef hastalığın siroza, dekompanse siroza ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HSK gelişimini ve

karaciğer hastalığından ölümü engellemektir. Bu amaca ulaşılabilmesi için HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir (Feld 2009). Yanı sıra, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, iş gücü kaybından doğan ekonomik zararların önlenmesi amaçlanır. Bu amaçlara ulaşılması için de uygun hastaya, uygun zamanda, uygun tedavinin verilmesinin gerekli olduğu aşıkardır.

Tedavi başarısının kriterleri; kalıcı virolojik yanıt, biyokimyasal düzelme, histolojik düzelmenin sağlanması ve komplikasyonların önlenmesidir. İdeal sonlanım noktası, HBeAg pozitif veya negatif hastalarda HBsAg kaybı ve/veya anti-HBs serokonversiyonudur. Ulaşılabilir sonlanım noktası, HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıtın oluşması; HBeAg pozitif hastalarda ise kalıcı anti-HBe serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri) kabul edilebilir sonlanım noktasıdır (VHSD 2017).

2.1.10.3. KHB Tedavisinde Kullanılan Antiviral Ajanlar

Kronik HBV için tedavi stratejileri tipik olarak pegile interferon (PEG-IFN alfa-2a ve alfa-2b) veya nükleoz(t)id analoglarını içerir (lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid) (Lok 2016). Buna ek olarak, HBV tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir.

2.1.10.3.1. İnterferon

İnterferon alfa 1992'de lisans almıştır. İnterferonun başlıca rolü, uzun süreli tedavi kullanmak istemeyen kompanse karaciğer hastalığı olan genç hastaların tedavisindedir. Nükleoz(t)id analoglarından farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar hem doğrudan antiviral etkili, hem antiproliferatif aktiviteli, hem de immünmodülatör etkili ilaçlardır. İnterferon enfekte hepatosit yüzeyinde HLA klas I antijen ekspresyonunu artırır ve CD8+ CTL aktivitesini zenginleştirir. Bu etkiler HBV cccDNA'nın miktarını azaltmada önemli olabilir ve interferon tedavisi alan hastaların %5-8'inde görülen HBsAg kaybını açıklayabilir. İnterferon tedavisinin en önemli dezavantajı yan etkiler ve HBV DNA'nın düşük düzeyde süpresyonudur. İnterferon tedavisi sırasında serum ALT alevlenmeleri olabilir, bu alevlenmeler virolojik cevapla ilişkilendirilebilir. ALT alevlenmeleri yüksek viremili hastalarda kalıcı virolojik cevabın habercisi olarak değerlendirilebilir (Nair 2001).

PEG-IFN'ler konvansiyonel interferonlardan daha güçlüdür. Pegile interferon alfa-2a 180 mcg, PEG-IFN alfa-2b 1 mcg/kg dozunda haftada tek doz olarak subkutanöz enjeksiyon ile uygulanır. Genellikle tercih edilen formülasyon pegile interferon alfa-2a'dır ve HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV için 48 hafta boyunca haftalık 180 mcg olarak uygulanmalıdır (Liaw 2005).

HBeAg pozitif hastalarda, HBV genotip A'nın (ve daha az genotip B) yanı sıra düşük HBV DNA ve yüksek ALT seviyeleri, interferon tedavisine yanıtın öngördürücüsüdür. Yapılan çalışmalar HBeAg pozitif hastalarda genotip A'da tedavi cevabının çok yüksek, genotip D'de en düşük olduğunu göstermektedir. HBeAg negatif hastalarda HBV genotipleri ile kalıcı virolojik cevap arasındaki ilişki çok açık olmamakla birlikte genotip C'de kalıcı biyokimyasal ve virolojik cevap (%50) genotip D'ye göre (%21) daha yüksek bulunmuştur (Buster 2008, Erhardt 2008). Türkiye'de genotip D dominant genotip olup interferon tedavisine düşük cevap oranları bu nedenledir (VHSD 2011).

PEG-IFN tedavisi başlanan hastaların tam kan sayımı ile serum ALT düzeyleri aylık, serum TSH düzeyi ise üç ay arayla izlenmelidir (Köse 2013).

Nükleoz(t)id analoglarına kıyasla interferonun avantajları; sonlu tedavi süresi, dirençli varyantların seçilmesinin olmaması ve daha dayanıklı bir cevap olmasıdır. Öte yandan, birçok hastada interferonun yan etkileri rahatsızlık verici ve (daha seyrek olarak) ciddi olabilir. Dahası, gebe kadınlarda ve dekompanse hastalık veya kompanse siroz ve portal hipertansiyon hastalarında interferon kullanılmamalıdır.

Genotip D'de PEG-IFN yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük olduğu akılda tutularak seçilmiş vakalarda tedavide kullanılabilir. HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA < 2x10⁶ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT > 2xNÜS) hastalarda PEG-IFN'lerin etkisi daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA > 10⁹ IU/ml olan hastalara PEG-IFN'ler verilmemelidir (Janssen 2005).

En sık görülen yan etkileri; grip benzeri belirtiler, halsizlik, baş ağrısı, ateş, miyalji, uykusuzluk, alopesi, anoreksi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyondur. Miyelosüpresif etkisi olmakla birlikte, tedavi başlangıcından daha düşük hücre sayısı olanlar ve sirozu olanlar haricinde anlamlı nötropeni (<1000/mm³) veya trombositopeniye (<50,000/mm³) neden olmaz. Ayrıca otoimmün hastalık alevlenmeleri, konsantrasyon kaybı, libido

azalması, tiroid disfonksiyonu, depresyon, iritabilite, anksiyete ve intihar eğiliminde artış gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Köksal 2018).

Tablo 2.2. PEG-IFN ve Nükleoz(t)id analoglarının avantaj ve dezavantajları

	PEG-IFN	Nükleoz(t)id analogu
Avantajları	<ul style="list-style-type: none">▪ Süresi belirli▪ Anti-HBe ve Anti-HBs oluşumu yüksek▪ Direnç yok	<ul style="list-style-type: none">▪ Yüksek antiviral etkinlik▪ İyi tolerans▪ Oral
Dezavantajları	<ul style="list-style-type: none">▪ Subkutan enjeksiyon▪ Yan etkileri fazla▪ Düşük antiviral etkinlik▪ Dekompanse sirozda kontrendike	<ul style="list-style-type: none">▪ Süresi belli değil▪ Direnç riski▪ Çok uzun dönem güvenilirliği bilinmiyor

2.1.10.3.2. Nükleozid ve Nükleotid Analogları

Nükleozid ve nükleotid analogları HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedir. Bu ilaçlar viral revers transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. İmmün sistem üzerine etkileri yoktur ve sadece virüsün çoğalmasını baskılar. Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Yüksek HBV DNA düzeyleri olan hastalarda, nükleoz(t)id analogları başladıktan sonra HBV DNA'nın saptanamayacak düzeylere inmesi zaman alır. Nükleoz(t)id analoglarının cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle nükleoz(t)id analogları ile bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir (Köksal 2018).

Kullanılabilen nükleoz(t)id analogları şunları içerir:

2.1.10.3.2.1. Lamivudin

1998'de hepatit B tedavisi için ilk onay alan nükleozid analogudur. Sitozin nükleozid analogudur. Lamivudinin temel avantajları diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyetli olması ve emniyetini teyit eden uzun yıllara dayanan deneyimleridir. Bununla birlikte, entekavir ve tenofovir gibi yeni tedavilere kıyasla daha yüksek direnç oranlarının varlığı

nedeniyle lamivudinin kronik HBV'li hastaların tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alması uzun ömürlü olmamıştır. Direnç oranı 5 yılda %65-70'e ulaşabilmektedir. Ancak gebeler gibi özel gruplarda hala ilk seçenekler arasındadır (Köksal 2018).

Eşlik eden HIV enfeksiyonu olmayan, normal renal fonksiyonu olan yetişkinler için önerilen lamivudin dozu günde 100 mg'dir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olanlarda doz ayarlaması gereklidir. HIV'li hastalar için, yüksek doz lamivudin (300 mg/gün), HIV'de antiretroviral rejimin bir parçası olarak kullanılır.

Direnç sorunu dışında lamivudin kullanımı genellikle iyi tolere edilir ve yan etki sorunu ilacın kesilmesini gerektirecek boyuta ulaşmaz. Yan etki olarak, ishal, baş ağrısı, halsizlik, öksürük, iştahsızlık, üşüme, titreme, depresyon, uykusuzluk, laktik asidoz, hepatik steatoz, pankreatit ve ileri derece hepatik alevlenmeye yol açabilir (Aoki 2010).

Lamivudinin gebelik kategorisi C'dir. Ancak lamivudin alan gebelerde yan etki görülme oranlarında artış veya konjenital malformasyon gelişme oranlarında lamivudin kullanmayanlara göre farklılık bildirilmemiştir (Shi 2013).

2.1.10.3.2.2. Adefovir

Adefovir dipivoksil, adenozin monofosfatın asiklik fosfonat nükleotid analogudur. KHB tedavisinde 2002 yılında kullanım onayı almıştır. Yavaş etkili bir ilaç olup etkinlik için tedavinin ikinci yılında değerlendirme yapmak gerekir. Tedavinin beşinci yılında hastaların %20-29'unda direnç geliştiği gösterilmiştir (Marcellin 2008). Adefovir dirençli mutantların lamivudin duyarlılığı devam eder (Fung 2006).

Adefovir, KHB tedavisinde ilk seçenekler arasından çıkarılmıştır. Elli iki haftalık tedavi sonunda elde edilen HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu lamivudinden daha düşük bulunmuştur. Adefovirin en önemli rolü, tercihen diğer ajanlarla kombinasyon halinde lamivudine dirençli HBV hastalarının tedavisindedir. Bununla birlikte, bu durumda tenofovir monoterapi olarak kullanıldığında daha etkilidir. Kullanıldığında, adefovir oral yoldan verilir ve dozu 10 mg/gün'dür. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda doz aralığının ayarlanması gerekir.

Onaylanan dozda virüs supresyonu yavaştır ve hastaların %25'ine varan oranda viral baskılanma az olur veya hiç olmaz. Adefovir direnci bir yıllık tedaviden sonra tespit

edilmemiştir, ancak beş yıllık tedaviden sonra % 29 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (Yılmaz 2013).

Yan etkileri; laktik asidoz, hepatomegali, nefrotoksisite (Köksal 2018) ; daha nadir görülen yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, halsizlik, ishal, ateş, öksürük, bulantı, kusma, kas ağrıları, dispepsi yer almaktadır. Adefovire bağlı nefrotoksik yan etkiler ilaç dozuna bağımlı olarak artış gösterir günlük 10 mg adefovir kullanımı nefrotoksik etkiler için güvenilir bir doz aralığıdır. Doz günlük 30 mg'a çıkarıldığında altı aylık sürede kreatinin düzeyleri yaklaşık 0.2 mg/dL düzeyinde bir azalma gösterir (Öncül 2018).

2.1.10.3.2.3. Telbivudin

Timidinin 1-nükleozid analogu olup kontrollü çalışmalarda lamivudinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Köksal 2018). Ancak tedaviden bir yıl sonra HBeAg pozitif hastaların %5'inde, HBeAg negatif hastaların %2'sinde; iki yıl sonra ise sırası ile %25 ve %11'inde genotipik direnç gelişmiştir. Telbivudin direnci ya tek başına M204I mutasyonu veya L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç lamivudini de etkilediğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudin kullanılamaz (Liaw 2009).

Telbivudinin lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında daha güçlü antiviral etkisi olduğu görülmektedir. Buna ek olarak, telbivudinin tanımlanamayan bir mekanizmaya bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında hafif düzelme sağladığı bildirilmiştir (Yapalı 2014). Tavsiye edilen doz günde bir kez 600 mg'dır.

Yan etkileri; laktik asidoz, hepatomegali, miyopati, periferik nöropati, kreatinin fosfokinaz (CPK) artışıdır (Köksal 2018).

2.1.10.3.2.4. Entekavir

Entekavir 2005 yılında FDA onayı almıştır. Deoksiganin nükleozid analogu olup HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eder. İlaç HBV DNA 'nın ilk ve ikinci ipliklerinin sentezini ve HBV DNA polimerazı inhibe ederek HBV replikasyonunu bloke eder. Entekavirin temel avantajları, nükleozid naiv olan hastalarda güçlü antiviral etkinlik ve düşük ilaç direncidir (5 yıllık tedavi sonunda yaklaşık %1). Bununla birlikte, lamivudin dirençli HBV'li hastalar için entekavir kullanılmamalıdır, çünkü lamivudin direnci olan

hastalarda 5 yıllık tedaviden sonra entekavir direnci %50'ye kadar çıkmaktadır (Tenney 2009). Uzun süreli entekavir tedavisi karaciğer histolojisinde iyileşme sağlar.

16 yaşından büyük nükleozid naiv hastalar için önerilen doz günde bir kez 0.5 mg'dir. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda günlük doz 1 mg'a yükseltilmelidir. Geçmişte lamivudin ile tedavi edilen hastalar için kullanılıyorsa doz günde 1 mg'a yükseltilmelidir; bununla birlikte, bu tür hastalar için tenofovir tercih edilmelidir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar için doz ayarlanmalıdır (Köksal 2018).

Genelde ilaca bağlı yan etkiler hafiftir; baş ağrısı, ishal, artralji, insomnia, halsizlik, hepatomegali, gastrointestinal yakınmalar ve sirozlu hastalarda laktik asidoz görülebilir (Köksal 2018).

2.1.10.3.2.5. Tenofovir

Tenofovirin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olarak iki formu vardır. HIV revers transkriptazın ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. Kimyasal olarak adefovir dipivoksile benzer ancak adefovirden daha potenttir (Köksal 2013). Tenofovir, tedavi edilmemiş naiv hastalarda ve diğer nükleozid analoglarına (örn. lamivudin) önceden maruz kalmış veya ilaç direnci geliştirenlerde birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Tenofovir alan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, sekiz yıla kadar tedavi edilenler arasında bile tenofovir direnci için mutasyon tespit edilmemiştir.

TDF'nin yan etkileri olarak, laktik asidoz, hepatomegali, böbrek yetmezliği, Fanconi sendromu, osteomalazi, kemik mineral yoğunluğunda azalma; daha az sıklıkta hipofosfatemi, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma, CPK artışı, alerjik reaksiyonlar, uykusuzluk, dispepsi görülmektedir. TDF kullanmakta olan hastalarda, serum kreatinin düzeylerinde artış, serum fosfat düzeylerinde azalma ve idrar analizinde protein kaybı önemli bir nefrotoksisite göstergesi olabilir. Ayrıca kemik dansite ölçümü yapılarak kemik yoğunluğunda azalma saptanan hastalarda C ve D vitamin desteği uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır (Öncül 2018).

TAF diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde HIV enfeksiyonunun tedavisi için onay almış tenofovirin yeni bir alanin ester ön ilacıdır. TDF'nin aksine TAF, plazmada artmış stabiliteye sahiptir ve hücre içinde metabolize edilir. Bu nedenle TDF'den daha düşük dozda kullanılır ve böylece toksisitesi azalır. 25 mg/gün dozunda oral olarak

kullanılır (Köksal 2018). Başlangıçta tenofovir disoproksil fumarat başlanan genellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörü olanlarda TAF'a geçilmesi önerilmektedir. TAF ile TDF karşılaştırıldığında, TDF ile daha fazla deneyim olmasına rağmen, TAF eşit derecede etkili gibi görünmektedir ve daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir (Buti 2016, Chan 2016, FDA 2016). TAF, Türkiye'de henüz ruhsatlandırılmamıştır (Köksal 2018).

Tablo 2.3. Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg-haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg- haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir disoproksil	245 mg/gün	*
Tenofovir alafenamid	25 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*Oral antiviraller HBsAg negatifliği doğrulanınca kesilmelidir. HBeAg pozitif nonsirotik olgularda, anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir.

2.1.10.4. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Yaklaşımı

KHB, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gibi yüksek morbidite ve mortaliteli komplikasyonlar ile sonlanabileceğinden, KHB tedavisi maliyet etkindir.

Güçlü viral supresyon komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Artık lamivudin, telbivudin veya adefovir gibi direnç gelişimi yüksek ilaçlar hiçbir kılavuzda önerilmemektedir. Entekavir veya tenofovir gibi güçlü antiviral etkili ajanlar tercih edilmelidir (VHSD 2017).

2.1.10.4.1. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

HBsAg pozitifliği ve HBV DNA ≥ 2000 IU/ml saptananlardan karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 ve/veya fibrozis ≥ 2 olan hastalar veya invaziv olmayan fibrozis yöntemleriyle önemli fibrozu olan (transient elastografi ile $\geq F2$ olan) hastalara pegile interferon veya oral antiviral ilaçlar ile tedavi başlanmalıdır.

EASL 2017 Kılavuzu; HBV DNA>20,000 IU/ml ve ALT >2xNÜS olan hastalara fibrozis derecesine bakılmaksızın tedavi başlanmasını önermektedir. Ayrıca HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlu (yüksek HBV DNA, normal ALT) ve >30 yaş olan hastaların histolojik durumdan bağımsız tedavi edilebileceğini bildirmektedir. Ayrıca HBeAg pozitif veya HBeAg negatif KHB olup ailede HSK veya siroz öyküsü olanlar ile ekstrahepatik bulgusu olanlar da tedavi kriterlerini karşılamasalar bile tedavi edilebilirler (EASL 2017).

2.1.10.4.2. Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Kompanse Sirozda; HBsAg ve HBV DNA pozitifliği saptanan kompanse evredeki karaciğer sirozlu hastalar güçlü etkili ve direnç bariyeri yüksek oral antiviral ilaçlardan biri (entekavir veya tenofovir) ile tedavi edilmelidir. Kompanse siroz tanısı için, invaziv olmayan testler (elastografi ve biyokimyasal göstergelere dayalı testler) kullanılabilir. Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır (EASL 2017). Lamivudin ve telbivudin yüksek direnç potansiyelinden dolayı ilk tercih olmamalıdır (Lok 2007).

Dekompanse Sirozda; Dekompanse sirozda (asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık; total bilirubin \geq 3 mg) tedavi için saptanabilir HBV DNA varlığı yeterlidir. Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir (Tsochatzis 2011, EASL 2017). PEG-IFN'ler kontrendikedir (Villeneuve 2000, Schiff 2003, Liaw 2004).

Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) 2017'ye göre; biyopsi kontrendikasyonu olanlar, sirozlular ve immünsüprese hastalar dışındaki hastalarda tedavi kararı için karaciğer biyopsisi yapılması şartı mevcuttur (SUT 2017).

2.1.10.5. Tedavi Seçimi

Mevcut ilaçlar, PEG-IFN ve oral antivirallerdir (lamivudin, telbivudin, adefovir, TDF, entekavir, TAF).

Naiv hastalarda PEG-IFN ve nükleoz(t)id analogu arasındaki seçim hastanın özellikleri ve kişisel tercihi de dikkate alınarak yapılmalıdır.

NA olarak öncelikle entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Halen diğer NA ile tedavi almakta olan hastalardan HBV DNA negatifliği devam edenlerde kullanılan ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon oluşmadıkça tedaviye aynı şekilde devam edilebilir.

Ancak diğer NA'larını almakta olan sirotik hastalarda tenofovire geçiş yapılmalıdır. TAF onaylanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamıştır (VHSD 2017).

EASL 2017 Kılavuzu'na göre özellikle tenofovir başlanmış böbrek hastalığı olan hastalar yakın takip edilmelidir (GFR, kalsiyum, fosfor, kreatinin ile). Böbrek yetersizliğinde progresyon ve kemik metabolizmasında bozukluk olan hastalarda tenofovirin, entekavir ile değiştirilmesi önerisi yer almaktadır. Ayrıca aşağıda belirtilen hasta gruplarında önceki lamivudin deneyimi göz önünde bulundurularak entekavirin tercih edilmesi önerilir;

Tablo 2.4. TDF yerine ETV veya TAF seçme endikasyonları (EASL 2017)

1.	> 60 yaş
2.	Kemik Hastalığı Kronik steroid kullanımı veya kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyen diğer ilaç kullanımı Frajilite kırıkları öyküsü Osteoporoz
3.	Renal bozukluk* eGFR <60 mL/dak/1,73 m ² Albüminüri >30mg/24 saat veya dipstick ile orta dereceli proteinüri Düşük fosfat düzeyi (<2,5 mg/dL) Hemodiyaliz

* eGFR <50 mL/dak ise ETV dozu ayarlanmalıdır; tahmini kreatinin klirensi (CrCl) \geq 15 mL/dak olan veya CrCl <15 mL/dak olan ve hemodiyalize giren yetişkinlerde veya adolesanlarda (en az 12 yaş ve en az 35 kg vücut ağırlığı) TAF için doz ayarlaması yapılması gerekmez.

2.1.10.6. Tedavi Süresi

Nükleoz(t)id analogları ile tedavide sirozlu hastalarda (kompanse veya dekompanse) oral antiviral tedaviye koşulsuz ve süresiz olarak devam edilmelidir.

Sirozu olmayan HBeAg (+) KHB'li hastalarda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA negatifliği elde edildikten sonra tedaviye en az 12 ay daha devam edildikten sonra, NA tedavisi kesilebilir; ancak tedaviye HBsAg kaybına kadar devam edilmesi daha güvenlidir. Siroz olmayan HBeAg (-) KHB'li hastalarda tedavi HBsAg negatifliği sağlanmadan kesilmemelidir. NA tedavisi sırasında uzun dönem (\geq 3 yıl) virolojik

baskılanma elde edilen seçilmiş non-sirotik HBeAg (-) hastalarda tedavinin kesilmesi, NA sonrasında yakından izlem garantisi olan koşullarda düşünülebilir (EASL 2017).

PEG-IFN için tedavi süresi en fazla bir yıldır. HBeAg negatif hastalarda tedavinin 12. haftasında HBV DNA ≥ 2 log düşüş ve HBsAg titresinde azalma olmayan hastalarda IFN tedavisinin kesilmesi ve NA'larına geçilmesi önerilir (Rijckborst 2012, EASL 2017).

2.1.10.7. Kronik Hepatit B'de Tedaviye Yanıt Kriterleri

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt ve histolojik yanıt (Lok 2007, EASL 2017).

Primer yanıtızsızlık: Nükleoz(t)id analogu ile tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.

Virolojik yanıt:

-NA tedavilerinde tespit sınırı en az 10 IU/ml olan yöntemlerle HBV DNA 'nın saptanamaz düzeye inmesi olarak tanımlanır.

-PEG-IFN'ye kalıcı yanıt: Tedavi sonrası en az 12 ay süreyle HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml devam etmesi olarak tanımlanır.

Kısmi virolojik yanıt: Nükleoz(t)id analogu tedavisi verilen olgularda tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Virolojik breakthrough (kırılma): HBV DNA'nın en düşük seviyesinden en az 10 kat daha fazla yükselmesi olarak tanımlanır ve virüsün kullanılan ilaca direncinin göstergesidir.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif kişilerde HBeAg negatifleşip anti-HBe pozitif olmasıdır. HBsAg için serolojik yanıt HBsAg serokonversiyonudur.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir. Tedavi sonrası kalıcı biyokimyasal yanıt demek için en az bir sene ve en az üçer ay arayla ALT'nin normal seyretmesi istenir. Virolojik yanıt elde edildiği halde biyokimyasal yanıt sağlanamıyorsa başta karaciğer yağlanması ve kullanılan ilaçlar olmak üzere başka sebepleri düşünmek gerekir.

Histolojik yanıt: Fibrosis skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıtıdır.

Kalıcı Yanıt: Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra devam eden yanıttır.

Antiviral direnç gelişmesine mani olmak için;

1. Gereksiz tedavilerden kaçınılmalı;
 - İmmun tolerans özelliği gösteren hastalara tedavi verilmemeli
 - İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi verilmemeli
 - HBeAg (+), ALT>5xNÜS hastalara spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali nedeniyle tedavi verilmemeli, en az 3-6 ay izlenmeli (Hiperbilirubinemi varsa dekompanseasyon ihtimaline karşı hemen tedavi başlanabilir)
2. Ardışık antiviral uygulamasından kaçınılmalı,
3. Hastaların tedavi uyumu artırılmalı,
4. Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli,
5. Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlanmalı,
6. Direnç için genetik bariyeri yüksek olan antiviral tedavi verilmelidir (Fung 2004, Fung 2006).

2.1.11. Korunma

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (Chang 1997, Beutels 2002). Hepatit B aşılması 1998 yılından beri ulusal aşılama programında yer almaktadır.
- Adölesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır (Mast 2006).
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır (Mahoney 1999).
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) Hepatit B immünglobülin (HBIG) uygulanmalıdır (Mast 2006).
- HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır (Mast 2006). Ancak izole anti-HBc pozitif bireylerde okült HBV enfeksiyonu olabileceği unutulmamalıdır.
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir.
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.

- Gebeler HBV enfeksiyonu açısından rutin taramalıdır (Mast 2006).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Bu tez çalışmasına Ocak 2005- Kasım 2017 tarihleri arasında NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde KHB tanısı ile takip edilen, daha önce KHB tedavisi almamış (naiv) ve 6 aydan daha uzun süredir antiviral tedavi alan, 18-80 yaş aralığında olan hastalar dahil edildi. Hastaların KHB tanısı; serolojik ve patolojik olarak konuldu. Hastaların cinsiyet, yaş, antiviral tedavi süresi, karaciğer biyopsisinde fibrozis ve HAİ sonuçları, uygulanan antiviral tedavi türü, tedavi öncesi AST, ALT, trombosit, INR, kreatinin, AFP, HBV DNA, HBsAg, HBeAg düzeyleri, tedavinin 3. 6. ve 12. aylarındaki ALT ve HBV DNA düzeyleri ve dosyalarındaki ilaç yan etkilerine dair takip bilgileri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- 6 aydan kısa süreli KHB tedavisi kullanımı
- Daha önceden KHB için tedavi almış olması
- Hamile olmak
- Altta yatan immün sistem bozukluğuna yol açan kronik bir hastalığın, malignitenin veya kollajen doku hastalığının olması
- HIV koenfeksiyonu
- İmmüsupresif veya steroid tedavisi alacağı için KHB'ye yönelik antiviral profilaksi başlanmış olan hastalar
- KHB dışında karaciğer hastalığına neden olacak hastalıkların bulunması (HCV veya HDV pozitifliğinin olması, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıklarının bulunması)
- Tanı anında HSK'nin eşlik ediyor olması
- Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar
- KHB tedavisini düzenli kullanmayan hastalar

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SAS University Edition 9.4 programı kullanıldı. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri, sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (Q1-Q3) değerleri verildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testinden faydalanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi, ANOVA, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testlerinden faydalanıldı. Tedavi gruplarında HBV DNA değişiminin karşılaştırılması için karma etki modeli kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya NEÜ Meram Tıp Fakóltesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.05.2018 tarih ve 2018/1341 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takiplerine düzenli olarak gelen, daha önce antiviral tedavi almamış (naiv), PEG-IFN ve nükleoz(t)id analogu tedavisi alan 572 KHB hastası dahil edildi.

4.1. Demografik Özellikler ve Tedavi Öncesi Laboratuvar Bulguları

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; 572 hastanın 323'ü erkek (%56,5), 249'u (%43,5) ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması $43,4 \pm 12,4$ yıl olarak tespit edildi.

Tenofovir grubu 153 (%26,8), telbivudin grubu 134 (%23,4), entekavir grubu 114 (%20), lamivudin grubu 92 (%16), adefovir grubu 26 (%4,5), PEG-IFN- α grubu 27 (%4,7), PEG-IFN- α +nükleoz(t)id analogu grubu 26 (%4,6) hastadan oluşmaktaydı.

Tenofovir grubundaki hastaların 94'ü (%61,5) erkek, 59'u (38,5) kadın; telbivudin grubundaki hastaların 73'ü (%54,5) erkek, 61'i (%45,5) kadın; entekavir grubundaki hastaların 62'si erkek (%54,4), 52'si (%45,6) kadın; lamivudin grubundaki hastaların 49'u erkek (%53,3), 43'ü (%46,7) kadın; adefovir grubundaki hastaların 13'ü erkek (%50), 13'ü (%50) kadın; PEG-IFN- α grubundaki hastaların 17'si (%63) erkek, 10'u (%37) kadın; PEG-IFN- α +NA grubundaki hastaların 15'i erkek (%57,7), 11'i kadın (%42,3) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması tenofovir, entekavir, telbivudin, lamivudin, adefovir, PEG-IFN- α , PEG-IFN- α +NA grubunda sırasıyla; $40,6 \pm 12,3$, $46,3 \pm 13$, $43,7 \pm 12$, $44,1 \pm 12$, $47 \pm 12,5$, $44,5 \pm 8,3$ ve $36,9 \pm 13,6$ yıl olarak saptandı.

Tedavi türlerine göre cinsiyet dağılımının benzer olduğu ($p=0,77$); fakat PEG-IFN+NA grubunda yaş ortalamasının diğerlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,0005$).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde median (IQR) tedavi süresi 26 (12-49) ay; tedavi alt gruplarına göre değerlendirildiğinde ise tenofovir grubunda 42 (32-50) iken, telbivudin grubunda 31 (24-44), entekavir grubunda 38 (20-88), lamivudin grubunda 35,5 (18-61,5), adefovir grubunda 13 (12-24), PEG-IFN- α grubunda 12 (12-12), PEG-IFN- α +NA grubunda 12 (8-12) ay olarak bulundu.

572 hastanın tamamının tedavi öncesi karaciğer biyopsi sonucu mevcuttu. Tüm hastaların başlangıç fibrozis skorları ortalaması $2,3\pm 0,82$ saptanırken, tenofovir grubunda $2,3\pm 0,91$, telbivudin grubunda $2,19\pm 0,67$, entekavir grubunda $2,44\pm 0,85$, lamivudin grubunda $2,42\pm 0,71$, adefovir grubunda $2,35\pm 1,09$, PEG-IFN- α grubunda $2,26\pm 0,76$, PEG-IFN- α +NA grubunda $2,27\pm 0,83$ saptandı. Tedavi türleri arasında fibrozis skoru ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$). HAİ ortalaması, tüm hastalar değerlendirildiğinde $8,21\pm 2,56$, tenofovir grubunda $8,44\pm 2,38$, telbivudin grubunda $7,55\pm 2,19$, entekavir grubunda $8,69\pm 2,81$, lamivudin grubunda $8,21\pm 2,67$, adefovir grubunda $7,92\pm 3,4$, PEG-IFN- α grubunda $8,9\pm 2,13$, PEG-IFN- α +NA grubunda $7,73\pm 2,7$ saptandı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların başlangıç ALT ve AST (U/L) değerleri median olarak sırası ile 39 (23,5-91) ve 31 (22-56), tenofovir grubunda 39 (25-91) ve 30 (22-49), telbivudin grubunda 26 (19-39) ve 25 (20-32), entekavir grubunda 74,5 (32-135) ve 51 (26-83), lamivudin grubunda 33 (24-51,5) ve 29 (23,5-40), adefovir grubunda 57 (24-101) ve 36,5 (25-70), PEG-IFN- α grubunda 98 (39-197) ve 62 (32-112), PEG-IFN- α +NA grubunda 121 (81-147) ve 67 (47-81) U/L olarak bulundu. Başlangıç ALT değeri telbivudin grubunda diğer tedavi türlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,0001$); diğer tedavi türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastane laboratuvarımızda AST için normal aralık 5-34 U/L, ALT için 0-55 U/L olarak belirlenmiştir. Buna göre, ALT düzeyi normalin üstünde olan hasta sayısı tenofovirde 61, telbivudinde 19, entekavirde 67, lamivudinde 22, adefovirde 13, PEG-IFN- α 'da 19, PEG-IFN- α +NA'da 23 olarak bulundu.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların başlangıç trombosit değerleri ortalaması $226,460\pm 63,840/\text{mm}^3$, tenofovir grubunda $224,300\pm 55,300/\text{mm}^3$, telbivudin grubunda $240,000\pm 62,000/\text{mm}^3$, entekavir grubunda $216,600\pm 71,200/\text{mm}^3$, lamivudin grubunda $232,800\pm 64,000/\text{mm}^3$, adefovir grubunda $215,000\pm 65,400/\text{mm}^3$, PEG-IFN- α grubunda $213,200\pm 63,200/\text{mm}^3$, PEG-IFN- α +NA grubunda $211,500\pm 73,500/\text{mm}^3$ olarak bulundu.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların başlangıç INR değerleri ortalaması $1,02\pm 0,1$; tenofovir grubunda $1,01\pm 0,1$, telbivudin grubunda $1\pm 0,07$, entekavir grubunda $1\pm 0,1$, lamivudin grubunda $1,03\pm 0,1$, adefovir grubunda $0,97\pm 0,1$, PEG-IFN- α grubunda $0,99\pm 0,1$, PEG-IFN- α +NA grubunda $1\pm 0,09$ olarak bulundu. Tüm hastaların başlangıç INR değeri normal kabul edilen 1,0-1,5 aralığında bulundu.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların başlangıç AFP (IU/mL) değerleri median 2,2 (1,6-3,5); tenofovir grubunda 2 (1,4-3,2), telbivudin grubunda 2,5 (1,7-3,8), entekavir grubunda 2,2 (1,5-3,8), lamivudin grubunda 2,05 (1,5-2,95), adefovir grubunda 2,8 (2-3,9), PEG-IFN- α grubunda 2,1 (1,7-3,3), PEG-IFN- α +NA grubunda 1,95 (1,6-2,6) olarak bulundu. Laboratuvarımızda AFP normal sınırı 0,5-5,5 IU/ml olarak belirlenmiştir. AFP>5,5 olan hasta sayısı tenofovirde 13, telbivudinde 16, entekavirde 15, lamivudinde 4, adefovirde 3, PEG-IFN- α 'da 1, PEG-IFN- α +NA'da 3 olarak bulundu.

Yaş, cinsiyet oranı, fibrozis skoru, HAİ skoru, başlangıç trombosit, INR, AFP değerleri açısından tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların başlangıç HBV DNA (kopya/ml) ortalaması $71,573,590 \pm 221,752,936$ iken, tenofovir grubunda $145,928,149 \pm 320,491,080$, telbivudin grubunda $1,173,361 \pm 6,685,019$, entekavir grubunda $145,375,514 \pm 283,460,020$, lamivudin grubunda $1,150,255 \pm 3,071,593$, adefovir grubunda $19,527,953 \pm 83,832,201$, PEG-IFN- α grubunda $27,327,508 \pm 122,111,312$, PEG-IFN- α +NA grubunda $20,448,269 \pm 38,892,748$ saptandı. Telbivudin ve lamivudin grubunda, başlangıç HBV DNA düzeyi ortalaması ve log₁₀ HBV DNA ortalama düzeyi diğer tedavi gruplarına kıyasla istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,0001$). Hastaların demografik özellikleri ve başlangıç verileri tablo 4.1. de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.. Hastaların demografik ve başlangıç verileri

	Tenofovir (n=153)	Telbivudin (n=134)	Entekavir (n=114)	Lamivudin (n=92)	Adefovir (n=26)	PEGIFN- α (n=27)	PEG-IFN- α +NA (n=26)
Yaş (yıl) Ort\pmSS	40,6 \pm 12,3	43,7 \pm 12	46,3 \pm 13	44,1 \pm 12	47 \pm 12,5	44,5 \pm 8,3	36,9 \pm 13,6
Cinsiyet (K/E) (n)	59/94	61/73	52/62	43/49	13/13	10/17	11/15
Tedavi süresi (ay) median(IQR)	42 (32-50)	31 (24-44)	38 (20-88)	35,5 (18-61,5)	13 (12-24)	12 (12-12)	12 (8-12)
ALT (U/L) median (IQR)	39 (25-91)	26 (19-39)	74,5 (32-135)	33 (24-51,5)	57 (24-101)	98 (39-197)	121 (81-147)
AST (U/L) median (IQR)	30 (22-49)	25 (20-32)	51 (26-83)	29 (23,5-40)	36,5 (25-70)	62 (32-112)	67 (47-81)
HBeAg (+) n (%)	28 (%18,7)	4 (%3)	24 (%21)	1 (%1)	4 (%15,3)	4 (%14,8)	5 (%20)
HBV DNA (kopya/mL) Ort\pmSS	145928149 \pm 320491080	1173361 \pm 6685019	145375514 \pm 283460020	1150255 \pm 3071593	19527953 \pm 83832201	27327508 \pm 12211312	20448269 \pm 38892748
HAİ Ort\pmSS	8,44 \pm 2,38	7,55 \pm 2,19	8,69 \pm 2,81	8,21 \pm 2,67	7,92 \pm 3,4	8,9 \pm 2,13	7,73 \pm 2,7
Fibrozis Ort\pmSS	2,3 \pm 0,91	2,19 \pm 0,67	2,44 \pm 0,85	2,42 \pm 0,71	2,35 \pm 1,09	2,26 \pm 0,76	2,27 \pm 0,83
Trombosit (bin/mm³) Ort\pmSS	224,3 \pm 5,3	240 \pm 62	216,6 \pm 71,2	232,8 \pm 64	215 \pm 65,4	213,2 \pm 63,2	211,5 \pm 73,5
INR Ort\pmSS	1,01 \pm 0,1	1 \pm 0,07	1 \pm 0,1	1,03 \pm 0,1	0,97 \pm 0,1	0,99 \pm 0,1	1 \pm 0,09
AFP (IU/mL) median (IQR)	2 (1,4-3,2)	2,5 (1,7-3,8)	2,2 (1,5-3,8)	2,05 (1,5-2,95)	2,8 (2-3,9)	2,1 (1,7-3,3)	1,95 (1,6-2,6)

IQR: inter quartile range, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.2. Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi HBeAg Pozitifliğine Göre Karşılaştırılması

HBeAg durumuna bakılmış olan 568 hastanın 70'i (%12,3) HBeAg (+), 498'i (%87,7) HBeAg (-) idi. HBeAg durumuna bakılmış olan tenofovir grubundaki hastaların 28'i (%18,7), telbivudin grubundaki hastaların 4'ü (%3), entekavir grubundaki hastaların 24'ü (%21), lamivudin grubundaki hastaların 1'i (%1), adefovir grubundaki hastaların 4'ü

(%15,3), PEG-IFN- α grubundaki hastaların 4'ü (%14,8), PEG-IFN- α +NA grubundaki hastaların 5'i (%20) HBeAg (+) hastalardan oluşmaktaydı. Tedavi türlerine göre HBeAg pozitif ve negatif hastaların dağılımı tablo 4.2. de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tedavi türlerine göre HBeAg pozitif ve negatif hastaların dağılımı

Tedavi türü	HBeAg (+) (n=70) (%12,3)	HBeAg (-) (n=498) (%87,7)
Tenofovir	28 (18,7)	121 (81,3)
Entekavir	24 (21)	90 (79)
Telbivudin	4 (3)	130 (97)
Lamivudin	1 (1)	91 (99)
Adefovir	4 (15,3)	22 (84,7)
PEG-IFN-α	4 (14,8)	23 (85,2)
PEG-IFN-α+NA	5 (20)	21 (80)

HBeAg (+) olan grupta tedavi öncesi HBV DNA ortalamasının ($341,286,454 \pm 413,112,230$ kopya/ml) HBeAg (-) olan hastalardan ($32,249,439 \pm 138,858,069$ kopya/ml) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0,0001$). HBeAg (+) olan grupta başlangıç median ALT düzeyi de HBeAg (-) olan gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,0008$). HBeAg (+) olan hastaların başlangıç HBsAg değeri ortalaması 1834 ± 952 , HBeAg (-) hastalarda ise 3290 ± 1434 olarak tespit edildi ve bu iki grup başlangıç HBsAg kantitatif düzeylerine göre kıyaslandığında HBeAg (-) olan hastalarda HBsAg'nin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,0001$).

Tablo 4.3. HBeAg' ye göre tedavi öncesi virolojik ve biyokimyasal değerlerin kıyaslanması

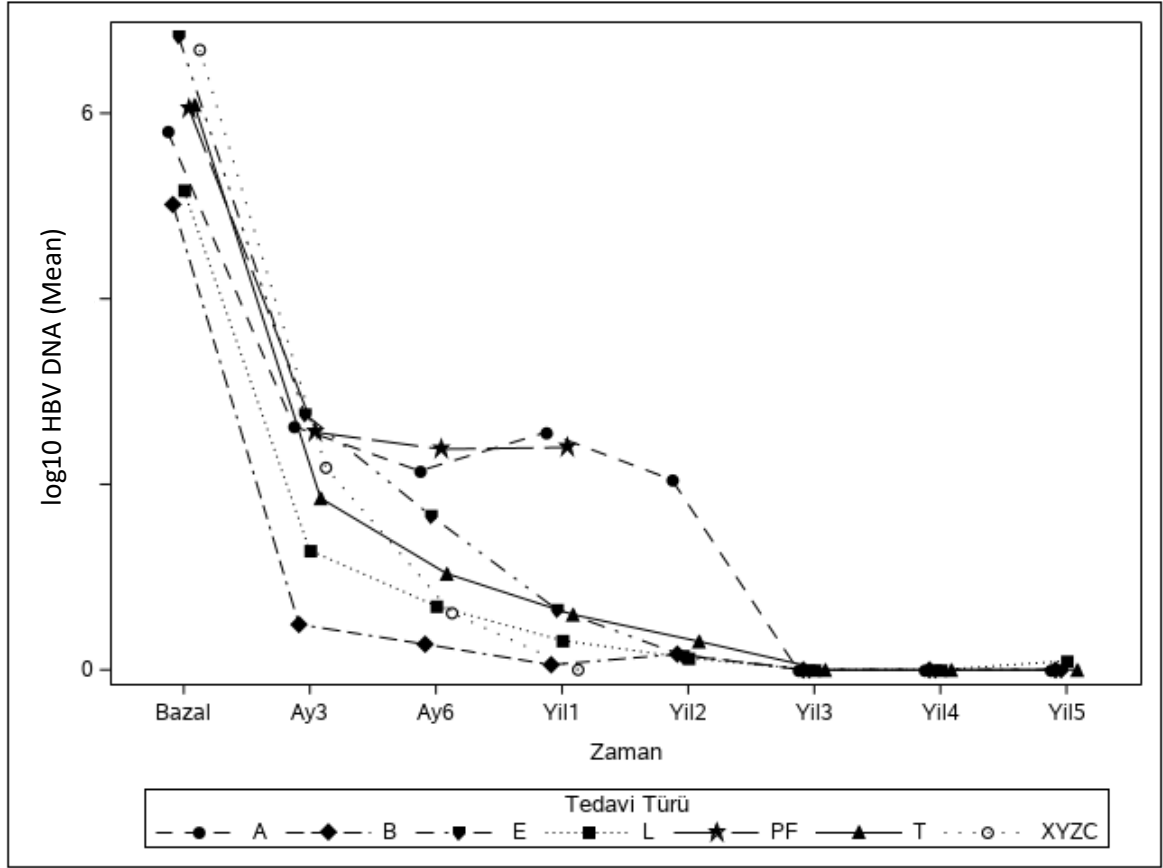
	HBeAg (+) (n=70, %12,3)	HBeAg (-) (n=498, %87,7)	P değeri
Başlangıç HBV DNA (kopya/ml) (ort \pm ss)	$341,286,454 \pm 413,112,230$	$32,249,439 \pm 138,858,069$	$< 0,0001$
Başlangıç log₁₀ HBV DNA (ort \pm ss)	$7,69 \pm 1,24$	$5,59 \pm 1,29$	$< 0,0001$
Bazal HBsAg kantitasyonu (ort \pm ss)	1834 ± 952	3290 ± 1434	$< 0,0001$
Başlangıç ALT Median (IQR)	$88,5 (53-146)$	$36 (22-80)$	$0,0008$

4.3. Tedavi Sonuçları

Tenofovir tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. 12. ay ve 2. yıl HBV DNA değerleri $207,848 \pm 1,432,356$, $11,059 \pm 69,440$, $25,020 \pm 190,947$ ve $7,465 \pm 60,146$ kopya/ml şeklindeydi. Entekavir tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. 12. ay ve 2. yıl HBV DNA değerleri $364,479 \pm 1,797,717$, $172,300 \pm 1,549,126$, $5,068 \pm 29,244$ ve 24 ± 105 kopya/ml şeklindeydi. Adefovir tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. 12. ay ve 2. yıl HBV DNA değerleri $191,457 \pm 484,573$, $94,357 \pm 287,966$, $149,302 \pm 341,618$ ve $133,784 \pm 350,284$ kopya/ml şeklindeydi. Telbivudin tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. 12. ay ve 2. Yıl HBV DNA değerleri $1,530 \pm 9,595$, 162 ± 834 , $5,76 \pm 43$ ve $70,85 \pm 362$ kopya/ml şeklindeydi. Lamivudin tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. 12. ay ve 2. yıl HBV DNA değerleri $3,372 \pm 11,470$, $11,671 \pm 87,854$, $1,581 \pm 12,317$ ve 30 ± 190 kopya/ml şeklindeydi. PEG-IFN- α tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. ve 12. ay HBV DNA değerleri $42,867 \pm 106,388$, $379,283 \pm 1,486,068$ ve $241,275 \pm 965,512$ kopya/ml şeklindeydi. PEG-IFN- α +NA tedavisi alan hastaların sırasıyla 3. 6. ve 12. ay HBV DNA değerleri $8,500 \pm 15,052$, $540 \pm 2,178$ ve 0 kopya/ml şeklindeydi. Tedavi grupları arasında HBV DNA'nın zaman içerisindeki seyri farklı olduğu görüldü ($p < 0,0001$). Adefovir grubunda diğer KHB tedavi gruplarına göre HBV DNA'daki düşüşün daha geç olduğu ve PEG-IFN- α +NA tedavisinde virolojik yanıtın PEG-IFN- α monoterapisine kıyasla daha kısa süre içinde olduğu şekil 4.1. de görülmektedir. Tedavi türlerine göre hastaların 3. 6. 12. ayda ve 2. 3. 4. ve 5. yıldaki HBV DNA sonuçları da ayrıca tablo 4.4. de görülmektedir.

Tüm hastalarda antiviral tedavinin başlamasından sonraki 12 hafta içinde serum HBV DNA seviyesinde 1 log₁₀ kopya/ml veya daha fazla azalma olarak tanımlanan birincil cevap elde edildi.

Şekil 4.1. Tedavi türlerine göre HBV DNA seyri



A: Adefovir B: Telbivudin E: Entekavir L: Lamivudin PF: PEG-IFN- α XYZC: PEG-IFN- α +NA

Tedavinin 1. yılı sonunda virolojik yanıt gelişen hastaların en yüksek oranda telbivudin grubunda (%92,5) olduğu; bu oranın tenofovirde %60,7, entekavirde %72,8, lamivudinde %82,6, adefovirde %26,9, PEG-IFN- α +NA grubunda %65,3, PEG-IFN- α grubunda %22,2 olduğu saptandı.

Tablo 4.4. Tedavi türlerine göre hastaların HBV DNA sonuçları

HBV DNA (kopya/ml)	Tenofovir (n=153)	Entekavir (n=114)	Adefovir (n=26)	Telbivudin (n=134)	Lamivudin (n=92)	PegIFN- α (n=27)	PegIFN- α +NA (n=26)
Başlangıç	145928149 \pm 320491080 (n=153)	145375514 \pm 283460020 (n=114)	19527953 \pm 83832201 (n=26)	1173361 \pm 6685019 (n=134)	1150255 \pm 3071593 (n=92)	27327508 \pm 12211312 (n=27)	20448269 \pm 38892748 (n=26)
3. ay	207848 \pm 1432356 (n=72)	364479 \pm 1797717 (n=44)	191457 \pm 484573 (n=7)	1530 \pm 9595 (n=59)	3372 \pm 11470 (n=34)	42867 \pm 106388 (n=10)	8500 \pm 15052 (n=7)
6. ay	11059 \pm 69440 (n=138)	172300 \pm 1549126 (n=104)	94357 \pm 287966 (n=22)	162 \pm 834 (n=132)	11671 \pm 87854 (n=87)	379283 \pm 1486068 (n=17)	540 \pm 2178 (n=24)
12. ay	25020 \pm 190947 (n=115)	5068 \pm 29244 (n=104)	149302 \pm 341618 (n=19)	5,76 \pm 43 (n=127)	1581 \pm 12317 (n=84)	241275 \pm 965512 (n=20)	0 (n=17)
2. yıl	7465 \pm 60146 (n=67)	24 \pm 105 (n=82)	133784 \pm 350284 (n=9)	70,85 \pm 362 (n=105)	30 \pm 190 (n=60)	-	-
3. yıl	0 (n=38)	0 (n=60)	0 (n=3)	0 (n=51)	0 (n=33)	-	-
4. yıl	0 (n=30)	0 (n=49)	0 (n=4)	0 (n=26)	0 (n=30)	-	-
5. yıl	0 (n=27)	0 (n=46)	0 (n=3)	0 (n=7)	0 (n=24)	-	-

Tedavilerin 3. ve 4. yıl sonuçları değerlendirildiğinde tenofovir, entekavir, telbivudin, adefovir ve lamivudin grubundaki hastaların tümünde HBV DNA'nın negatif olduğu görüldü. Tedavisi beş yıl devam eden 107 hasta mevcuttu; bunlardan 46'sı entekavir, 27'si tenofovir, 24'ü lamivudin, 7'si telbivudin, 3'ü adefovir kullanmaktaydı. Beşinci yılda virolojik yanıt oranlarının entekavir, tenofovir, telbivudin ve adefovir kullanmakta olan grupta %100 olduğu görüldü. Tedavi türlerine göre virolojik yanıt oranları tablo 4.5. de görülmektedir.

Tablo 4.5. Tedavi türlerine göre virolojik yanıt oranları

	Tenofovir (n=153)	Entekavir (n=114)	Adefovir (n=26)	Telbivudin (n=134)	Lamivudin (n=92)	PegIFN-α (n=27)	PegIFN-α+NA (n=26)
3. ay	%52,7 (n=38/72)	%27,2 (n=12/44)	%42,8 (n=3/7)	%83 (n=49/59)	%61,7 (n=21/34)	%20 (n=2/10)	%42,8 (n=3/7)
6. ay	%68,1 (n=94/138)	%49 (n=51/104)	%40,9 (n=9/22)	%90,1 (n=119/132)	%77 (n=67/87)	%29,4 (n=5/17)	%79,1 (n=19/24)
12. ay	%80,8 (n=93/115)	%79,8 (n=83/104)	%36,8 (n=7/19)	%97,6 (n=124/127)	%90,4 (n=76/84)	%30 (n=6/20)	%100 (n=17/17)
2. yıl	%91 (n=61/67)	%93,9 (n=77/82)	%44,4 (n=4/9)	%94,2 (n=99/105)	%95 (n=57/60)	-	-
3. yıl	%100 (n=38/38)	%100 (n=60/60)	%100 (n=3/3)	%100 (n=51/51)	%100 (n=33/33)	-	-
4. yıl	%100 (n=30/30)	%100 (n=49/49)	%100 (n=4/44)	%100 (n=26/26)	%100 (n=30/30)	-	-
5. yıl	%100 (n=27/27)	%100 (n=46/46)	%100 (n=3/3)	%100 (n=7/7)	%100 (n=24/24)	-	-

Hastaların tedavi altında sırasıyla 3. 6. ve 12.ay ALT ortalamalarına bakıldığında; tenofovir grubunda $37,9\pm 24/ 32,5\pm 17,5/ 29,5\pm 14,2$, telbivudin grubunda $25,2\pm 15,2/ 24,3\pm 15,6/ 24,4\pm 14$, entekavir grubunda $41\pm 28,6/ 32,3\pm 17/ 28\pm 14$, lamivudin grubunda $30\pm 15,7/ 28\pm 13,4/ 30,5\pm 25$, adefovir grubunda $35\pm 20/ 27\pm 11/ 26\pm 9,2$, PEG-IFN- α grubunda $57,6\pm 35/ 44,7\pm 26,1/ 35,8\pm 27$, PEG-IFN- α +NA grubunda $48,5\pm 30,8/ 43\pm 26,3/ 30,5\pm 13,6$ bulundu. Tedavi türlerine göre hastaların ortalama ALT sonuçları tablo 4.6. da görülmektedir.

Tablo 4.6. Tedavi türlerine göre hastaların ALT sonuçları

ALT(U/L) (Ort.±SS)	Tenofovir (n=153)	Entekavir (n=114)	Adefovir (n=26)	Telbivudin (n=134)	Lamivudin (n=92)	PegIFN- α (n=27)	PegIFN- α +NA (n=26)
Başlangıç	74,5±79,9 (n=153)	99,1±94,8 (n=114)	80,8±83 (n=26)	35,4±29,1 (n=134)	52,1±61,8 (n=92)	186,3±232,2 (n=27)	134,4±111,5 (n=26)
3. Ay	37,9±24 (n=152)	41±28,6 (n=113)	35±20 (n=26)	25,2±15,2 (n=134)	30±15,7 (n=91)	57,6±35 (n=27)	48,5±30,8 (n=26)
6. Ay	32,5±17,5 (n=152)	32,3±17 (n=112)	27±11 (n=26)	24,3±15,6 (n=134)	28±13,4 (n=91)	44,7±26,1 (n=27)	43±26,3 (n=26)
12. Ay	29,5±14,2 (n=122)	28±14 (n=106)	26±9,2 (n=22)	24,4±14 (n=129)	30,5±25 (n=85)	35,8±27 (n=23)	30,5±13,6 (n=23)

Başlangıçta HBeAg (+) olan 70 hastadan tedavi esnasında 15'inde (%21,4) HBeAg serokonversiyonu geliştiği tespit edildi. HBeAg serokonversiyonu en sık olan tedavi grubu %50 ile PEG-IFN- α olarak tespit edildi, fakat hasta sayısının azlığı nedeni ile (PEG-IFN- α grubunda HBeAg (+) 4 hasta mevcuttu) oranın yüksek olduğu düşünüldü. Başlangıçta HBeAg (+) olan tenofovir kullanmakta olan 28 hastadan 4'ünde (%14,3), entekavir grubundaki 22 hastadan 8'inde (%36,3), adefovir grubundaki 4 hastadan 1'inde (%25) HBeAg serokonversiyonu saptandı. PEG-IFN- α +NA, telbivudin ve lamivudin grubundaki hastalarda HBeAg serokonversiyonu saptanmadı.

Takipler esnasında 572 hastadan 13'ünde (%2,3) HBsAg klirensi saptandı. On üç hastanın da başlangıçta HBeAg (-) olduğu görüldü. PEG-IFN- α +NA kullanmakta olan 26 hastanın 3'ünde (%11,5), lamivudin kullanmakta olan 92 hastanın 4'ünde (%4,3), PEG-IFN- α kullanmakta olan 27 hastanın 1'inde (%3,7), telbivudin kullanmakta olan 134 hastanın 3'ünde (%2,2), entekavir kullanmakta olan 114 hastanın 1'inde (%0,9), tenofovir kullanmakta olan 153 hastanın 1'inde (%0,7) HBsAg'nin negatifleştiği saptandı. Bu hastaların iki tanesinde KHB tanısının kronik zeminde akut alevlenme sonucu konulmuş olduğu dikkati çekmektedir. Tedavinin 12. ayı tamamlandığında sadece bir hastada HBsAg klirensi geliştiği tespit edildi; bu hasta PEG-IFN- α +lamivudin tedavisi almaktaydı. PEG-IFN- α içeren bir tedavi rejimi ile tedavi edilirken HBsAg klirensi gelişen hastalarda bu

durumun ortalama 57. ayda olduğu; PEG-IFN- α ile tedavi edilirken HBsAg klirensinin interferon tedavisi sonlandırıldıktan aylar sonra geliştiği tespit edildi. Hastaların klinik ve serolojik sonuçları tablo 4.7. de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Klinik ve serolojik sonuçlar

	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
HBeAg serokonversiyonu	15 / 70	21,4
HBsAg serokonversiyonu	13 / 572	2,3
Hepatosellüler karsinoma	3 / 572	0,005

Çalışmamızdaki 572 hastadan 136'sının (%23,8) takipler esnasında tedavisinin değiştirilmiş olduğu, bu 136 hastadan 103'ünde (%76,3) yeni tedavi olarak tenofovirin tercih edildiği görüldü. En çok tedavi değişikliği yapılan hasta grubu 48 (%52) hasta ile lamivudin almakta olan hastalardı.

Takipler esnasında lamivudin tedavisi altında virolojik kırılma görülen 40 hastada lamivudin direnci olduğu düşünülerek tedavi değişimi yapıldığı, bu hastaların hepsinde YMDD mutasyonu bakılmamış olduğu; bakılan hastalardan 5'inde YMDD mutasyonunun pozitif olduğu saptandı. Telbivudin almakta olan hastaların 18'inde (%13,4), entekavir kullanan hastaların 8'inde (%7), tenofovir kullanan 1 (%0,65) hastada virolojik kırılma nedeni ile tedavi değişimi yapılmış olduğu görüldü; fakat bu hasta gruplarında genotipik direnç testi çalışılamadığı için direnç oranları belirlenemedi.

Çalışmamızdaki hastaların takiplerde 3'ünde (%0,005) HSK gelişmiş olduğu tespit edildi. Bu hastalar için ortak özellikler incelendiğinde üçünün de başlangıç HBV DNA düzeyinin $\geq 10,000,000$ kopya/ml, fibrozis skorlarının ≥ 4 , HAİ skorlarının ≥ 14 olduğu görüldü.

4.4. Tedavi Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Tedavi grupları arasında tedavi süresince toplam yan etki görölme sıklığı değerlendirildiğinde, çalışmamıza dahil edilmiş olan 572 hastanın 169'unda en az bir yan etki bildirilmiş olup, en az yan etki bildirilmiş olan tedavilerin tenofovir ve entekavir olduğu tespit edildi. Tenofovir kullanmakta olan 153 hastadan 12'sinde (%7,8); entekavir kullanmakta olan 114 hastanın 9'unda (%7,9) takiplerimiz esnasında

yan etki ile karşılaşıldığı görüldü; bu iki grubun yan etki oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). PEG-IFN- α +NA grubunda %92,3, PEG-IFN- α grubunda %77,8, lamivudin grubunda %47,8, telbivudin grubunda %40,3, adefovir grubunda %19,2 hastada en az bir yan etki görülmüş olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda yan etki görülme oranı en yüksek olan grup olarak tespit etmiş olduğumuz PEG-IFN- α +NA grubunda en sık görülen yan etki %73 hastada görülen miyalji ve bitkinlik/halsizlikti. Bu tedaviyi almakta olan hastalarda görülen diğer yan etkiler sıklık sırasına göre; kilo kaybı (%69,2), sinirlilik (%69,2), saç dökülmesi (%69,2), ateş (%65,3), artralji (%65,3), baş ağrısı (%65,3), unutkanlık (%65,3), ağız kuruluğu (%61,5), titreme (%53,8), letarji (%53,8), iştahsızlık (%53,8), tat değişikliği (%53,8), kaşıntı (%53,8), bulantı (%50), uykusuzluk (%50), depresyon (%50), göğüs ağrısı (%46), öksürük (%46), çarpıntı (%42,3), dispne (%42,3), parestezi (38,5), impotans (%34,5), ishal (%34,5), kusma (%27), herpes labialis (%23), trombositopeni (trombosit $<100,000/\text{mm}^3$) (%19), konvülziyon (%11,5), nötropeni (nötrofil $<750/\text{mm}^3$) (%7,7), tiroid fonksiyon testlerinde bozulma (%7,7), karın ağrısı (%3,85), amilaz artışı (%3,85) olarak tespit edildi. PEG-IFN- α +NA tedavisinde görülen yan etkiler tablo 4.8. de görülmektedir.

PEG-IFN- α almakta olan hastalarda görülen yan etkiler sırasıyla; miyalji (%44,5), baş ağrısı (%44,5), bitkinlik/halsizlik (%44,5), titreme (%40,7), ateş (%40,7), artralji (%40,7), uykusuzluk (%40,7), kaşıntı (%40,7), saç dökülmesi (%40,7), sinirlilik (%37), unutkanlık (%29,6), iştahsızlık (%29,6), kilo kaybı (%22), ağız kuruluğu (%22), depresyon (%22), letarji (%18,5), tat değişikliği (%18,5), impotans (%18,5), öksürük (%18,5), dispne (%18,5), parestezi (%14,8), konvülziyon (%14,8), göğüs ağrısı (%14,8), çarpıntı (%14,8), ishal (%11), bulantı (%7,4), kusma (%7,4), tiroid fonksiyon testlerinde bozulma (%7,4), herpes labialis (%3,7), nötropeni (%3,7), trombositopeni (%3,7) olarak tespit edildi. PEG-IFN- α tedavisinin yan etki nedeni ile sadece bir hastamızda sonlandırılmış olduğu tespit edildi. PEG-IFN- α tedavisinde görülen yan etkiler tablo 4.9. da görülmektedir.

Tablo 4.8. Pegile interferon- α +nükleoz(t)id analogu tedavisinde görülen yan etkiler

Yan Etki	Yan etki görülen hasta sayısı	Yan Etki Yüzdesi (%)
Miyalji	19	73
Bitkinlik / Halsizlik	19	73
Kilo kaybı	18	69,2
Sinirlilik	18	69,2
Saç dökülmesi	18	69,2
Ateş	17	65,3
Artralji	17	65,3
Baş ağrısı	17	65,3
Unutkanlık	17	65,3
Ağız kuruluğu	16	61,5
Titreme	14	53,8
Letarji	14	53,8
İştahsızlık	14	53,8
Tat değişikliği	14	53,8
Kaşıntı	14	53,8
Bulantı	13	50
Uykusuzluk	13	50
Depresyon	13	50
Göğüs ağrısı	12	46
Öksürük	12	46
Çarpıntı	11	42,3
Dispne	11	42,3
Parestezi	10	38,5
İmpotans	9	34,5
İshal	9	34,5
Kusma	7	27
Herpes Labialis	6	23
Trombositopeni	5	19
Konvülziyon	3	11,5
Nötropeni	2	7,7
Tiroid fonksiyon bozukluğu	2	7,7
Karın ağrısı	1	3,85
Amilaz artışı	1	3,85

Tablo 4.9. Pegile interferon- α tedavisinde görülen yan etkiler

Yan Etki	Yan etki görülen hasta sayısı	Yan etki yüzdesi (%)
Miyalji	12	44,5
Baş ağrısı	12	44,5
Bitkinlik/Halsizlik	12	44,5
Titreme	11	40,7
Ateş	11	40,7
Artralji	11	40,7
Uykusuzluk	11	40,7
Kaşıntı	11	40,7
Saç dökülmesi	11	40,7
Sinirlilik	10	37
Unutkanlık	8	29,6
İştahsızlık	8	29,6
Kilo kaybı	6	22
Ağız kuruluğu	6	22
Depresyon	6	22
Letarji	5	18,5
Tat değişikliği	5	18,5
İmpotans	5	18,5
Öksürük	5	18,5
Dispne	5	18,5
Parestezi	4	14,8
Konvülzyon	4	14,8
Göğüs ağrısı	4	14,8
Çarpıntı	4	14,8
İshal	3	11
Bulantı	2	7,4
Kusma	2	7,4
Tiroid fonksiyon bozukluğu	2	7,4
Herpes Labialis	1	3,7
Nötropeni	1	3,7
Trombositopeni	1	3,7

Lamivudin tedavisi almakta olan 92 hastanın 3'ünde amilaz artışı, 2'sinde kaşıntı, 1'inde sinirlilik ve 1'inde karın ağrısı yan etki olarak görüldü. Lamivudin tedavisinde görülen yan etkiler tablo 4.10. da görülmektedir.

Tablo 4.10. Lamivudin tedavisinde görülen yan etkiler

Yan etki	Yan etki görülen hasta sayısı	Yan etki yüzdesi (%)
Amilaz artışı	3	3,2
Kaşıntı	2	2
Sinirlilik	1	1
Karın ağrısı	1	1

Telbivudin tedavisi alan 134 hastada ilaca bağlı en sık görülen yan etki 37 hastada görülen CPK artışı olup; hastaların 4'ünde miyalji, 2'sinde kaşıntı, 2'sinde öksürük, 1'inde bitkinlik/halsizlik, 1'inde bulantı, 1'inde dispeptik yakınma tespit edildi. Tedavi öncesi kreatinin seviyesi normalin üstünde olan bir hastanın takiplerde kreatinin seviyesinde 0,3 mg/dL azalma olarak normal sınırlar içine gerilediği görülmüştür. Hiçbir hastada rabdomiyoliz gibi ciddi bir kas toksisitesi görülmemiş; fakat CPK artışı olması nedeni ile 21 hastanın (%15,6) (bu hastaların 2'sinde miyalji de eşlik etmekte) tedavisinin değiştirilmiş olduğu tespit edildi. Telbivudin tedavisinde görülen yan etkiler tablo 4.11. de görülmektedir.

Tablo 4.11. Telbivudin tedavisinde görülen yan etkiler

Yan etki	Yan etki görülen hasta sayısı	Yan etki yüzdesi (%)
CPK artışı	37	27,6
Miyalji	4	3
Öksürük	2	1,5
Kaşıntı	2	1,5
Bitkinlik/Halsizlik	1	0,75
Bulantı	1	0,75
Dispeptik yakınma	1	0,75

Adefovir tedavisi alan 26 hastanın 1'inde (%3,85) takiplerde yan etki olarak kreatinin artışı (serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dL artış) olduğu görüldü.

Entekavir tedavisi alan 114 hastanın 1'inde (%0,9) kreatinin artışı olduğu görüldü. Bu hastanın çoklu ilaç kullanımı mevcut olup, kreatinin artışının kullandığı diğer ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü ve bu hastanın tedavisinin telbivudin olarak değiştirildiği görüldü.

Tenofovir kullanmakta olan 153 hastada yan etkiler incelendiğinde; 3 hastada kreatinin artışı (serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dL artış), 5 hastada CPK artışı, 1 hastada

miyalji, 1 hastada bitkinlik/halsizlik, 1 hastada bulantı ve kusma, 1 hastada proteinüri olduğu görüldü. Kreatinin artışı olan iki hastada, halsizlik ve CPK artışı gelişen bir hastada, bulantı ve kusma yan etkisi nedeni ile bir hastada ve miyalji şikayeti gelişen bir hastada entekavir tedavisine geçilmiş olduğu saptandı. Tenofovir almakta olan tüm hastalarda kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl) ve fosfor (2,3-4,7 mg/dl) değerlerinin normal sınırlarda seyretmiş olduğu tespit edildi. Tenofovir tedavisinde görülen yan etkiler tablo 4.12. de görülmektedir.

Tablo 4.12. Tenofovir tedavisinde görülen yan etkiler

Yan etki	Yan etki görülen hasta sayısı	Yan etki yüzdesi (%)
CPK artışı	5	3,2
Kreatinin artışı	3	1,9
Miyalji	1	1
Bitkinlik/Halsizlik	1	1
Bulantı	1	1
Kusma	1	1

5. TARTIŞMA

KHB enfeksiyonu bulunan hastalar için tedavideki başlıca amaç hastalık progresyonunun ve sonuç olarak HSK gelişiminin önlenmesiyle sağ kalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (EASL 2017). KHB tedavisinde, PEG-IFN alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Keeffe 2008, EASL 2009). Günümüzde en sık kullanılan ve güncel kılavuzlarca önerilen tedaviler tenofovir ve entekavirdir (EASL 2017, VHSD 2017). Lamivudin, telbivudin ve adefovir artık Kuzey Amerika ve Avrupa'da tavsiye edilmemektedir, ancak bu ilaçlar dirençle ilgili mutasyonlar ve tedavi yol haritası gibi önemli alanlarda deneyim kazanmamıza yardımcı olmuşlardır (Hou 2015, Terrault 2016). Bizim çalışmamızda da antiviral tedavi alan hastalarda tenofovir (%26,8), telbivudin (%23,4) ve entekavirin (%20) en sık kullanılan tedaviler oldukları gözlemlenmiştir. Bizim hasta grubumuzda telbivudin tedavisi alan hasta oranlarının da tenofovir ve entekavir ile benzer şekilde yüksek olmasındaki faktörün ülkemizde 25.07.2014 tarihinden önceki kısıtlanmış SUT uygulamaları nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bu tebliğe göre; HBV DNA düzeyi $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda antiviral tedaviye, lamivudin veya telbivudin ile başlanması gerekmektedir.

Hasta özelliklerinin hastalık şiddeti, hastalık yönetiminin karmaşıklığı, tedavi tolerabilitesi ve tedavi uyumu üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Yaşlanan bir nüfus, yaşlı bireylerde kronik karaciğer hastalığının giderek arttığını ifade etmektedir. KHB'li hastalarda, artan yaşın, fibrozisin ilerlemesi, siroz, HSK, karaciğer ile ilişkili mortalite ve viral olmayan nedenlerle ilişkili mortalite insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen 2011). Yaşlı hastaların tedavisi hastalığın ilerleyişini ve tedavisini etkileyebilecek fizyolojik değişiklikler ve komorbiditeler nedeni ile birtakım zorluklara neden olur (Petersen 2012). Bizim çalışmamızda hasta özellikleri incelendiğinde, tedavi türlerine göre cinsiyet dağılımının benzer olduğu; fakat PEG-IFN+NA grubundaki hastaların diğerlerine kıyasla daha genç olduğu dikkati çekmiştir. Yaşlı hastalarda tedavi tolerasyonunun zorluğu nedeni ile interferon bazlı rejimlerin daha az tercih ediliyor olması ve KHB tedavisinde IFN'nin genç hastalarda öneriliyor olması bu durumun sebebi olarak düşünülmektedir.

Aktif hastalığı olan KHB'li hastaların çoğunda HBeAg (-) dir (Galizzi 2010). Virüsün yüksek bir prevalansa sahip olduğu Çin'de, 8439 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %19'unun HBeAg (+) ve % 81'inin HBeAg (-) olduğu, % 35'inin ise inaktif taşıyıcı olduğu gösterilmiştir (Chen 2013). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın çoğunluğunda (%87,7) HBeAg (-) dir. Ülkemizden yapılan çalışmalar da bizim HBeAg verilerimizi destekler niteliktedir; Akhan ve ark. tedavi verilen KHB hastalarının %16'sının HBeAg (+), %84'ünün HBeAg (-), Köse ve ark. hastalarının %44,23'ünün HBeAg (+), %55,77'sinin HBeAg (-), Tabak ve ark. ise %34'ünün HBeAg (+) olduğunu göstermişlerdir (Akhan, Köse 2010, Tabak 2012).

HBV replikasyonunun düzeyi hastalık progresyonuyla ve KHB enfeksiyonunun uzun dönem sonucuyla ilişkili en kuvvetli tek öngörücü biyobelirteci temsil eder (EASL 2017). Hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA düzeylerine bakıldığında, bizim çalışmamızda lamivudin ve telbivudin tedavisi almakta olan hastaların başlangıç HBV DNA değerleri ortalamasının diğer tedavi gruplarına göre düşük olduğu tespit edildi. Bu durum, 25.07.2014 tarihine kadar yürürlükte SUT kurallarına göre HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olması halinde sadece telbivudin veya lamivudin tedavilerinden birinin başlanabiliyor olması kuralının bir sonucu olarak yorumlandı. Nitekim ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde lamivudin tedavisi başlanan hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA düzeyi, tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastalara oranla daha düşük bulunmuş ve bunun sebebinin o dönemdeki SUT'a göre düşük viral yükü olan hastalara lamivudin başlanabiliyor olması olduğu belirtilmiştir (Karaman 2016).

Ülkemizde, 270 KHB'li hasta ile yapılmış olan bir tez çalışmasında, bizim sonuçlarımızla benzer şekilde tedavi başlangıcında HBeAg pozitif hastalarda, tedavi başlangıcındaki HBV DNA düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (Erdoğan 2017). Çalışmamızda tenofovir veya entekavir alan HBeAg (+) olan hastaların diğer hastalara kıyasla HBV DNA'sının yüksek olması, HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda potent antiviral tedavilerin tercih edilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, telbivudin alan hastaların başlangıç ALT düzeyleri diğer hastalara göre anlamlı düşük bulunmuş; bunun nedeni telbivudin alan hastaların başlangıç HBV DNA seviyelerinin ve HBeAg pozitif hasta oranının düşük olması, diğer bir deyişle hastalık aktivitesinin düşük olması olarak düşünülmüştür.

Viral replikasyonun antiviral tedaviyle inhibisyonunun hastaların büyük çoğunluğunda KHB ile indüklenmiş nekroinflamatuvar aktiviteyi ve progresif fibrotik karaciğer süreçlerini ortadan kaldırarak HSK riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, günümüzde kullanılan tüm terapötik çabaların sonlanım noktası HBV DNA'nın baskılanmasıdır (Papatheodoridis 2015, EASL 2017). Başarır ve ark. 'nın çalışmasında virolojik yanıt oranları entekavir grubunda %88, tenofovir grubunda %75, lamivudin grubunda %76 saptanmış ve üç ilaç arasında virolojik yanıt açısından farklılık bulunmamıştır (Başarır 2013). Güzelbulut ve ark. ise birinci yıl yanıtlarının tenofovirde %95, entekavirde %87,5 ile yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir (Güzelbulut 2012). Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 48 haftalık tedavi başarısı tenofovir alan grupta %72,3, entekavir alan grupta %69 saptanmıştır (Doğan 2012). Bilge ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 48. haftanın sonunda tenofovir alan hastaların %72,3'ünde, entekavir alan hastaların %69'unda HBV DNA<400 kopya/ml olarak bulunmuştur ve toplamda, hiçbir hastada 48 haftalık tedavi süresince virolojik bir breakthrough yaşanmamıştır. (Bilge 2012). Virolojik yanıt oranları açısından çalışmalar incelendiğinde, çoğunda ana kıyaslamannın entekavir ve tenofovir grupları arasında yapılmış olduğu dikkati çekmekte; bununla birlikte ortaya çıkan sonuçların çoğu bizim çalışmamız ile benzer oranlar belirtmektedir.

HBeAg (-) naiv hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap PEG-IFN- α ile %63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap %51-93 oranları arasında görülmektedir (Erhardt 2005, Janssen 2005). EASL 2012 kılavuzunda bir yıllık tedavi sonunda HBV DNA negatifleşme oranları; lamivudin için HBeAg (+) hastalarda %40, HBeAg (-) hastalarda %72, entekavir için HBeAg (+) hastalarda %67, HBeAg (-) hastalarda %90, tenofovir için HBeAg (+) hastalarda %76, HBeAg (-) hastalarda %93 olarak bildirilmiştir (EASL 2012). Woo ve ark. HBeAg (+) veya HBeAg (-) KHB hastalarında mevcut tedavilerin tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığı, 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak değerlendirmişlerdir. HBeAg (+) naiv hastalarda, bir yılın sonunda entekavir ve tenofovir, HBeAg (-) naiv hastalarda ise tenofovir en etkili antiviral ilaç olarak bulunmuştur. HBeAg (+) hastalarda 48 hafta sonunda; HBV DNA'nın saptanamaz düzeye inme olasılığı; tenofovir %88, entekavir %61 olarak saptanmıştır (Woo 2010). Ülkemizde yapılmış olan bir tez çalışmasında; çalışmaya, naiv, KHB tedavisi için en az 6 ay entekavir (140 hasta) veya tenofovir (49 hasta) kullanmış olan hastalar alınmıştır. Başlangıç HBV DNA değerleri arasında fark olmayan hastaların izlem süresince HBV DNA'nın aylara göre, tedavi altında saptanamaz düzeye

gelme (HBV DNA<20 IU/ml) oranları açısından yapılan değerlendirmede; entekavir grubundaki hastalarda bu oran 3. ayda %30,9, 6. ayda %63,3, 12. ayda %80,8, 18. ayda %91,6, 24. ayda %97,6, 36. ayda %95,2 ve 48. ayda %100 bulunmuştur. Tenofovir grubunda ise 3. ayda %29,7, 6. ayda %61, 12. ayda %71,1, 18. ayda %60, 24. ayda %86,2, 36. ayda %85,7, 48. ayda %100 bulunmuştur (Meral 2012). Cunha-Silva ve ark.'nın 2017 yılında 247 KHB'li hasta ile yapmış oldukları 15 yıllık takiplerini içeren retrospektif çalışmanın sonuçlarında, bir yıllık tedavi sonunda lamivudin, entekavir ve tenofovir tedavileri ile negatif viral yük oranları sırasıyla %56, %75 ve %75; lamivudin, entekavir ve tenofovir tedavisinde iki yıl sonra viral yük sırasıyla %86, %90,6 ve %92,9 oranında negatif bulunmuştur (Cunha-Silva 2017). Klinik pratikte, sirozlu ya da sirozu olmayan HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalardan oluşan bir popülasyonda tenofovir tedavisi ile 2. yıl virolojik yanıt oranı % 91 olmuştur (Lampertico 2011). Bizim çalışmamızda ise birinci yıl sonu virolojik yanıt oranları telbivudinde %92,5, lamivudinde %82,6, entekavirde %72,8, tenofovirde %60,7, adefovirde %26,9, PEG-IFN- α 'da %22,2, PEG-IFN- α +NA'da %65,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda lamivudin ve telbivudin tedavisi alan gruplarda tedaviye yanıtın yüksek oranda olmasının sebebi başlangıç HBV DNA düzeylerinin bu hasta gruplarında daha düşük olması olabilir. 25.07.2014'den önceki SUT'a göre düşük viral yüklü (HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml) hastalarda tedaviye lamivudin veya telbivudin ile başlanması bu grup hastalarda daha kısa sürede virolojik yanıt alınmasını açıklayabilir. Bu çalışmamızda, tenofovir ve entekavir ile birinci yıl virolojik yanıt oranlarının literatüre kıyasla daha düşük bulunmasının sebebi ise 25.07.2014'den önceki SUT'a göre HBV DNA $\geq 10^7$ kopya/ml olan hastalarda bu iki ilacın tercih edilmesinden dolayı olabilir. Çalışmamızdaki ikinci yıl virolojik yanıt oranları literatürle benzer şekilde; lamivudinde %95, telbivudinde %94,2, entekavirde %93,4, tenofovirde %91, adefovirde %44,4 olarak bulunmuş olup bu durum yukarıda bahsedildiği gibi SUT'a göre tedaviye başlama kriterleri ile ilişkili olabilir.

HBeAg negatif KHB hastalarında entekavir tedavisi esnasında virolojik ve biyokimyasal yanıtların 5 yıllık kümülatif olasılığı sırasıyla %98 ve %95, entekavire direnç oranı ise <%1 olarak belirlenmiştir (EASL 2017). Ruhsat çalışması kapsamında tenofovir tedavisi alan HBeAg negatif KHB hastalarının %99'unda 8 yıl sonunda virolojik yanıt (HBV DNA<400 kopya/ml) kaydedilmiş, tenofovir direncine ilişkin kanıt görülmemiş ve %88'inde normal ALT değerleri saptanmıştır (Marcellin 2014). Gerçek yaşam koşullarında 3-4 yıl süreyle tenofovir tedavisi alan HBeAg negatif KHB hastalarında virolojik yanıt

oranları %92-100 arasında değişirken, tenofovir direnci gözlenmemiş ve hastaların %75'inde normal ALT değerleri kaydedilmiştir (EASL 2017). Bizim çalışmamızda da tenofovir ve entekavirde 3. 4. ve 5. yıl virolojik yanıt oranları, gerçek yaşam verilerinin sonuçları ile uyumlu olarak %100 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, birçok hastada tam ve sürekli viral supresyonu sağlamak için NA'larla uzun süreli tedavinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Marcellin ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada HBeAg (+) ve HBeAg (-) olan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki hasta grubunda da tenofovirin adefovire kıyasla daha yüksek oranda viral supresyon sağladığı gösterilmiştir (%76-%13 ve %93-%63) (Marcellin 2008). Bizim çalışmamızda bu oran %60,7 ve %26,9 olarak bulunmuştur.

Bilge ve ark. 'nın tenofovir ve entekavir almakta olan hastalarda yaptığı çalışmada, başlangıç HBV DNA seviyesi tenofovir için 7,5 log₁₀ kopya/ml ve entekavir için 7,4 log₁₀ kopya/ml olarak bulunmuş, 12. haftada ortalama HBV DNA seviyesi tenofovir için 5,2 log₁₀ kopya/ml ve entekavir için 4,9 log₁₀ kopya/ml'ye gerilemiş. Entekavir ve tenofovir gruplarındaki tüm hastalarda antiviral tedavinin başlamasından sonraki 12 hafta içinde serum HBV DNA seviyesinde 1 log₁₀ kopya/ml veya daha fazla azalma olarak tanımlanan birincil yanıt elde edilmiştir (Bilge 2012). Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda 12. haftada birincil yanıt elde edilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda antiviral tedaviler arasında HBV DNA'nın zaman içerisindeki seyirinin farklı olduğu, adefovir alan hastalarda diğer tedavilere göre HBV DNA'daki düşüşün daha geç olduğu ve PEG-IFN- α +NA tedavisinde virolojik yanıtın PEG-IFN- α monoterapisine kıyasla daha kısa süre içinde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, tedavi sonuçları değerlendirilirken dikkate alınan bir diğer parametre 3. 6. ve 12. aylardaki ALT ortalamaları olmuştur. Bu konuda literatür incelendiğinde yapılan güncel çalışmaların yine çoğunlukla entekavir ve tenofovir ile yapılmış olduğu görülmektedir. Bilge ve ark. 'nın çalışmasında tedavi esnasında ALT düzeylerindeki yükselmeler nadiren meydana gelmiş; entekavir ve tenofovir grubunda benzer sıklıkta gözlenmiştir. ALT düzeylerini normalize etmede ikisi de etkili bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bilge 2012). Lampertico ve ark. 'nın naiv KHB'li hastalarda entekavir tedavisini değerlendirdikleri çalışmada, HBeAg (+) ve (-) olan hastaları bir arada değerlendirdiklerinde ALT normalizasyonu 0, 6, 12, 24, 36 ve 48. aylarda sırasıyla %16, %69, %81, %86, %89 ve %88 bulunmuştur (Lampertico 2013).

Woo ve ark. 'nın 2010 yılında yayınladıkları meta-analizde, HBeAg (+) olan grupta ALT normalizasyonu olasılığı entekavir %70, tenofovir için %66; HBeAg (-) olan grupta ALT normalizasyonu olasılığı entekavir %76, tenofovir %73 olarak belirtilmiştir (Woo 2010). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında; entekavir ve tenofovir tedavisi süresince ALT normalizasyonu açısından değerlendirmede, 3. ayda istatistiki fark saptanmazken, 6. ayda sırasıyla 23 U/L ve 29 U/L, 12. ayda 21 U/L ve 29 U/L değerleri saptanmış olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Meral 2012). Bizim çalışmamızda HBeAg (-) ve HBeAg (+) olan hastalar bir arada değerlendirildiğinde sırasıyla 3. 6. ve 12. ay ALT ortalamaları açısından tenofovir ve entekavir grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

KHB tedavisinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli parametrelerden biri de HBeAg (+) hastalarda HBeAg'nin kaybolarak anti-HBe gelişmesidir (Liaw 2008). HBeAg serokonversiyonu, literatürde %20-40 arasında değişmektedir (Dusheiko 2013, Lampertico 2015). Lok ve ark. 'nın çalışmasında, HBeAg serokonversiyonu PEG-IFN ile %27 vakada sağlanabilirken bu oranın oral antiviral kullananlarda %16-20 oranlarında kaldığı görülmüştür (Lok 2009). Cunha-Silva ve ark. 'nın çalışmasında PEG-IFN ile bu oran %31,2 olarak bulunmuştur (Cunha-Silva 2017). Başka çalışmalarda, bu oran tedavi bittikten sonra % 19-33 olarak bulunmuştur (Janssen 2005, Dusheiko 2013). Ülkemizden yapılmış olan bir çalışmada ise 48 haftalık PEG-IFN- α monoterapisi veya kombinasyon tedavisi sonunda HBeAg serokonversiyonu oranı %28,6 olarak bildirilmiştir (Hülagü 2012). Woo ve ark.'nın 2010 yılında yayınlamış olduğu meta-analizde, HBeAg serokonversiyonu olasılığı; tenofovirden %20, entekavirde %19 olarak bulunmuştur (Woo 2010). Bizim çalışmamızda HBeAg (+) olan 70 hastadan tedavi esnasında 15'inde (%21,4) HBeAg serokonversiyonu olduğu; HBeAg kaybı en sık olan tedavi grubu %50 ile PEG-IFN- α olarak tespit edilmiş olup hasta sayısının azlığı nedeni ile (PEG-IFN- α alan HBeAg (+) 4 hasta mevcuttu) oranın yüksek olduğu düşünülmüştür. Oral antiviral tedavi alan hastalarımızda HBeAg serokonversiyonu, entekavir grubunda %36,3, tenofovir kullananlarda %14,3 olarak bulunmuştur.

HBsAg serokonversiyonu dünya çapında düşük kalmaktadır (Boettler 2015, Terrault 2016). Entekavir veya tenofovir tedavisinin ilk yılında HBeAg negatif KHB hastalarının hiç birinde HBsAg kaybı olmamış ve çok az sayıda hasta (~%1) uzun dönem (8 yıl) tedavi sırasında bu sonlanım noktasına ulaşılabilmiştir (EASL 2017). Lok ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada, bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı PEG-IFN ile %3

oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbivudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2, tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir (Lok 2009). Cunha-Silva ve ark. 'nın çalışmasında, konvansiyonel veya PEG-IFN tedavisi 24 veya 48 hafta boyunca 24 hastaya (%9,7) uygulanmış, 10 hastada (%41,7) tatmin edici bir yanıt gelişmiş, ancak çalışmanın sonuna kadar sadece bir hastada (%4,1) HBsAg kaybı görülmüştür. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre, lamivudin dört hastada (%3,1) HBsAg serokonversiyonunu sağlamıştır ve bu hastaların birinde lamivudin ve tenofovirin birlikte kullanımı mevcuttur (Cunha-Silva 2017). Bizim çalışmamızda, 572 hastadan 13'ünde (%2,3) HBsAg klirensi saptanmış olup; PEG-IFN- α +NA alan 3, lamivudin alan 4, PEG-IFN- α alan 1, telbivudin alan 3, entekavir alan 1, tenofovir alan 1 hastada HBsAg klirensi bulunmuştur.

PEG-IFN ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra da HBeAg serokonversiyonu (2. yılda %28-32, 3. yılda % 35) ve HBsAg kaybı görülebilmektedir (Erhardt 2005, Janssen 2005). Kwon ve ark. 'nın çalışmasında, HBeAg (-) hastalarda, tedavinin 48. haftasında HBsAg kaybı PEG-IFN ile %4, PEG-IFN+lamivudin ile %3 oranında iken; tedavi bitiminden sonraki yıllar içinde bu oranların her iki grupta da %8'e çıktığı tespit edilmiştir (Kwon 2011). Cunha-Silva ve ark. 'nın çalışmasında 48 haftalık IFN tedavisi bitiminde anti-HBs pozitifleşen hiçbir hasta bulunmamış (Cunha-Silva 2017) ve IFN ile ilişkili bu yanıtın geç olma eğiliminde olduğu vurgulanmıştır (Terrault 2016). PEG-IFN- α içeren 48 haftalık bir tedavi rejimi ile tedavi edilirken HBsAg kaybı gelişen hastalarımızda HBsAg kaybının ortalama 57. ayda olduğu tespit edilmiş ve PEG-IFN- α ile tedavi edilirken HBsAg klirensinin IFN tedavisi sonlandırıldıktan aylar sonra geliştiği sonucuna varılmıştır.

Kim ve ark. 'nın 2016 yılında yayınladığı 2829 hastayı içeren 14 çalışmanın derlendiği meta-analiz sonuçlarında; HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarda PEG-IFN alfa+lamivudin kombinasyon tedavisinde PEG-IFN- α monoterapisine kıyasla daha iyi virolojik ve biyokimyasal yanıtlar elde edilmiştir. Mevcut bulgular, HBeAg (+) ve HBeAg (-) olan KHB'li hastalar arasında PEG-IFN- α kombinasyon tedavisini takiben nükleoz(t)id analogu tedavisinde faydalı bir yanıt göstermiştir. Birkaç çalışma, PEG-IFN- α 'nın, KHB'de yüksek HBV DNA baskılanması oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cooksley 2003, Lampertico 2003, Lau 2005, Cao 2013). Sonuçlar, PEG-IFN- α veya NA monoterapileri ile karşılaştırıldığında PEG-IFN- α ve NA'lar (lamivudin ve adefovir) ile eş zamanlı tedavileri

takiben önemli virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtların olduğunu göstermiştir (Kim 2016). PEG-IFN- α monoterapisi ve PEG-IFN- α +NA tedavisi alan hasta sayılarımız diğer tedavi türlerine kıyasla az olmasına rağmen kıyaslandığında; bizim çalışmamızda da virolojik yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg serokonversiyonu oranları PEG-IFN- α +NA tedavisinde daha yüksek oranlarda bulunmuştur.

Uzun süreli KHB tedavisinin başarılı olması için, antiviral ajanların hızlı, tam ve kalıcı viral supresyonu sağlaması ve direncin yüksek bir bariyerine sahip olması gerekir. Lamivudin, adefovir ve telbivudinin varlığında çoğalmak için virüsün viral polimerazda sadece bir veya iki mutasyona gereksinim duyması nedeniyle direnç açısından düşük-orta bariyerler içerir. Lamivudin ile tedavi sırasında erken dönemde ilaç direnci ortaya çıkar ve uzun süreli tedavi ile sıklığı artar ve 5 yıl sonra yaklaşık % 80'e ulaşır (Zoulim 2009). Literatürde HBeAg negatif KHB hastalarında 5 yıllık takipte tedaviye direnç oranlarının tenofovir için %0, entekavir için <%1, lamivudin için %70 oranında olduğu bildirilmiştir (EASL 2012). Doğan ve ark. 'nın yaptığı çalışmada tenofovir ve entekavir kullanan hasta gruplarında 48 haftalık tedavi sürecinde hiçbir hastada nüks görülmediği, Atay ve ark. 'nın 2016 yılında yayınladıkları çalışmada ise 5 yıllık tedavi takibinde nüks görülme oranlarının lamivudin için %54, entekavir için %4, tenofovir için %0 olduğu belirtilmiştir (Doğan 2012, Atay 2016). Cunha-Silva ve ark. 'nın 2017 yılında 247 KHB'li hasta ile yapmış oldukları 15 yıllık takiplerini içeren retrospektif çalışmanın sonuçlarında, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir için beş yıllık direnç oranları sırasıyla % 57,5, % 51,8, %1,9 ve % 0 ve lamivudin ve adefovire karşı direnç gelişiminin ortalama zamanı sırasıyla 2,97 ve 2,34 yıl olarak bulunmuştur (Cunha-Silva 2017). Bizim çalışmamızda lamivudin direnci olduğu düşünülerek tedavi değişimi yapılan hastaların oranı %43,5 olarak bulunmuştur. Takip süremiz boyunca telbivudinde %13,4, entekavirde %7, tenofovirde %0,65 oranında virolojik kırılma gözlenmiştir; fakat genotipik direnç çalışması yapılamadığı için gerçek direnç oranları belirlenememiştir.

Entekavir ve tenofovir, NA'larla daha önce tedavi başarısızlığı olan hastalarda tercih edilmektedir (Reijnders 2010, van Bömmel 2010). Bizim çalışmamızda da tedavisi değiştirilen hastalarda en çok tercih edilen yeni tedaviler tenofovir ve entekavir olmuştur.

HSK, KHB hastalarında en korkulan komplikasyondur. HSK riski antiviral tedavi ile önemli ölçüde azaltılsa da, viral supresyon korunsa bile tamamen ortadan kaldırılamaz (Petersen 2011). HBV enfeksiyonunun doğal seyrini anladığımız en son gelişmelerden biri,

serum HBV DNA konsantrasyonu ve HSK'nın gelecekteki riski arasındaki ilişkidir. Tayvan'da HBV enfeksiyonu olan tedavi edilmemiş hastaların toplum temelli bir grubunu izleyen REVEAL-HBV çalışmasında bu ilişki ortaya konmuştur (Chen 2006). Siroz, HSK için güçlü bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Antiviral tedavi ile HSK riskinin azaltılmasının, uzun süreli NA tedavisi ile kanıtlanmış olan fibrozis ve sirozun gerilemesi ile ilişkili olması muhtemeldir (Petersen 2012). Literatürde HSK gelişimi için belirlenmiş risk faktörleri ile uyumlu şekilde; bizim çalışmamızda HSK gelişen hastaların hepsinin sirotik olduğu ve başlangıç HBV DNA $\geq 10,000,000$ kopya/ml olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, HSK sürveyansı, özellikle sirozlu hastalarda uzun dönem KHB yönetiminin önemli bir parçası olmalıdır.

IFN'nin zor tolere edilmesi ve belirgin yan etki profili nedeni ile kullanımının sınırlı kalmasına rağmen, oral antivirallerin de uzun süreli kullanımı zorunlu kılması ve direnç ortaya çıkması dezavantajlarıdır (Ayoub 2008, Sonneveld 2010). IFN yan etkileri ile alakalı çalışmaların çoğu HCV enfeksiyonu tedavisi esnasında yapılmış gözlemlere dayanmaktadır ve en sık bildirilen yan etkisi %60-90'lık bir insidansla yorgunluktur (Mark 2011). IFN enjeksiyonu, tipik olarak ateş (%20-30), baş ağrısı (%40-50) ve miyaljiyi (%20-30) içeren influenza benzeri semptomlara neden olabilir (Gervais 2001, Manns 2011, Fried 2002, Hadziyannis 2004, McHutchison 2009). Glue ve ark. 'nın çalışmasında, IFN- α 2b, karakteristik bir grip benzeri sendroma neden olmuştur. Deneklerde, doz uygulamasından 8-24 saat sonra semptomlardan en sık baş ağrısı, halsizlik ve yorgunluk bildirilmiş ve bu sendromun şiddeti ilk dozdan sonra en yüksek olarak gözlenmiş ve tedavinin ilk haftalarında azalmaya meyilli olduğu tespit edilmiştir. Semptomların şiddetinin ve sıklığının doz bağımlı olduğu tespit edilmiş. 24 haftalık tedavi dönemi boyunca en sık bildirilen yan etkiler arasında yorgunluk, baş ağrısı, grip benzeri semptomlar ve miyalji tespit edilmiştir (Glue 2000). Bizim çalışmamızda da PEG-IFN- α +NA grubunda en sık görülen yan etki hastaların %73'ünde görülen miyalji ve bitkinlik/halsizliktir. Ateş ve baş ağrısı bu hastaların %65,3'ünde görülmüştür. PEG-IFN- α monoterapisinde ise hastalarımızda en sık görülen yan etki %44,5 oran ile miyalji olup diğer yan etkiler sırasıyla, baş ağrısı (%44,5), bitkinlik/halsizlik (%44,5), ateş ve titreme (%40,7) olmuştur.

PEG-IFN kaynaklı kemik iliği baskılanması nötrojeni ve trombositopeniye yol açabilir. IDEAL çalışmasında mutlak nötrofil sayısı $< 750/\text{mm}^3$ olması hastaların %22,2-

27'sinde, mutlak nötrofil sayısı <500 olması %3-6 hastada görülmüştür (McHutchison 2009, Poordad). Benzer şekilde, PEG-IFN- α ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda ciddi trombositopeni (<25,000/mm³) insidansı düşüktür (~% 1) ve belirgin kanamalar nadirdir (Schmid 2005, Poordad, Roomer 2010). Glue ve ark. 'nın çalışmasında, hem pegile edilmiş hem de pegile olmayan IFN- α 2b, doz bağımlı olarak lökosit, nötrofil ve trombosit sayılarını azalttığı görülmüştür. Bu düşüşler, ilk dozdan 24 saat sonra maksimal olmuş ve tedavi kesildikten 4 hafta sonra, ortalama değerler başlangıç seviyesine dönmüştür (Glue 2000). Çalışmamızda da PEG-IFN bazlı tedavi alan hastalarda trombositopeni (<100,000 mm³) %3,7-19 oranında ve nötropeni (<750/mm³) %3,7-7,7 oranında görülmüştür. Hiçbir hastada ciddi trombositopeni ve buna bağlı belirgin kanama görülmemiştir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra tüm hastalarda nötrofil ve trombosit değerleri başlangıç seviyesine dönmüştür.

Çalışmalarda, PEG-IFN ile ilişkili dermatolojik yan etkilerden en sık alopesi, dermatit, kaşıntı, kuru cilt ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%10 oranında) bildirilmiştir (Gallelli 2005, Hashimoto 2007, Kartal 2007, Yurci 2007, Grossmann 2008). Çalışmamızda PEG-IFN- α kullanan hastaların %40,7'si saç dökülmesi ve kaşıntı şikayeti bildirmiş iken; PEG-IFN- α +NA kullanan hastalarımızda saç dökülmesi %69,2, kaşıntı %53,8 oranında bildirilmiştir.

Raison ve ark.'nın yayınlamış olduğu derlemenin sonuçlarına göre; IFN- α tedavisi, geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik yan etkilerle ilişkilidir. Nöropsikiyatrik yan etkiler arasında depresyon, anksiyete ve yorgunluk belirtileri en yaygın olarak bilinen yan etkilerdir; ancak IFN- α ayrıca deliryumu indüklemeye yeteneğine sahiptir (özellikle kanser için yüksek dozlarda kullanıldığında) ve irritabilite ve/veya ajitasyon şeklinde bulgu veren maniye de yol açabilir. IFN- α ile tedavi, yüksek dozlarda ve düşük dozlarda bile, nadiren psikoz gelişmesi ile de ilişkili olmuştur (Raison 2005). Çalışmamızda PEG-IFN- α içeren antiviral tedavi rejimi alan hastalarda nöropsikiyatrik yan etkiler değerlendirildiğinde oranların yüksek olduğu dikkati çekmektedir; sinirlilik %37-69,2, unutkanlık %29,6-65,3, uykusuzluk %40,7-50, letarji %18,5-53,8, depresyon %22-50 oranlarında tespit edilmiş olup gerektiğinde hastalar psikiyatri ile konsulte edilerek önerileri alınmıştır. Psikiyatrik değerlendirme, IFN- α tedavisi planlanan hastalar için tarama sürecinin bir parçası olmalıdır ve hastalara IFN tedavisi esnasında psikiyatrik belirtiler için düzenli değerlendirmeler yapılmalı, uzman görüşü alınmalıdır.

Hepatit C tedavisi için IFN kullanmakta olan Amerikalı erkeklerde yapılan bir çalışmada, tedavi sırasında neredeyse hastaların %50'sinde erektil fonksiyon bozukluğu, ejakülasyon bozukluğu ve cinsel istek kaybı gibi nedenlerle cinsel yaşamın kötüleştiği bildirilmiştir (Nickel 2005). Bizim çalışmamızda da PEG-IFN- α içeren antiviral tedavi almış olan hastalarımızın %18,5-%34,5'inde impotans bildirilmiştir.

IFN tedavisinin gastrointestinal yan etkilerin tipik spektrumu; mide bulantısı (%30-40), kilo kaybı olan veya olmayan anoreksi (%20-30), diyare (%15-25), kusma (%10-15), karın ağrısı (%10-15), dispepsi (%5-10) ve kabızlıktır (%5) (Manns 2011, Fried 2002, Hadziyannis 2004, McHutchison 2009). Bizim çalışmamızda PEG-IFN- α monoterapisi alan hastaların %29,6'sında iştahsızlık, %22'sinde kilo kaybı, %11'inde ishal, %7,4'ünde bulantı ve kusma görülmüştür. Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastalardaki gastrointestinal şikayetlerin düzeldiği görülmüştür.

IFN bazlı tedavilerin en sık görülen otoimmün komplikasyonu hipotiroidizmdir (Gervais 2001, Tran 2005, Nadeem 2009). Hipotiroidizm insidansı, IFN bazlı tedavi gören hastalarda ~%3-4'tür ve kadınlarda erkeklere göre ve aile öyküsünde tiroid hastalığı olanlarda daha yaygındır (Manns 1999, Prummel 2003). Bizim çalışmamızda PEG-IFN- α bazlı tedavi alan hastalarımızın %7,4-7,7'sinde takiplerde tiroid fonksiyon testlerinde bozulma görülmüştür. Bu nedenle, IFN bazlı tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi esnasında da takip edilmelidir.

Manns ve ark. 'nın KHC'li hastalarda yaptıkları çalışmada PEG-IFN ve ribavirin alan hastaların %20'sinde öksürük ve/veya dispne görüldüğü raporlanmıştır (Manns 2001). Bizim çalışmamızda ise PEG-IFN bazlı tedavi alan hastalarda öksürük %18,5-46, dispne %18,5-42,3 oranında görülmüş ve gereken hastalarda Göğüs Hastalıkları uzmanlarının önerileri alınmıştır.

Uzun süreli tedavi için antiviral ilaçların iyi tolere edilmesinin mümkün olması gerekmektedir. Tescil III fazı çalışmaları sırasında, beş NA'nın tümü iyi tolere edilebilirlik ve genellikle uygun emniyet profillerini göstermiştir. Bununla birlikte, pazarlama sonrası gözetim sırasında uzun vadeli tedavide, çeşitli hematolojik bozukluklar, periferik nöropati, iskelet ve kardiyak miyopati, pankreatit, karaciğer yetmezliği ve laktik asidoz gibi bazı potansiyel engeller tespit edilmiştir (Fontana 2009). Lau ve ark. 'nın lamivudin tedavisi alan 27 KHB hastasını 2-4 yıl takip ettikleri çalışmada yan etki görülmemiştir (Lau 2000).

Bizim çalışmamızda, lamivudin tedavisi alan 92 hastanın 7'sinde yan etki görülmüş ve en sık görülen (3 hastada) yan etki amilaz artışı olmuş fakat hiçbir hastada pankreatit gelişmemiştir.

Buti ve ark. 'nın tenofovir kullanan 389 hastada tenofovirin güvenliğini ve etkinliğini araştırdıkları çalışmada, ilaç ilişkili yan etki (halsizlik, karın ağrısı, dikkat bozukluğu, baş dönmesi, osteoporoz, kreatinin artışı) nedeni ile ilacı bırakan 2 kişi (%0,5) olduğu; ilaç ilişkili ciddi yan etkilerin (akut pankreatit, osteopeni, osteoporoz, böbrek yetmezliği, ALT artışı) 5 hastada (%1,3) görüldüğü, 6 hastada (%1,5) serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dl artış olduğu, 5 hastada (%1,3) fosfat düzeyi < 2 mg/dl olduğu belirtilmiştir (Buti 2015). Bizim çalışmamızda tenofovir alan hastalarda akut pankreatit, böbrek yetmezliği, ALT artışı görülmemiştir. En sık görülen yan etki CPK artışı (%3,2) ve kreatinin artışı (%1,9); çok nadir görülen yan etkiler ise miyalji, halsizlik, bulantı ve kusma olmuştur. Tüm hastaların takiplerde kalsiyum ve fosfor düzeylerine bakılmış, normal sınırlar içinde seyrettiği görülmüştür.

Bilge ve ark. 'nın yaptığı, tenofovir ve entekavir kullanan hastaların irdelendiği çalışmada her iki ilacın da iyi tolere edildiği ve klinik olarak önemli yan etkiler bildirilmediği, gözlem periyodunun sonunda kreatininde anlamlı bir artış gözlenmemiş olduğu belirtilmiştir (Bilge 2012). Lampertico ve ark. 'nın naiv KHB'li hastalarda entekavir ve tenofovir tedavilerini inceledikleri çalışmada da ciddi bir yan etki görülmemiş ve yan etki nedeniyle ilaç kesilmemiştir (Lampertico 2013). Woo ve ark. 'nın yaptığı meta-analiz sonucunda da oral antiviral tedaviler arasında yan etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Woo 2010). Tenofovir ve entekavir kullanmakta olan 135 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmiş olduğu bir tez çalışmasında, toplam yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde, entekavir grubunda %18 hastada, tenofovir grubunda %21 hastada yan etki ile karşılaştığı görülmüş ve istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki hasta grubunda da en sık görülen yan etki halsizlik olmuş; bunun dışında görülen diğer yan etkiler baş ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kilo kaybı ve uykusuzluk olarak belirtilmiştir (Alkan 2013). Çalışmamızda, tenofovirden %7,84, entekavirde %7,89 oranında yan etki görülmüş ve diğer çalışmalarla benzer şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür bilgisini destekler şekilde, en düşük yan etki profiline sahip ilaçlar çalışmamızda da tenofovir ve entekavir olmuştur.

Marcellin ve ark. 'nın tenofovir ve adefoviri kıyaslayan 2008 yılındaki çalışmalarının sonuçlarında, adefovir dipivoksil kullanan hasta grubuna göre tenofovir alan hasta grubunda sürekli olarak daha sık görülen tek yan etki bulantı olmuş ve 48 haftalık süre boyunca tenofovir ile tedavi edilen KHB'li hastalarda renal toksik etkiler gözlenmemiştir (Marcellin 2008). Marcellin ve ark. 'nın 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada ise 5 yıl TDF alan hastaların % 1'inde kreatinin artışı (serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dL artış) görülmüştür (Marcellin 2013). Buti ve ark. 'nın 2015 yılında yayınlamış oldukları çalışmanın sonuçlarında, TDF ile serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dL artışın hastaların %1,5'inde olduğu belirtilmiştir (Buti 2015). Çin'de 53,500 hasta ile yapılmış, median takip süresi 4,9 yıl olan bir çalışmada, NA tedavisinin genel olarak böbrek yetmezliği (%1,4) ve renal replasman tedavisi (%0,7) dahil olmak üzere ciddi renal olay riskini arttırmadığı gösterilmiştir (Wong 2015). Yakın zamandaki bir başka çalışma, tedavi edilmemiş KHB hastalarında bile kronik böbrek hastalığı (KBH) progresyon riskinin önemli ölçüde olduğunu göstermiştir; 5 yıllık kümülatif KBH progresyonu insidansı TDF ile tedavi edilenlerde %48, tedavi edilmeyen hastalarda %43 bulunmuştur (Wong 2017). Bu, özellikle eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus, önceden var olan böbrek yetmezliği veya nefrotoksik ajanların kullanımı gibi nefrotoksisite risk faktörleri iyi bilinen kişilerde önemlidir (Ridruejo 2012). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde tenofovir kullanan hastaların %1,9'unda takiplerde serum kreatinin düzeylerinde artış meydana gelmiş ve bu hastaların ikisinde tenofovir tedavisinin entekavir ile değiştirilmiş olduğu tespit edilmiştir.

Hadziyannis ve ark. 'nın çalışmasında, adefovir alan hastalarda 5 yıllık takipte serum kreatinin düzeyi ≥ 0.5 mg/dL artış, plasebo grubundaki olgulara kıyasla %3-4 arasında bulunmuştur (Hadziyannis 2005). Çalışmamızda da adefovirin bu yan etkisi benzer şekilde %3,85 oranında (26 hastanın 1'inde) bulunmuştur. Sonuç olarak, KHB tedavisi için kullanılan tüm NA'lar böbrek yoluyla atıldığından böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamaları gereklidir ve tüm hastalarda kreatinin klerensinin düzenli olarak izlenmesi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda fosfatın izlenmesi önerilir.

Telbivudin, eGFR'yi düzeltebileceği ve adefovir verilen hastalarda nefrotoksisiteyi önleyebileceği şeklinde ilginç bir gözlem vardır (Li 2012). Bununla birlikte, telbivudinin KBH'i ve renal replasman tedavisi gereksinimini gerçekten azalttığını gösteren katı klinik veriler olmamıştır; Wong ve ark. 'nın popülasyon temelli çalışmasında, telbivudin kullanan

hastaların sayısı az olduğundan, telbivudinin böbrek sonuçları üzerindeki bu etkisi gösterilememiştir (Wong 2015). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 1 hastada, tedavi öncesi kreatinin seviyesi normalin üstünde iken telbivudin tedavisi altında takiplerde kreatinin seviyesinde 0,3 mg/dL azalma olduğu görülmüştür.

Telbivudinin tescil çalışmasında, 1 yıllık tedaviden sonra katılımcıların %7.1'inde CPK'da normalin üst sınırının yedi katından fazla artış tespit edilmiştir (Lai 2007). 655 KHB hastasını içeren 4 yıllık açık etiketli bir çalışmada, katılımcıların %71'inde serum CPK'da artış yaşanmış, ancak bu tür yükselmeler, telbivudini durdurmaya gerek kalmadan, genellikle geçici ve geri dönüşümlü olmuştur. Aynı çalışmada, miyalji %6,1 oranında görülmüş; bu hastalardan üçünde klinik miyopati gelişmiş olması nedeni ile telbivudin tedavisi sonlandırılmıştır (Wang 2013). Literatürde telbivudin tedavisi esnasında klinik olarak anlamlı miyopati, rabdomiyoliz veya miyokardit bildirilen bir olgu olmamakla birlikte, bu tür hastalar için CPK düzeylerinin izlenmesi ve kas toksisitesi semptomlarının sorgulanması hala tavsiye edilmektedir (Zou 2011). Bizim çalışmamızda telbivudin tedavisi alan 134 hastada ilaca bağlı en sık görülen yan etki CPK artışı (%27,6) olmuştur. Miyalji daha az oranda görülmüştür (%3). Hiçbir hastamızda rabdomiyoliz gibi ciddi bir kas toksisitesi görülmemiş; fakat CPK artışı olması nedeni ile telbivudin almakta olan 21 hastanın (%15,6) (bu hastaların 2'sinde miyalji de eşlik etmekte) tedavisinin değiştirilmiş olduğu tespit edilmiştir.

NA'lar, mitokondriyal DNA replikasyonunu, insan DNA polimeraz-c'nin inhibisyonu yoluyla etkileyebilir, bu da miyopati, periferik nöropati ve laktik asidoz dahil olmak üzere, mitokondriyal toksisitenin farklı klinik özelliklerine yol açabilir (Fung 2014). Entekavirin uzun süreli klinik çalışmalarında beş yıllık tedavi süresince laktik asidoz vakası bildirilmemiştir (Manns 2012). Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada laktik asidoz görülmemiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, tenofovir (%26,8), telbivudin (%23,4) ve entekavir (%20) en sık kullanılan tedaviler olarak tespit edilmiştir.
2. Hastalarımızın çoğunluğunda (%87,7) HBeAg (-) dir.
3. Birinci yıl sonu virolojik yanıt oranları telbivudinde %92,5, lamivudinde %82,6, entekavirde %72,8, tenofovirde %60,7, adefovirde %26,9, PEG-IFN- α 'da %22,2, PEG-IFN- α +NA'da %65,3 olarak bulunmuştur.
4. Virolojik yanıt oranı en düşük ilaç, PEG-IFN- α dır.
5. Telbivudin yüksek düzeyde başarı ile ilişkili olsa da gerek vaka sayısının azlığı gerekse sadece viral yükü düşük hastalarda kullanılmış olması değerlendirilmesini kısıtlayan faktörlerdir.
6. Tedavisi beş yıl devam eden 107 hasta mevcuttu; bunlardan 46'sı entekavir, 27'si tenofovir, 24'ü lamivudin, 7'si telbivudin, 3'ü adefovir kullanmaktaydı. Beşinci yılda virolojik yanıt oranlarının entekavir, tenofovir, telbivudin ve adefovir kullanmakta olan grupta %100 olduğu görülmüştür. Mevcut kanıtlar, birçok hastada tam ve sürekli viral supresyonu sağlamak için NA'larla uzun süreli tedavinin gerektiğini düşündürmektedir. Nükleoz(t)id analogları ile kür oranları düşük olduğundan, çoğu hastada süresiz tedavi gerektirir.
7. HBeAg serokonversiyonu PEG-IFN- α +NA, telbivudin ve lamivudinde saptanmamış olup, PEG-IFN- α 'da %50, tenofovirde %14,3, entekavirde %36,3 oranında saptanmıştır.
8. Tüm hastalar değerlendirildiğinde HBsAg klirensi %2,3 olarak saptanmıştır. PEG-IFN- α +NA ile %11,5, lamivudin ile %4,3, PEG-IFN- α ile %3,7, telbivudin ile %2,2, entekavir ile %0,9, tenofovir ile %0,7 hastada HBsAg klirensi saptanırken, adefovir grubunda HBsAg klirensi görülmemiştir. Tüm tedaviler değerlendirildiğinde, HBsAg kaybı ve kür oranları yetersizdir.
9. PEG-IFN- α içeren bir tedavi rejimi ile tedavi edilirken HBsAg klirensi gelişen hastalarda bu durum ortalama 57. ayda gerçekleşmiş ve PEG-IFN- α ile tedavi edilirken HBsAg klirensi interferon tedavisi sonlandırıldıktan aylar sonra gelişmiştir.
10. Lamivudin direnci olduğu düşünülerek tedavi değişimi yapılan hastaların oranı %43,5 olarak bulunmuştur. Lamivudinde başlangıçta virolojik yanıt oranları iyi iken, zamanla direnç oranları artmaktadır.

11. Çalışmamızda telbivudinde %13,4, entekavirde %7, tenofovirde %0,65 oranında virolojik kırılma gözlenmiştir; fakat genotipik direnç çalışması yapılamadığı için gerçek direnç oranları belirlenememiştir.
12. İlaç direncinin ortaya çıkması gibi tedavi başarısızlıklarının erken tespitine imkan vermek için tedaviye verilen yanıtlar düzenli olarak değerlendirilmelidir.
13. Mevcut tedaviler arasında en sık yan etki görülen grup PEG-IFN- α +NA (%92,3) ve PEG-IFN- α (77,8) olarak tespit edilmiştir. PEG-IFN- α +NA tedavisinde en sık görülen yan etkiler sırasıyla, miyalji, halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, saç dökülmesi, ateş, artralji ve baş ağrısıdır. PEG-IFN- α monoterapisinde ise en sık görülen yan etkiler sırasıyla, miyalji, baş ağrısı, halsizlik, ateş ve titremedir.
14. Tolerasyonun kötü olması ve belirgin yan etki profili nedeni ile IFN kullanımı sınırlı kalmalıdır. IFN tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir.
15. Tüm tedaviler değerlendirildiğinde yan etki görülme oranları en düşük tedaviler tenofovir ve entekavir olarak bulunmuş ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.
16. Tenofovir kullanan hastaların %1,9'unda, takiplerde serum kreatinin düzeylerinde artış meydana gelmiştir; bu oran entekavirde %0,9, adefovirde %3,8 olarak bulunmuştur.
17. Telbivudin tedavisi altındaki hastalarda en sık görülen yan etki CPK artışı (%27,6) olmuştur ve bu nedenle %15,6'sında tedavi değişimi yapılmıştır; fakat hiçbir hastada rabdomiyoliz gibi ciddi kas toksisitesi bulguları görülmemiştir.
18. Yüksek virolojik yanıt oranları, kullanım kolaylığı, düşük yan etki profili ve düşük direnç oranları dikkate alındığında günümüzde KHB tedavisinde tenofovir ve entekavir tercih edilmelidir.
19. HSK sürveyansı, özellikle sirozlu hastalarda uzun dönem KHB yönetiminin önemli bir parçasıdır. Çalışmamızda 3 hastada HSK geliştiği tespit edilmiştir ve bu üç hastanın da başlangıçta sirotik olduğu dikkat çekmektedir.
20. Serum HBV DNA'sını baskılayan son derece güçlü ajanların bulunmasına rağmen, cccDNA'nın tamamen ortadan kaldırılması henüz mümkün olmamıştır. KHB hastalarında yaşam kalitesinin artırılması, siroz ve HSK gibi komplikasyonların önlenmesi ve kür sağlanması amaçları ile yeni tedavi stratejileri üzerinde daha çok çalışma yapılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

- Ağca H. Hepatit B virüs Serolojisi. Edt; Altındış M, Tabak F; Hepatit Mikrobiyolojisi, İstanbul Tıp Kitabevi 2015; 76-82.
- Aoki F Y, Hayden F G, Dolin R. Antiviral Drugs (other than antiretrovirals). Edt; Mandell G L, Bennett J E, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases 2010; 565-610.
- Ay P, Torunoğlu MA, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y, Dilman Y. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. Euro Surveill 2013; 18(47) pii:20636.
- Aygen B. Kronik Hepatit B'li Hastalarda Oral Antiviral Tedavi Yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics 2013;6(1):21-28.
- Ayoub SB, Keefe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 167-77.
- Başarır İ, İlikhan S, Harmandar F, Soyaltın U E, Aydemir S, Üstündağ Y. Kronik aktif hepatit B tanılı hastalarımızın tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2013;12(2):58-65.
- Bertoletti A, Gehring AJ. Immune therapeutic strategies in chronic hepatitis B virus infection: virus or inflammation control? PLoS Pathog. 2013;9(12)
- Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. Pharmacoeconomics 2002; 20 (1): 1-7.
- Bilge, Ü., An, B. K., Gümürdülü, Y., Soylu, A., & Akin, M. S. (2012). Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol*, 23(3), 247-252.
- Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. Edt; Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri 2002;1350-1370.
- Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Edt; Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007;11-21.
- Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis. 2007; 11(4):685-706.
- Boettler T, Thimme R. Antiviral therapy in hepatitis B virus associated liver cirrhosis. Dig Dis. 2015;33:608-12.
- Bowden S. Serological and molecular diagnosis. Semin Liver Dis 2006; 26(2): 97-103.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344(7):495-500.

- Brunetto, M. R., Oliveri, F., Colombatto, P., Moriconi, F., Ciccorossi, P., Coco, B., ... & Cavallone, D. (2010). Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 139(2), 483-490.
- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000;31:241-246.
- Buster , Erik H., et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after longterm follow-up of HBeAg positive patients treated with peginterferon alpha-2B. In: *Hepatology* 2008;135:459-467.
- Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196.
- Buti, M., Tsai, N., Petersen, J., Flisiak, R., Gurel, S., Krastev, Z., ... & Kitrinos, K. M. (2015). Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Digestive diseases and sciences*, 60(5), 1457-1464.
- Cao, Z. H., Ma, L. N., Zhang, H. W., Liu, Y. L., & Chen, X. Y. (2013). Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *Journal of digestive diseases*, 14(8), 446-450.
- Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:185.
- Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunology and Cell Biology* 2007;85:16-23.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N.Engl J Med* 1997; 336 (26): 1855-1859.
- Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26(4), 628–638 (2011).
- Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363.
- Chen P, Yu C, Wu W, et al. Serological profile among HBsAg-positive infections in Southeast China: a community-based study. *Hepat Mon.* 2013;13:1–6.
- Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J. U. N., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., ... & Reveal-HBV Study Group. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*, 295(1), 65-73.

- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298–305.
- Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30009.
- Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411.
- Cunha-Silva, M., Marinho, F. R., Oliveira, P. F., Lopes, T. M., Seva-Pereira, T., Lorena, S. L., & Almeida, J. R. (2017). Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(4), 441-447.
- Demirtrk N, Demirdal T, Toprak D, Altindiş M, Aktepe OC. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. *Turk J Gastroenterol*. 2006 Dec;17(4):267-72.
- Dogan UB, Kara B Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23:247-252.
- Doo EC, Ghany M. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis* 2010; 14:397-408.
- Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic patients: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int*. 2013;33: 137–50.) (Lau GKK. Current treatments for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a comparison focusing on HBeAg seroconversion. *Liver Int*. 2010;30:512–20.
- Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic patients: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int*. 2013;33: 137–50.
- EASL Clinical Practice Guidelines:Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50: 227–42.
- Erdoğan E. Kronik Hepatit B Hastalarında Oral Antiviraller ve Pegile İnterferon Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakltesi İ Hastalıkları AD, 2017.
- Erhard A., et al. "HBV genotypes are the strongest predictors of response to interferon-alfa treatment: multivariate evaluation in 1229 hepatitis B patients." *Hepatology* 2008;48:700A
- Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54:1009.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-398.

- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.*2008;48:335–352.
- Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 suppl): 96-102.
- Fried, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 975–982 (2002).
- Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 49(Suppl. 5), S185–S195 (2009).
- Fung SK, Fontana RJ. Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2006;10:275-302.
- Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004;9:1013-1026.
- Fung, J., Seto, W. K., Lai, C. L., & Yuen, M. F. (2014). Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(3), 428-434.
- Fung, S. K., Chae, H. B., Fontana, R. J., Conjeevaram, H., Marrero, J., Oberhelman, K., ... & Lok, A. S. (2006). Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*, 44(2), 283-290.
- Galizzi J, Teixeira R, Fonseca JCF, Souto FJD. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatol Int.* 2010;4:511–5.
- Gallelli, L., Ferraro, M., Mauro, G. F. & De Sarro, G. Generalised dermatitis induced by pegylated interferon-alpha-2b in a patient infected with genotype-1 hepatitis C virus—presentation of a case. *Clin. Drug Investig.* **25**, 281–284 (2005).
- Gervais, A., Boyer, N. & Marcellin, P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Safety* 24, 375–384 (2001).
- Glue, P., Fang, J. W., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C., Sabo, R., Gupta, S. K., ... & Jacobs, S. (2000). Pegylated interferon- α 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 68(5), 556-567.
- Grossmann, S. D. C., Teixeira, R., de Aguiar, M. C. F. & do Carmo, M. A. V. Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **20**, 702–706 (2008).
- Guido M. Chronic Hepatitis: Grading and Staging. Ed: Saxena R, Practical Hepatic Pathology A diagnostic Approach. 1st Edition, Elsevier Inc, Philadelphia, USA 2011;201-233.

- Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221-227.
- Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnik off E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:135–151.
- Güzelbulut F, Ovünç AO, Çetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012;59:477- 480.
- Hadziyannis, S. J. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 140, 346–355 (2004).
- Hadziyannis, S. J., Tassopoulos, N. C., Heathcote, E. J., Chang, T. T., Kitis, G., Rizzetto, M., ... & Arterburn, S. (2005). Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 352(26), 2673-2681.
- Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578–583.
- Hashimoto, Y., Kanto, H. & Itoh, M. Adverse skin reactions due to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus. *J. Dermatol.* 34, 577–582 (2007).
- Hülagü, S., Kantarçeken, B., Yakaryılmaz, F., & Yurc, A. (2012). Safety of peginterferon alfa-2a (40KD) treatment in patients with chronic hepatitis B infection: an observational, multicenter, open label, non-interventional study in Turkish patients. *Turk J Gastroenterol*, 23(5), 552-559.
- Ishak K, Baprista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696-699.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123.
- Kaçmaz B. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C infections in Ankara city. *Viral Hepatitis J.* 2003; 9(8):97–101.
- Karaman S. Kronik Hepatit B Tanılı Hastalarda Oral Antiviral Tedavilerin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, 2016.
- Kartal, E. D., Alpat, S. N., Ozgunes, I. & Usluer, G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19, 817–820 (2007).

- Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1345-61.
- Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushirolumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637-645.
- Kim, G. A., Lim, Y. S., An, J., Lee, D., Shim, J. H., Kim, K. M., ... & Suh, D. J. (2014). HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*, 63(8), 1325-1332.
- Kim, V., Abreu, R. M., Nakagawa, D. M., Baldassare, R. M., Carrilho, F. J., & Ono, S. K. (2016). Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*, 23(3), 154-169.
- Kleiner DE, The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64.
- Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med* 1996;100:98-109.
- Köksal İ. Kronik Hepatit B de Genel Tedavi Yaklaşımı. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2013; 255-264.
- Köksal İ. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Güncel Tedavisi. Edt; Güner R, Tabak F, *Viral Hepatit 2018*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018; 185-201.
- Kölgelir S, Demir S, Aktuğ DN, et al. Seropositivity of HbsAg and anti-HCV in Pregnant Women in Adıyaman. *Viral Hepatitis Journal.* 2012; 18(3): 98-101.
- Köse Ş, Ulusoy MT, Akkoçlu G ve ark. Entecavir Therapy in Turkish Adult Patients with Chronic Hepatitis B: One-Year Results from Izmir Province, Turkey. *Hepat Mon* 2010;10(3):183-187.
- Köse Ş. Kronik Hepatit B Tedavisinde Pegile İnterferonların Yeri: Ne Zaman, Hangi Hastalara Verilmeli? *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013;6(1):29-33.
- Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134:1376.
- Kwon, H., & Lok, A. S. (2011). Hepatitis B therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 8(5), 275.
- Lai, C. L., Gane, E., Liaw, Y. F., Hsu, C. W., Thongsawat, S., Wang, Y., ... & Naoumov, N. V. (2007). Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 357(25), 2576-2588.
- Lai, M., Hyatt, B. J., Nasser, I., Curry, M., & Afdhal, N. H. (2007). The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*, 47(6), 760-767.

- Lampertico P, Soffredini R, Viganò M et al. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. *Hepatology* 54 (Suppl.), 1041A (2011).
- Lampertico, P., Del Ninno, E., Viganò, M., Romeo, R., Donato, M. F., Sablon, E., ... & Colombo, M. (2003). Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*, 37(4), 756-763.
- Lampertico, P., Soffredini, R., Viganò, M., Minola, E., Cologni, G., Rizzi, M., ... & Gubertini, G. A. (2013). 5-Year entecavir treatment in nuc-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *Journal of Hepatology*, (58), S306-S307.
- Lau, D. T. Y., Khokhar, M. F., Doo, E., Ghany, M. G., Herion, D., Park, Y., & Kuhns, M. C. (2000). Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*, 32(4), 828-834.
- Lau, G. K., Piratvisuth, T., Luo, K. X., Marcellin, P., Thongsawat, S., Cooksley, G., ... & Chang, W. Y. (2005). Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 352(26), 2682-2695.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337:1733-45.
- Li, X., Zhong, C., Yang, S., Fan, R., Peng, J., Guo, Y., ... & Hou, J. (2012). Influence of adefovir dipivoxil or telbivudine monotherapy on renal function of patients with chronic hepatitis B. *Journal of Southern Medical University*, 32(6), 826-829.
- Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and The Disease. *Hepatology* 2009;49(5):13-21.
- Liaw YF, Leung N, Guan R et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update, *Hepat Int* 2008;2:263-283.
- Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25:472.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1521-1531.
- Liaw, Y. F., Gane, E., Leung, N., Zeuzem, S., Wang, Y., Lai, C. L., ... & Han, S. H. (2009). 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 136(2), 486-495.
- Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (6-7): 436-450.
- Lok AS and McMahon B. Chronic Hepatitis B Update 2009. 2009;50:661-662.
- Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.

- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (2): 351-366.
- Manns MP, Akarca US, Chang TT et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin. Drug Saf.* 11(3), 361–368 (2012).
- Manns, M. P. & Rambusch, E. G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 31 (Suppl. 1), 39–42 (1999).
- Manns, M. P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358, 958–965 (2001).
- Marcellin, P., Chang, T. T., Lim, S. G. L., Sievert, W., Tong, M., Arterburn, S., ... & Rousseau, F. (2008). Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 48(3), 750-758.
- Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I. M., ... & Bornstein, J. D. (2013). Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*, 381(9865), 468-475.
- Marcellin, P., Gane, E. J., Flisiak, R., Trinh, H. N., Petersen, J., Gurel, S., ... & Schall, R. E. A. (2014). long Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with no Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials: 229. *Hepatology*, 60, 313A-314A.
- Marcellin, P., Heathcote, E. J., Buti, M., Gane, E., de Man, R. A., Krastev, Z., ... & Manns, M. (2008). Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 359(23), 2442-2455.
- Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986–998.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
- McHutchison, J. G. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 361, 580–593 (2009).
- Meral CE. Kronik hepatit B tedavisinde entekavir ve tenofovir kullanımının uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir 2012.
- Mills SE. *Alimentary Tract, Liver. Histology for pathologists* 3rd Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2007;685-703.

- N.A. Terrault, N. Bzowej, K.M. Chang, J.P. Hwang, M.M. Jonas, M.H. Murad. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B *Hepatology*, 63 (2016), pp. 261.
- Nadeem, A. *et al.* Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 19, 86–89 (2009).
- Nair S, Perrillo R. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: Is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia?. *Hepatology* 2001; 34:1021-1026.
- Netter's Essential Histology (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2009;313-327.
- Nickel, T., Sonntag, A., Backmund, M. & Pollmacher, T. Depression during therapy with interferon alpha—how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry* 38, 102–104 (2005).
- Öncül O. Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi. Edt; Güner R, Tabak F, *Viral Hepatit 2018*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018; 231-251.
- Özsan M. HBV enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. Edt; Tabak F, Balık İ, Tekeli E, *Viral Hepatit 2007 kitabı*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007;1. Baskı:124-134.
- P. Lampertico, M. Maini, G. Papatheodoridis. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference *J Hepatol*, 63 (2015), pp. 1238-1253.
- Petersen J, Buggisch P, Stoehr A *et al.* Stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy before HBsAg loss or seroconversion in HBeAg negative patients: experience from four referral centers in Germany. *J. Hepatol.* 54, S299 (2011).
- Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 6:6, 683-694, (2012).
- Poordad, F. *et al.* Hematologic safety data from the IDEAL trial: neutropenia, anemia, and thrombocytopenia profiles of peginterferon alfa/ribavirin. Presented at the 59th meeting of the AASLD.
- Prummel, M. F. & Laurberg, P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 13, 547–551 (2003).
- Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-1251.
- Raison, C. L., Demetrasvili, M., Capuron, L., & Miller, A. H. (2005). Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . *CNS drugs*, 19(2), 105-123.
- Reijnders JG, Deterding K, Petersen J *et al.*; VIRGIL Surveillance Study Group. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J. Hepatol.* 52(4), 493–500 (2010).

- Ridruejo, E., & Silva, M. O. (2012). Safety of long-term nucleos (t) ide treatment in chronic hepatitis B.
- Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, Lanza AG, Messina V, Iannacone C, Massetto B, Regep L, Colombo M, Janssen HL, Lampertico P. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56(5):1006-11.
- Robinson BJ, Pierson SLL. Clinical Virology. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. *Textbook of Diagnostic Microbiology*, Saunders 2011;732.
- Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2006 Nov;37:206-212.
- Roomer, R., Hansen, B. E., Janssen, H. L. & de Knegt, R. J. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. **53**, 455–459 (2010).
- Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 8th ed. Philadelphia. W.B. Saunders;2006;1551-1573.
- Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in preand post-li-ver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1419-1427.
- Schmid, M. et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* **54**, 1014–1020 (2005).
- Shi, Z., Yang, Y., Ma, L., Li, X., & Schreiber, A. (2010). Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 116(1), 147-159.
- Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa 2-b for HBe-Ag positive chronic hepatitis B using on treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010; 52: 1251-7.
- Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C . İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007; 79- 99.<http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/58/5806.pdf>
- Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–1088.
- Tabak F, Bilgöl M, Bahadır C ve ark. KHB Olgularının Virolojik Parametreler açısından İrdelenmesi. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 12-15 Nisan 2012 Antalya.
- Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B InfectionA Review. *JAMA*. 2018;319(17):1802–1813.

- Tanwars S, Dusheiko G. Is there any value to hepatitis B virus genotype analysis? *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(1):37-46.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Longterm monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49(5):1503-14.
- Terrault NA, Bzowej N, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261–83.
- Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013*, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013; 27-70.
- Tran, H. A., Jones, T. L. & Batey, R. G. The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination Interferon-alpha2beta and Ribavirin. *BMC Endocr. Disord.* 5, 8 (2005)
- Tseng, T. C., Liu, C. J., Yang, H. C., Su, T. H., Wang, C. C., Chen, C. L., ... & Kao, J. H. (2012). High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*, 142(5), 1140-1149.
- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- Turhanoglu M, Onur A, Bilman FB, Ayaydin Z, Aktar GS. Eight year seroprevalence of HBV, HCV and HIV in Diyarbakir Training and Research Hospital. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(11):1595-1601.
- Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulamaları Tebliği <http://www.sgk.tr> (Resmi Gazete 24.03.2013-28597- Kronik Hepatit B tedavisi (Değişik başlık:RG-18/6/2016-29746))
- Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) 2017;16-39.
- U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead's Vemlidy (Tenofovir Alafenamide) for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2016/11/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-vemlidy-tenofovir-alafenamide-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection> (Accessed on November 28, 2016).
- Uhl P, Fricker G, Haberkorn U, Mier W, Current status in the therapy of liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2014; 15:7500-7512.
- van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 51(1), 73–80 (2010).
- Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.

- Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31 (1): 207-210.
- Wang, Y., Thongsawat, S., Gane, E. J., Liaw, Y. F., Jia, J., Hou, J., ... & Bao, W. (2013). Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*, 20(4), e37-e46.
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1.
- Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3071.
- Wong, G. L. H., Tse, Y. K., Wong, V. W. S., Yip, T. C. F., Tsoi, K. K. F., & Chan, H. L. Y. (2015). Long-term safety of oral nucleos (t) ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology*, 62(3), 684-693.
- Wong, G. L., Yip, T. C. F., Tse, Y. K., Chan, H. L. Y., & Wong, V. W. (2017, October). Chronic kidney disease stage progression in 4,458 patients on nucleos (t) ide analogues for chronic hepatitis B—a propensity-score-matched cohort study. In *Hepatology* (Vol. 66, pp. 494A-495A).
- Woo, G., Tomlinson, G., Nishikawa, Y., Kowgier, M., Sherman, M., Wong, D. K., ... & Krahn, M. (2010). Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*, 139(4), 1218-1229.
- World Health Organization Hepatitis B. Fact sheet number 204(2016)
- Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology* 2014; 146:15.
- Yılmaz F, Yücel G, Özdemir N, Ersöz G, Kronik C Hepatitinde Histopatolojik Özellikler: Kronik B Hepatiti İle Karşılaştırmalı Bir Çalışma *Ege Tıp Dergisi* , 2000,39 (1): 5 – 10.
- Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Oral Antiviraller. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis Special Topics* 2013;6(1):15-20.
- Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34):785-91.
- Yurci, A. et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19, 811–815 (2007).
- Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 2011;(2):86-91.

Zou, X. J., Jiang, X. Q., & Tian, D. Y. (2011). Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *Journal of viral hepatitis*, 18(12), 892-896.

Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 137(5), 1593–608.e1(2009).

