



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK HBV ENFEKSİYONU NEDENİYLE TEDAVİ ALAN  
HASTALARIN TEDAVİ AJANLARINA GÖRE SERUM LİPİT  
PROFİLLERİNİN TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞİŞİMİ VE BU DEĞİŞİMİN  
ATEROSKLEROZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güneş ŞANVER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA /2025**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK HBV ENFEKSİYONU NEDENİYLE TEDAVİ ALAN  
HASTALARIN TEDAVİ AJANLARINA GÖRE SERUM LİPİT  
PROFİLLERİNİN TEDAVİ SÜRECİNDE DEĞİŞİMİ VE BU DEĞİŞİMİN  
ATEROSKLEROZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Güneş ŞANVER**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Ahmet YOZGAT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA /2025**

## TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında maddi manevi bana her türlü desteği veren, sevgilerini esirgemeyen bilge ağabeyim Ufuk ŞANVER'e, canım annem Bahar ŞANVER'e ve sevgili babam Hasan ŞANVER'e

Bana Gastroenteroloji yan dalını sevdiren, tezimi yazma sürecimde bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet YOZGAT'a

İç hastalıkları eğitimim boyunca iyi ve kötü her anımda yanımda olan, beni destekleyen, düşünen, kollayan, hüznüme ve sevincime ortak olan sevgili eş kıdemim Dr. Pelin Nur ÇELİKMAKAS'a ve diğer eş kıdemlerime

Asistanlık hayatımı, kliniğimizin çehresini ve bitmeyen enerjisiyle elinin uzandığı her yeri güzelleştiren kliniğimizin adeta ikinci "Gül Ablası" olan sevgili mesai arkadaşım Dr. Gül Nazik SEVİNÇ'e

Tezimi yazma sürecimin her aşamasında bana moral ve motivasyon veren kıymetli meslektaşım Dr. Gökçen ÇAMDALI'ya

Ankara EAH Dahiliye'yi kocaman bir aile yapan tüm asistan yol arkadaşlarıma, bilgileri ve tecrübeleriyle beni eğiten uzman abla ve abilerime, candan çalışmalarlarıyla bize şevk veren hemşire arkadaşlarıma, zor çalışma günlerini güzelleştiren sekreter ablalarım ve diğer hastane çalışanlarına

Burak Bora Anadolu Lisesi günlerimizden beri arkadaşlığımızı aynı heyecanla devam ettirdiğimiz, yaşamımızın önemli evrelerini beraber keşfettiğimiz, hayatlarımızı eğlenceli kıldığımız, birbirimizin adeta ciğerini bildiğimiz lise dostlarım Orkun, "Çerkes" namıyla Kasım, Beyza, Murat, Berke ve Jerfi'ye teşekkür ederim.

Son olarak artık aramızda olmayan, tezimi tamamladığımı göremeyen, kişiliğime ve mesleğime katkılarıyla benim yüreğimde var olmaya hep devam edecek sevgili Doç. Dr. Murat ERDOĞAN ve Prof. Dr. Gül GÜRSOY hocalarıma ayrıca teşekkür ederim. Sizi çok özleyorum. Nurlar için yatın.

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                       | ii   |
| KISALTMALAR .....                                       | v    |
| TABLolar LİSTESİ .....                                  | vii  |
| ÖZET .....  | viii |
| ABSTRACT .....  | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                  | 3    |
| 2.1. AKUT HEPATİT, KRONİK HEPATİT VE SİROZ KAVRAMI..... | 3    |
| 2.2. HEPATİT B VİRÜS .....                              | 3    |
| 2.2.1. Mikrobiyolojisi.....                             | 3    |
| 2.2.2. Epidemiyolojisi ve Genotipleri .....             | 4    |
| 2.2.3. Bulaş Yolları .....                              | 4    |
| 2.2.4. Patogenezi .....                                 | 5    |
| 2.3. HBV ENFEKSİYONU DOĞAL SEYİR.....                   | 5    |
| 2.3.1. Akut Seyir.....                                  | 5    |
| 2.3.2. Kronik Seyir .....                               | 6    |
| 2.4. KRONİK HBV ENFEKSİYONU TANI VE YÖNETİMİ.....       | 7    |
| 2.4.1. Serolojik Testler .....                          | 7    |
| 2.4.2. Biyokimyasal Testler.....                        | 7    |
| 2.4.3. Viral Yükün Değerlendirilmesi .....              | 8    |
| 2.4.4. Karaciğer Hasarının Değerlendirilmesi.....       | 8    |
| 2.5. KRONİK HBV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ.....               | 9    |
| 2.5.1. Endikasyonları.....                              | 9    |

|  |    |
|--|----|
| 2.5.2. Tedavi Amacı.....   | 10 |
| 2.5.3. Tedavi Ajanları .....   | 10 |
| 2.5.4. Tedavi Sonlandırımı .....   | 12 |
| 2.6. ATEROSKLEROZ .....  | 12 |
| 2.6.1. Tanımı.....   | 12 |
| 2.6.2. Risk Faktörleri, Lipit Bozuklukları ve CD36/PPAR-alfa yolağı..... | 12 |
| 2.7. HEPATOSTEATOZ.....  | 14 |
| 2.7.1. Tanımı ve Etiyolojisi .....                                       | 14 |
| 2.7.2. Tanı ve Ultrasonografik Evreler .....                             | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 16 |
| 3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI .....                                  | 16 |
| 3.2. DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ .....                              | 16 |
| 3.3. DEĞERLENDİRİLEN VERİLER.....  | 16 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER .....                                     | 18 |
| 3.5. ETİK KURUL ONAYI .....  | 18 |
| 3.6. ETİK ÖNGÖRÜ .....   | 18 |
| 4. BULGULAR.....   | 19 |
| 4.1. BAŞLANGIÇ ANININ ANALİZİ.....                                       | 21 |
| 4.2. ERKEN DÖNEM 6 AYLIK ANALİZİ.....                                    | 22 |
| 4.2.1. Kontrol Anının Analizi .....                                      | 22 |
| 4.2.2. Erken Dönem Sonuçlarda Lipit Profillerinin Analizi.....           | 25 |
| 4.2.3. Karaciğer Yağlanması Göre Laboratuvar Değerlerinin Analizi .....  | 26 |
| 4.3. GEÇ DÖNEM ANALİZİ .....   | 28 |
| 5. TARTIŞMA.....   | 31 |
| 6. SONUÇ .....   | 37 |
| 7. KAYNAKLAR.....  | 38 |

|   |    |
|---|----|
| 8. EKLER.....   | 45 |
| Ek 1. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı ..... | 45 |
| Ek 2: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurul Onay Formu.....        | 48 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ .....   | 54 |



## KISALTMALAR

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>AASLD</b>    | : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği                                 |
| <b>ALP</b>      | : Alkalen Fosfataz  |
| <b>ALT</b>      | : Alanin Aminotransferaz  |
| <b>Anti HBe</b> | : HBeAg'ye Karşı Oluşan Antikor   |
| <b>Anti HBs</b> | : HBsAg'ye Karşı Oluşan Antikor   |
| <b>Anti-HBc</b> | : HBcAg'ye Karşı Oluşan Antikor   |
| <b>APASL</b>    | : Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği  |
| <b>APRI</b>     | : AST/Trombosit Oranı   |
| <b>AST</b>      | : Aspartat Aminotransferaz  |
| <b>BT</b>       | : Bilgisayarlı Tomografi  |
| <b>CD</b>       | : Başkalaşım Kümesi (Bağışıklık hücrelerini tanımlamada kullanılan protein sınıflaması) |
| <b>DNA</b>      | : Deoksiribo Nükleik Asit   |
| <b>EASL</b>     | : Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği  |
| <b>FIB-4</b>    | : Fibrosis Index 4  |
| <b>GGT</b>      | : Gama Glutamil Transferaz  |
| <b>HAI</b>      | : Histolojik Aktivite İndeksi   |
| <b>HBcAg</b>    | : Hepatit B Kor Antijeni  |
| <b>HBsAg</b>    | : Hepatit B Yüzey Antijeni  |
| <b>HBV</b>      | : Hepatit B Virüsü  |
| <b>HCC</b>      | : Hepatosellüler Karsinom   |
| <b>HCV</b>      | : Hepatit C Virüsü  |
| <b>HDV</b>      | : Hepatit D Virüsü  |
| <b>HDL</b>      | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>IFN</b>     | : İnterferon                                    |
| <b>Ig G</b>    | : İmmünglobulin G                               |
| <b>Ig M</b>    | : İmmünglobulin M                               |
| <b>INR</b>     | : Uluslararası Normalizasyon Oranı              |
| <b>IU</b>      | : İnternasyonel Ünite                           |
| <b>KAH</b>     | : Koroner Arter Hastalığı                       |
| <b>KHB</b>     | : Kronik Hepatit B                              |
| <b>LDL</b>     | : Düşük Dansiteli Lipoprotein                   |
| <b>Kg</b>      | : Kilogram                                      |
| <b>Mcg</b>     | : Mikrogram                                     |
| <b>Mg</b>      | : Miligram                                      |
| <b>ml</b>      | : Mililitre                                     |
| <b>MR</b>      | : Manyetik Rezonans                             |
| <b>MRE</b>     | : Manyetik Rezonans Elastografi                 |
| <b>NA</b>      | : Nükleoz(t)id Analogları                       |
| <b>PCR</b>     | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                   |
| <b>Peg IFN</b> | : Pegile İnterferon                             |
| <b>PLT</b>     | : Trombosit Sayısı                              |
| <b>PPAR</b>    | : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör |
| <b>PT</b>      | : Protrombin Zamanı                             |
| <b>SBÜ</b>     | : Sağlık Bilimleri Üniversitesi                 |
| <b>SGK</b>     | : Sigortalar Genel Kurumu                       |
| <b>SUT</b>     | : Sağlık Uygulama Tebliği                       |
| <b>TAF</b>     | : Tenofovir Adefenamid                          |
| <b>TDF</b>     | : Tenofovir Diproksil Fumarat                   |
| <b>USG</b>     | : Ultrasonografi                                |

## TABLolar LİSTESİ

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Hastaların İlk Durumda Aldığı Tedavi .....  | 19 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Hastaların Son Durumda Aldığı Tedavi .....  | 19 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Hastaların Tedavi Değişimi .....  | 20 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Hastaların Lipit Düşürücü Tedavi Kullanımı .....  | 20 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Hastaların Karaciğer USG'sinde Yağlanma Durumu.....   | 20 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Başlangıçta İlk Tedavi Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri .....  | 21 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Kontrol Anında Son Tedavi Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri.....  | 23 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Tedavi Değişimine Göre Laboratuvar Lipit Profilini Değerlerinin<br>Değişiminin Karşılaştırılması.....           | 24 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Başlangıçta Laboratuvar Lipit Profili Değerleri.....  | 25 |
| <b>Tablo 10.</b> | Kontrol Anında Laboratuvar Lipit Profili Değerleri .....  | 25 |
| <b>Tablo 11.</b> | 6 Aylık Takipte Laboratuvar Lipit Profili Değerlerinin Farkının<br>Karşılaştırılması.....                       | 26 |
| <b>Tablo 12.</b> | Karaciğer Yağlanmasına Göre Laboratuvar Değerlerinin<br>Karşılaştırılması.....                                  | 26 |
| <b>Tablo 13.</b> | Geç Dönem Analizinde Siroz Gelişimi ve Hastaların Son Tedavi<br>Durumu.....                                     | 28 |
| <b>Tablo 14.</b> | Siroz Gelişmeyen Hastaların Tedavi Durumlarına Göre Laboratuvar<br>Değerlerinin Farkının Karşılaştırılması..... | 29 |

## ÖZET

**ŞANVER G. Kronik HBV Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Tedavi Ajanlarına Göre Serum Lipit Profillerinin Tedavi Sürecinde Değişimi ve Bu Değişimin Ateroskleroz Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2025.**

**Giriş ve Amaç:** Kronik hepatit B; hepatit B virüs enfeksiyonunun neden olduğu, karaciğer sirozuna ve hepatoselüler karsinoma ilerleyebilen dünyada ve ülkemizde yaygın bir hastalıktır. Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde içerisinde tenofovir disproksil fumarat (TDF,) entekavir, tenofovir alafenamid (TAF) gibi ajanların olduğu nükleoz(t)id analogları (NA) uzun dönem kullanılmaktadır. TAF kullanımının TDF tedavisine göre böbrek yetmezliğine ilerleme ve kemik kaybı riski çok daha düşüktür. Bu nedenle TAF kullanımı yaygınlaşmaktadır. TDF kullanımının serum lipid profili üzerine olumlu etkileri mevcuttur. TDF'nin serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerini düşürdüğü bilinmektedir. Düşük serum LDL'nin ateroskleroz gelişimini önleyici etkisi bilinmektedir. Dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının nedenlerinin en başında ateroskleroz gelmektedir. Bu çalışmada TDF tedavisinin serum lipitleri üzerine olan olumlu etkisi TAF tedavisinde mevcut olup olmadığının bulunması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Temmuz 2022 ile Temmuz 2024 aralığında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 18-75 yaş aralığındaki tedavi kullanan 271 KHB hastası dahil edilmiştir. Serum lipit profillerinin 6 aylık değişimini karşılaştırmak için gastroenteroloji polikliniğine başvuran HBV enfeksiyonu olmayan 100 hasta da dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri hastane bilgi sistemindeki laboratuvar değerleri, karaciğer ultrasonografi görüntüleme raporları kaydedilmiştir. Çalışmamızda hastaların yeni ilaç başlanan ya da ilaç değişikliği yapılan 6 aylık takip süresinde laboratuvar değerlerinin değişimi erken dönem bulgularını ve hastanemiz gastroenteroloji polikliniğindeki ilk ve son takip verilerini kapsayan laboratuvar değerlerinin değişimi geç dönem

bulgularını oluşturmuştur. Çalışmamızda toplanan veriler SPSS programına kaydedilmiş ve analiz yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların %48,8'i (n:131) daha önce kronik hepatit B'ye yönelik tedavi almıyorken yeni başlanmıştı. %38'i (n:103) başlangıçta TDF, %10,7'si (n:29) entekavir, %3'ü (n:8) TAF tedavisi alıyordu. TDF tedavisi alan grubun LDL değeri istatistiksel anlamlı olarak tedavi almayan gruptan daha düşüktü. Yeni tedavi başlanan 131 hastanın %52,6'sına (n:69) TDF, %24,4'üne (n:32) TAF başlandığı görüldü. Başlangıçta TDF kullanan 103 hastanın %54,3'ü (n:56) TDF mevcut tedavisine devam ettiği görülürken, %35,9'u (n:37) TAF tedavisine geçildiği tespit edilmiştir. İstatistiksel anlamlı olarak yeni ilaç başlanan hastalarda TDF tedavisi TAF tedavisi ile karşılaştırıldığında yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) daha çok düşürdüğü görülmüştür. İstatistiksel anlamlı olmasa da TDF tedavisi TAF tedavisine göre LDL'yi daha çok düşürdüğü görülmüştür. KHB tedavisi alan grup ile HBV enfeksiyonu olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak tedavi alan grubun LDL değeri daha çok düşmüştür. Uzun dönem bulguları incelendiğinde 271 hastanın, ortalama 68±62 aylık takibinde, 5'inde HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. 27'sinde karaciğer sirozu gelişmiştir ve geç dönem analizinden çıkarılmıştır. Geç dönem analizinde istatistiksel anlamlı olmasa da TDF tedavisi alanların LDL değeri diğer gruplara göre daha çok düşmüştür.

**Sonuç:** Kronik HBV tedavi seçeneklerinden biri olan TDF tedavisinin serum lipitleri üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. Bu olumlu etkinin TAF tedavisinde olmadığı veya çok zayıf olduğu çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmektedir. Çalışmamızın bulguları bu literatür ile uyumludur.

**Anahtar Kelimeler:** KHB, HBV, Tenofovir, TDF, TAF, LDL, Lipit Profili

## ABSTRACT

**SANVER G. Evaluation of Changes in Serum Lipid Profiles During Treatment According to Therapeutic Agents in Patients Treated for Chronic HBV Infection and the Impact of These Changes on Atherosclerosis. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Specialty Thesis, 2025.**

**Introduction and Aim:** Chronic hepatitis B is a prevalent disease both worldwide and in our country, caused by hepatitis B virus infection, and it can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In the treatment of chronic hepatitis B (CHB), nucleos(t)ide analogs (NAs) such as tenofovir disoproxil fumarate (TDF), entecavir, and tenofovir alafenamide (TAF) are used long-term. Compared to TDF therapy, TAF use is associated with significantly lower risks of progression to renal failure and bone loss. Therefore, the use of TAF has become increasingly widespread. TDF is known to have beneficial effects on serum lipid profiles, particularly by reducing serum low-density lipoprotein (LDL) levels. Low serum LDL levels are known to play a protective role against the development of atherosclerosis. Atherosclerosis is one of the leading causes of coronary artery disease, which remains a major cause of mortality and morbidity worldwide. This study aimed to determine whether the favorable effects of TDF therapy on serum lipids are also present in patients receiving TAF therapy.

**Materials and Methods:** This is a single-center, retrospective observational study. A total of 271 chronic HBV patients aged 18–75 years, who attended the Gastroenterology Outpatient Clinic at SBÜ Ankara Training and Research Hospital between July 2022 and July 2024 and were under antiviral therapy, were included. Additionally, 100 patients without chronic HBV infection were enrolled to compare 6-month changes in serum lipid profiles. Demographic data, laboratory results, and liver ultrasonography reports were collected from the hospital information system.

The study evaluated the early-phase changes in laboratory values within the first 6 months after initiation or modification of therapy, as well as long-term changes

using the first and latest available follow-up data from the hospital system. All data were recorded and analyzed using SPSS software.

**Results:** Among the patients, 48.8% (n=131) were newly initiated on antiviral therapy for chronic HBV. Initially, 38% (n=103) were on TDF, 10.7% (n=29) on entecavir, and 3% (n=8) on TAF therapy. Patients receiving TDF had significantly lower LDL levels compared to those not on therapy.

Of the 131 newly treated patients, 52.6% (n=69) were started on TDF and 24.4% (n=32) on TAF. Among the 103 patients initially on TDF, 54.3% (n=56) continued TDF, whereas 35.9% (n=37) switched to TAF.

Statistically, TDF therapy resulted in a greater decrease in HDL levels compared to TAF among newly treated patients. Although not statistically significant, TDF also showed a greater reduction in LDL compared to TAF.

When comparing the HBV-treated group with the non-HBV control group, LDL reduction was significantly greater in the HBV-treated group. In the long-term follow-up (mean 68±62 months) of the 271 patients, HBsAg loss was observed in 5 patients. Liver cirrhosis developed in 27 patients, who were excluded from the long-term analysis. Although not statistically significant, patients on long-term TDF therapy demonstrated greater LDL reduction compared to other groups.

**Conclusion:** TDF, one of the therapeutic options for chronic HBV, is known to have beneficial effects on serum lipid profiles. Several clinical studies have demonstrated that this beneficial effect is absent or significantly weaker in patients receiving TAF therapy. Our study findings are consistent with the existing literature.

**Keywords:** CHB, HBV, Tenofovir, TDF, TAF, LDL, Lipid Profile

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu dünya genelinde yaklaşık 350-400 milyon kişiyi etkileyen bir halk sağlığı problemi olup yılda yaklaşık 1 milyon kişinin siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HCC)'dan ölümüne yol açmaktadır (1). Dünya genelinde yaklaşık %5 oranında görülürken ülkemizde bu oran %4'tür (2). HBV için yaklaşık 35 yıldır profilaktik aşılanma yapılmaktadır fakat kronik enfeksiyon hasta sayısı hala yüksektir (3).

Kronik hepatit B (KHB) tedavisi için hali hazırda iki tedavi modalitesi mevcuttur. Pegile interferon (Peg-IFN) ile belli süreli tedavi ve nükleoz(t)id analogları (NA)'lar ile uzun süreli tedavi. NA'lar lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir ve tenofovirten oluşmaktadır (4). Birçok bölgesel tedavi kılavuzu HBV tedavisinde ilk basamakta entekavir, tenofovir disoproksil (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) tedavisini önermektedir (5). Hem tenofovir disoproksil fumarat (TDF) hem de tenofovir alafenamid (TAF) tenofovirin öncül ilacıdır (6). Ancak TDF uzun zaman kullanımının böbrek yetmezliğine ve kemik kaybına ilerleme riski bulunmaktadır (7,8). TAF, TDF'ye karşı daha karardır ve çok daha düşük dozlarda dahi karaciğer üzerine etkin olmaktadır (9). TAF'nin bu üstünlüğünden dolayı uzun dönem TAF kullanımının böbrek yetmezliğine ve kemik kaybı riski çok daha düşüktür (6). TDF kullanımının serum lipid profili üzerine olumlu etkileri mevcuttur. TDF'nin serum LDL değerlerini düşürdüğü bilinmektedir (10). Düşük serum LDL'nin ateroskleroz gelişimini önleyici etkisi bilinmektedir (11). Ancak TAF tedavisinin kan lipid profili üzerine etkisi net değildir ve ateroskleroz önleme faydasının olup olmadığı bilinmemektedir (12).

Koroner arter hastalığı (KAH) 45 yaş üzeri erkeklerin ve 65 yaş üzeri kadınların ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (13). Koroner arter hastalığının en yaygın nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz büyük ve orta boy arterleri etkileyen ilerleyen bir hastalıktır (14). Ateroskleroz patogenezinde lipit bozukluklarının önemli yer tuttuğu bilinmektedir. LDL yüksekliği ve lipit bozuklukları koroner arter hastalığı için majör bir risk faktörüdür ve hastalığın tedavisinde LDL düşürücü tedaviler başı çekmektedir (15-16).

Kronik HBV tedavisi uzun dönem bir tedavidir, uzun dönem TDF tedavisinin böbrek yetmezliği ve kemik kaybı risklerinden dolayı TAF tedavisi önplana çıkmaktadır (8). TDF tedavisinin CD36/PPAR-alfa yolağı aktivasyonu ile LDL'yi düşürerek serum lipitleri üzerine olumlu etkisi bilinmektedir (17) ve bu çalışmada bu etkinin TAF tedavisinde, TDF tedavisindeki olumlu etkinin mevcut olup olmadığını bulunması amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT HEPATİT, KRONİK HEPATİT VE SİROZ KAVRAMI

Hepatit sözcüğü karaciğer parankim dokusunun inflamasyonu anlamına gelir. Hepatitler zamana göre ikiye ayrılır. Altı aydan kısa süren hepatit akut hepatit, altı aydan daha uzun süre hepatit durumunun sebat etmesine kronik hepatit olarak tanımlanır (5).

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde kronik hepatitin en sık nedeni viral hepatitlerdir. HBV, HCV ve HDV kronik hepatit yaptığı bilinen hepatit virüsleridir. Virüsler haricinde kronik hepatite neden olarak; alkol ve bağımlılık yapan yasadışı maddelerin kötüye kullanımı, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer biliyer kolanjit, karaciğerin metabolik hastalıkları, ilaçlar sayılabilir (18).

Karaciğer sirozu, kronik karaciğer yetmezliği anlamına gelir. Histopatolojik olarak tanınan karaciğerin sağlıklı parankim dokusunun yerini kronik zeminde; fibrotik reaktif nodüllerin karaciğer organın işlevlerini yapmasına engel olacak kadar almasıdır. Karaciğer sirozu kronik progresif hayati tehdit eden bir hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde karaciğer sirozunun en yaygın nedeni kronik viral hepatitlerdir (19-22).

### 2.2. HEPATİT B VİRÜS

#### 2.2.1. Mikrobiyolojisi

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesine ve Orthohepadnovirüs genosuna mensup zarflı çembersel DNA virüsüdür (23). İlk kez 1947 senesinde bildirilmiştir. Küçük çembersel -bir ipliği uzun ve bir ipliği kısa- DNA sarmalını, viral DNA polimeraz ihtiva eden nükleokapsid ile sarar. Bu nükleokapsid içinde HBcAg antijeni bulunur. İçerisinde HBsAg antijeni bulunan lipid zar nükleokapsidi sarar (24). Bu viral DNA, nükleokapsid, viral DNA polimeraz ve HBsAG içeren lipid zar Dane partikülü olarak adlandırılır. HBV'nin enfeksiyöz partikülüdür. HBV ile enfekte hücrelerin hücrel immünite ile öldürülmesinde HBcAg kilit rol oynar (25). Enfektif olmayan

sadece HBsAg içeren eksik virüs parçaları -ki bunlar filamentöz ve sferik partiküller olarak adlandırılırlar- aşı yapılmasında ve aktif immünizasyonda kullanılır (26).

### **2.2.2. Epidemiyolojisi ve Genotipleri**

HBV yaygınlığı, yol açtığı morbidite ve mortalite nedeniyle büyük bir sağlık sorunudur. Yerkürede 2 milyar insanın HBV ile enfekte olmuş olduğu sanılmakta ve 300 milyondan fazla insanın HBV'nin kronik taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. HBV bu özelliğiyle dünyanın en yaygın kronik viral enfeksiyonudur (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü HBV prevalansına göre dünyayı düşük, orta ve yüksek endemisite olarak üç bölgeye ayırmıştır. Prevalansı %8'den büyük olan kesim Orta ve Güney Afrika yüksek endemisiteye sahipken, prevalansı %2'den az olan Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya düşük endemisitedir. Yerkürenin kalan coğrafyası prevalansı %2-%8 arasında bulunan orta endemisite bölgesindedir. Türkiye'de içinde bulunduğu Akdeniz coğrafyası ile HBV orta endemisite bölgesindedir. Ülkemizde epidemiyolojik tahminlere göre 3 milyondan fazla yurttaşın HBV ile enfekte olmuştur (27).

Hepatit B virüsünün tanımlanmış on genotipi bulunmaktadır. Genotipler A'dan J'ye kadar harflendirilerek adlandırılmıştır. Genotip A özellikle Afrika, Amerika ve Avrupa kıtalarında yaygındır. İnterferon tedavisine en dirençsiz, tedavisinin en uygun olduğu genotiptir. Genotip B ve Genotip C daha sıklıkla Asya kıtasında yaygındır. Genotip D ülkemizi de içeren Akdeniz kıyıdaş ülkeleri, Asya kıtasının batısı, Balkanlar, Afrika'nın kuzeyinde yaygındır. İnterferon tedavisine oldukça dirençli olmasıyla klinik açıdan önemlidir. Genotip E Afrika'nın batısında, Genotip F ise Güney ve Orta Amerika'da daha yaygındır. Genotip G Kuzey Amerika'da görece fazla sıklıkta bulunmaktadır (28).

### **2.2.3. Bulaş Yolları**

Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi bulaş yollarının tespit edilmesi, bulaşın önlenmesi için sağlık tedbirleri alınmasını sağlar ve bu da birincil korumayı oluşturur. HBV enfeksiyonu da buna istisna değildir (29).

HBV dört ana bulaş yoluna sahiptir. Bunlar: Verikal, horizontal, cinsel yolla ve perkütan bulaş şeklindedir. Gelişmemiş ülkelerde HBV enfekte anneden doğan bebeğe bulaş -vertikal bulaş- yayginken; gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde cinsel yolla bulaş daha siktir (30).

Horizontal bulaş HBV enfekte kişiyle uzun süre aynı ortamda yaşayan -genelde aile üyeleri- kişilere bulaştır. Tam bulaş yolu net olmasa da kişisel bakım ürünleri aracılığıyla olduğu sanılmaktadır. Perkütan bulaş ise HBV enfekte kişinin kan ve kan ürünleri aracılığıyla olan bulaştır. Transfüzyonlar, hemodiyaliz, endoskopi gibi sağlık bakımı ile ilişkili bulaş yoludur (31).

#### **2.2.4. Patogenezi**

Bilindiği üzere HBV sitopatik değildir. Karaciğer parankim hasarına nedeni HBV'nin doğal immüneyi indükleyerek bağışıklık sisteminin HBV ile enfekte hepatositleri öldürmesidir. Bağışıklık sisteminin cevabı HBV ile enfekte hepatositlerin immünsistem tarafından tanınması, HBcAg ve HBeAg antijenlerinin CD4 T hücrelerine sunulması ve T hücreleri tarafından çeşitli interlökin ve tümör nekroz faktör alfa salınması ile olur (32).

### **2.3. HBV ENFEKSİYONU DOĞAL SEYİR**

#### **2.3.1. Akut Seyir**

HBV enfeksiyonunun akut döneminde genelde semptom görülmez ve nadiren akut karaciğer yetmezliğine ilerler (33). Akut hepatit B'nin klinik sunuma göre tanımlanmış dört fazı vardır. Bunlar İnkübasyon, preikterik, ikterik ve iyileşme fazlarıdır.

İnkübasyon fazı viral yükün zirveye ulaştığı genelde asemptomatik olan 2-20 hafta arası süren dönemdir. Karaciğer fonksiyon testleri genelde referans aralıktadır.

Pre-ikterik dönem 3-10 gün kadar süren bulantı kusma grip semptomları görülebilen fazdır. Aminotransferazlar kanda yüksek ölçülmeye başlanır.

İkterik faz ise 5-20 gün arası süren sarılığın görüldüğü evredir. Aminotransferazların ve bilirubin yüksek ölçüldüğü dönemdir. Serumda antikor görülmeye başlar. Viral titre ise azalmıştır.

İyileşme dönemi altı aya kadar olan dönemdir. Karaciğer fonksiyon testleri normalleşmiş semptomlar geçmiş ve antikorların yükselmiş olduğu evredir. İyileşme görülmeyen hastalarda viral hepatit kronikleşir (28).

### **2.3.2. Kronik Seyir**

Altı ayın sonunda antikor pozitifleşmesi görünmeyen hastalar kronik HBV enfeksiyonlu olarak kabul edilir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda ise şikayetler özgün değildir, genelde sağ üst kadranda ağrısı, uyku bozuklukları, iştahsızlık, bulantı gibi müphem şikayetler olabilir (34). Genelde serum tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilir ve tanı konur. Bazı vakalarda ise karaciğer sirozu gelişip siroz şikayetleri ve bulguları -ödem, varis kanamaları, asit, spider anjioma, ensefalit ve konfüzyon- geliştiğinde siroz etiyojisi tetkik edilerek tanı konur.

Kronik HBV enfeksiyonu; inaktif taşıyıcılıktan kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir yelpazede klinik duruma neden olur. Konak bağışıklığının verdiği aşırı cevap ile oluşan immün kompleksler karaciğer dışı glomerulonefrit ve poliartrit nodosa gibi vaskülitlere de neden olabilir (35).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017’de kronik HBV enfeksiyonunu serum HBeAg antijen pozitifliği ve negatifliği durumuna ve karaciğer hasarına -aminotransferaz yüksekliği- göre dört kategoride tanımlamıştır. Bunlar: HBeAg pozitif kronik enfeksiyon, HBeAg pozitif Kronik hepatit, HBeAg negatif kronik enfeksiyon, HBeAg negatif kronik hepatit (5).

## 2.4. KRONİK HBV ENFEKSİYONU TANI VE YÖNETİMİ

### 2.4.1. Serolojik Testler

**HBsAg Antijeni:** HBV yüzey antijenidir. Pozitifliği bulaştırıcılığın yüksek olduğunu gösterir. HBV'ye ilk maruziyetten 15 gün sonra pozitifleşmesi beklenir ve 6. ay sonuna kadar pozitif kalabilir. İyileşen olgularda 6. ay sonuna azalıp saptanacak seviyeye gelmesi beklenir. 6. aydan sonra pozitiflik sebat ediyorsa hasta kronik hbv enfeksiyonu kabul edilir (36).

**Anti-HBs:** HBsAg negatifleştikten sonra Anti-HBs antikoru serumda ölçülecek seviyelere çıkar. HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık kazanıldığını gösterir (37).

**Anti-HBc IgM ve IgG:** HBV ile ilk karşılaşmadan sonra 6 ile 8 hafta içerisinde IgM pozitifleşir 1-2 ay serumda saptanabilir sonra saptanamaz seviyeye düşer. Anti-HBc IgM serumda saptanan ilk antikordur ve akut enfeksiyonun pencere döneminde pozitif olması önemli bir özelliktir. Anti-HBc IgG ise IgM antikorlarından sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (38).

**HBeAg:** Viral yükü gösterir. Pozitif kalması kronik HBV enfeksiyonunun kötü prognozuyla ilişkilendirilmiştir (38).

**Anti-HBe:** HBeAg antijeninin negatifleşmesinden sonra serumda saptanabilir düzeylere ulaşır. Viral replikasyonun azaldığına işaret eder (39).

**HBV DNA:** HBV DNA seviyesi real time PCR yöntemi ile kantitatif ölçülür. HBV DNA seviyesi kronik HBV enfeksiyonu için viral replikasyonu öngörmek de kullanılır. Tanı ve tedavi takibinde önemli bir parametredir (38).

### 2.4.2. Biyokimyasal Testler

ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albümin, PT-INR Kronik HBV enfeksiyonu takibinde kullanılır. ALT karaciğer hücrelerinde bulunur hepatoselüler hasarda seruma

karışır ve düzeyi yüksek olarak ölçülür. AST'nin karaciğer hücresi dışında hücrelerde de bulunmasından dolayı ALT AST'ye göre karaciğer hasarına daha özgündür (40).

### **2.4.3. Viral Yükün Değerlendirilmesi**

6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği kronik HBV enfeksiyonu tanısını göstermektedir. HBV DNA düzeyi hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkilidir. HBeAg ve Anti-Hbe viral yükü göstermektedir (41).

### **2.4.4. Karaciğer Hasarının Değerlendirilmesi**

EASL 2017'de kronik HBV enfeksiyonunun dört farklı kategoride değerlendirilmesinde karaciğer hasarı kullanılmamaktadır (5). Terminolojik olarak karaciğer hasarına sebep olan kronik HBV enfeksiyonuna kronik hepatit denmektedir. Karaciğer hasarının değerlendirilmesi kronik hepatitin karaciğer sirozuna ve hepatoselüler karsinoma progrese olup olmadığını anlama, gelişmişse karaciğer sirozunu evreleme ve dekompanzasyonunu incelemek için gereklidir (41).

Karaciğer hasarı için değerlendirme yapılabilmesi için biyokimyasal belirteçler serumda ölçülmeli -ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albümin, PT-INR aynı zamanda trombosit sayımını içeren tam kan sayımı da ölçülmelidir (41).

Kronik hepatitin karaciğer sirozuna veya hepatoselüler karsinoma progresyonunu takip etmek için karaciğer ultrasonografisi de rutin incelemeler arasındadır (42).

Karaciğer biyopsisi kronik HBV'ye bağlı karaciğer hasarını fibrozis derecesi ile nekro-inflamasyonları gösterme de ve tedavi kararına yol gösterme de kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsisi ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skora sistemi kullanılarak karaciğer hasarını ve hastalık şiddetini tespit etmek de altın standarttır (43). Ülkemizde ayrıca; Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ilaç geri ödemesi Sağlık Uygulamaları Tebliği'ne (SUT) göre HAI 6 ve üzeri, Fibrozis skoru 2 ve üzeri şartı aranmaktadır, bu durum da serolojik ve biyokimyasal testlerle tanı konan hastalarda da karaciğer biyopsisi yapılmasını gerekli kılmaktadır (44).

Non-invaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri de mevcuttur. Karaciğer manyetik rezonans görüntülemesi, transient elastografi gibi görüntülemeler ile AST trombosit oranı APRİ ve ALT, AST, yaşı ve trombosit değerleri ile hesaplanan Fibrozis 4 İndeksi (FIB-4) gibi serum belirteğleri kullanılarak yapılan indeksler karaciğer fibrozisini non-invaziv değerlendirme yöntemlerindedir (41).

## **2.5. KRONİK HBV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ**

### **2.5.1. Endikasyonları**

Dünya genelinde EASL, Asya Pasifik Karaciğer Araşırtma Derneği (APASL), Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araşırtmaları Derneği (AASLD) gibi uluslararası kuruluşların HBV enfeksiyonu için klinik kılavuzları mevcuttur. Türkiye Karaciğer Araşırtmaları Derneği'nin (TKAD) Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi kılavuzu da mevcuttur. TKAD'nin Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi 2023 kılavuzuna göre kronik HBV tedavi endikasyonları Őu Őekildedir:

**1:** HBV DNA real time PCR lmnn 20.000 IU/ml üzerinde ve en az  ay ara ile tekrar edilen serum ALT düzeyinin normalin üst sınırın en az iki katından yüksek olan hastalarda

**2:** HBV DNA real time PCR lmnn 2.000 IU/ml üzerinde ve en az  ay ara ile tekrar edilen serum ALT düzeyinin normalin üst sınırından yüksek olan hastalarda ilave olarak aşığıdaki non-invaziv karaciğer fibrozis değerlendirme metotlarından en az birinin varlığı

**a:** FIB-4 skorunun 1,45'in üzerinde olması

**b:** karaciğer elastografisinde Fibroscan 8 kPa üzerinde olması, ya da Shear wave elastografisinde 3,4 m/s yüksek olması

**c:** MR elastografide (MRE) 3.2 kPa üzerinde olması

Yukarıdaki non-invaziv karaciğer fibrozis değerlendirme metotlarını karşılamayan ancak klinik karaciğer hasarı Őüphesi olan hastalarda karaciğer biyopsisi

yapılması ve biyopsi sonucunda HAI 6 ve üzeri fibroz evresi 2 ve üzeri bulunduğunda tedavi başlanabilir.

**3:** HBV DNA pozitif olan karaciğer siroz hastalarında

**4:** HBV DNA pozitif olan ve kronik HBV'nin karaciğer dışı tutulumları olan - vaskülit, glomerülonefrit hastalarda

SUT'ye göre Kronik HBV tedavisi SGK geri ödeme şartı ise HBV DNA real time PCR ölçümünün 2.000 IU/ml üzerinde olması ve karaciğer biyopsisi raporunda HAI 6 ve üzeri fibroz evresi 2 ve üzeri bulunmasıdır (44).

### **2.5.2. Tedavi Amacı**

Kronik HBV tedavisinin ana amacı hastalığın prognozunu durdurarak viral hepatitin karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma ilerleyişini engellemek, mevcut karaciğer siroz hastalarında fibrozis ve sirozun ilerlemesini engellemek, anneden çocuğa vertikal bulaşı engellemek, çeşitli nedenlerle immünsüpresif tedavi alması gereken hastalarda HBV reaktivasyonunu engellemektir (5,27,44).

### **2.5.3. Tedavi Ajanları**

KHB tedavisinde kullanılan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar immünmodülatörler ve NA'lardır.

**1)İmmünmodülatörler:** İnterferonlar antiviral ve immünmodülatör etkileri mevcuttur. İnterferon alfa ve beta antiviral etkisi ile öne çıkarken interferon gama daha az antiviral etkiye sahiptir. İnterferonlar günümüzde kullanılmamaktadır. Onun yerine daha etkili pegile interferonlar (PegIFN) kullanılmaktadır (5).

TKAD Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre ülkemizde hâkim genotip Genotip D olması ve pegile interferonların Genotip D'ye yanıtının diğer genotiplere göre çok daha düşük olmasından dolayı klinisyenleri uyarılmaktadır (44). Yalnızca seçili hastalarda HBeAg pozitif ALT normalin üst sınırının iki katından daha yüksek ve HBV DNA 2 milyon IU/ml daha düşük viral yükü olan hastalarda tercih

edilebileceğini önermektedir. TKAD'ın önerisi Peginterferonalfa-2a haftada bir kez 135-180mcg dozunda subkutan yolla 48 hafta boyunca ve Peginterferonalfa-2b haftada bir kez 1.5mcg/kg dozunda subkutan yolla 48 hafta boyunca kullanımını şeklindedir. Karaciğer sirozu veya gebelerde kontrendikedir. TKAD'ın da önerisinde olduğu gibi ülkemiz klinikleri genellikle immünmodülatör tedaviyi tercih etmez onun yerine nükleozid analoglarını tercih ederler (44).

**2)Nükleoz(t)id Analogları:** Nükleozid analogları lamivudin, adefovir, telbivudin, entakavir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamiddir (TAF). Lamivudin adefovir telbivudin ajanlarına yüksek direnç gelişmesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (45).

**Entekavir:** Nükleozid analoglarından entekavir reverse transkriptaz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu engellemektedir. TKAD daha önce tedavi almamış hastalarda 0,5 mg/gün oral yolla, geçmişte lamivudin tedavisi almış ya da karaciğer sirozu olan hastalarda 1mg/gün oral yolla kullanımını önermektedir (44).

**Tenofovir:** Reverse transkriptaz enzimi inhibitörüdür. Hem tenofovir disoproksil (TDF) hem de tenofovir alafenamid (TAF) tenofovirin öncül ilacıdır. TKAD tenofovir disoproksil fumarat 245mg/gün oral yolla veya tenofovir alafenamid fumarat 25mg/gün oral yolla önermektedir (44). tenofovir disoproksil (TDF) uzun zaman kullanımının böbrek yetmezliğine ve kemik kaybına ilerleme riski bulunmaktadır (7,8). TAF, TDF'ye karşın daha kararlıdır ve çok daha düşük dozlarda dahi karaciğer üzerine etkin olmaktadır (9). TAF'nin bu üstünlüğünden dolayı uzun dönem TAF kullanımının böbrek yetmezliğine ve kemik kaybı riski çok daha düşüktür (6). TDF kullanımının serum lipid profili üzerine olumlu etkileri mevcuttur. TDF'nin serum LDL değerlerini düşürdüğü bilinmektedir (10,11,17). Düşük serum LDL'nin ateroskleroz gelişimini önleyici etkisi bilinmektedir (11). Ancak TAF tedavisinin kan lipid profili üzerine etkisi net değildir ve ateroskleroz önleme faydasının olup olmadığı bilinmemektedir.

#### **2.5.4. Tedavi Sonlandırımı**

TKAD KHB tedavisi başarı kriterleri şöyle tanımlamaktadır: kalıcı virolojik yanıt, biyokimyasal belirteçlerde düzelme, histolojik düzelme ve komplikasyonların önlenmesidir. İdeal sonlanım olarak HBsAg kaybı ve ilave olarak Anti-HBs serokonversiyonudur. TKAD HBeAg pozitif ya da negatif tüm hastalarda HBsAg negatifliği gelişene kadar tedavinin devamını önermektedir. Karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda tedavinin yaşam boyu devam etmesini, kesilmemesini önermektedir (44).

### **2.6. ATEROSKLEROZ**

#### **2.6.1. Tanımı**

Ateroskleroz kandaki aterojenik lipoproteinlerin büyük ve orta arter damarların intimasında birikmesi ve ona karşı gelişen inflamatuvar yanıtıdır (14). Ekstraselüler lipit birikimi, lipit ihtiva eden köpük hücrelerin oluşturduğu yağlı çizgileşme, inflamasyon, fibroproliferasyon, fibröz plaklaşma ve plak yırtığına olan trombosit agregasyonu ile seyreden ateroskleroz arter lümeninde kan akışını engellediğinde, arterin suladığı alanın iskemisiyle sonuçlanan klinik sonuç yaratmaktadır. Koroner arterleri, karotis arterleri, abdominal aortayı ve alt ekstremite arterlerini sıklıkla tutmaktadır (46).

Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık ülkemizde ve dünya genelinde çok önemli mortalite ve morbidite nedenidir (47).

#### **2.6.2. Risk Faktörleri, Lipit Bozuklukları ve CD36/PPAR-alfa yolu**

Aterosklerozun özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerine ait fetüslerde fetal dönemde başladığı ve aterosklerozun ilk bulgusu yağlı çizgilenmelerin çocukluk çağında görüldüğü bilinmektedir (48). Ateroskleroza genetik yatkınlığı bilinmektedir. Ancak buna rağmen popülasyonda mortalitenin en başta gelen sebebi olacak kadar yaygın olması ve ileri yaşta ortaya çıkması edinsel bir hastalık olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozun klinik hastalıklara neden olması uzun yıllar almaktadır (14). Ateroskleroz ile mücadele ömür boyunca bir uğraş gerektirmektedir. Bu nedenle ateroskleroz için risk faktörleri tanımlanmıştır. Ateroskleroz için yaş,

cinsiyet, genetik yatkınlığı göstermesiyle aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilebilir risk faktörleri olarak lipit bozuklukları, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, sedanter yaşam tanımlanmıştır (16).

Lipit bozuklukları dislipidemi olarak adlandırılır ve LDL yüksekliği - beraberinde toplam kolesterol yüksekliği-, HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (49).

LDL'nin birincil aterojenik etken olduğu bilinmektedir. LDL proinflamatuardır ve aterosklerozdaki inflamatuvar cevabın oluşmasındaki nedendir. LDL endotel disfonksiyonu, plak oluşumu ve büyümesi, plak yırtılması gibi aterosklerozun tüm evrelerinde etkindir. Hayvan deneyleri ile aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (50). LDL yüksekliğinin ateroskleroza neden olan bu etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalık tedavi rehberlerinde serum LDL'yi düşürmek birincil amaçlardan olarak yerini almıştır.

HDL düşüklüğü koroner arter hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. HDL düşüklüğü 40 mg/dl değerinin altı olarak kabul edilmiştir. HDL düşüklüğü; insülin direnci, obezite, sedanter yaşam, sigara kullanımı, karbonhidrat ağırlıklı beslenmek ile ilişkilidir. Ateroskleroz gelişimini durdurmak için HDL hedef değerler yeterli kanıt olmadığından belirlenememiştir (50).

Trigliserit yüksekliği de koroner arter hastalığı riskini artırdığı gösterilmiş ve lipit bozukluklarına dahil edilmiştir. Trigliserit yüksekliği obezite, diabetes mellitus, sedanter yaşam, aşırı alkol tüketimi, nefrotik sendromlar ile ilişkilendirilmiştir (49). Lipit bozukluğu tedavisinde kılavuzlar öncelikle LDL'yi hedef değerlere düşürülmesi ve bu sağlandıktan sonra trigliserit yüksekliği sebat ediyorsa trigliserit düşürücü tedaviler ile trigliseritin düşürülmesini önermektedir (51).

CD36, hücre yüzeyinde bulunan ve özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin alımında görevli olan bir transmembran glikoproteindir (52). CD36 ekspresyonu, karaciğer ve kas dokusunda PPAR-alfa aktivitesi tarafından düzenlenmektedir (53). PPAR-alfa, lipid oksidasyonu ve lipoprotein metabolizmasında görevli genlerin transkripsiyonunu kontrol eden bir nükleer transkripsiyon faktörüdür (53,54). Başlıca

karaciğer, kalp, böbrek, iskelet kası ve bağırsak gibi metabolik olarak aktif dokularda yüksek oranda eksprese edilir (53). PPAR- $\alpha$  aktivasyonu ile serum trigliserit düzeylerinde azalma, LDL partikül boyutunda artış ve oksidatif duyarlılıkta azalma, hepatik yağ oksidasyonunda artış görülür (54,56). Ateroskleroz ve dislipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan fenofibrat, bir PPAR-alfa agonisti olarak etki gösterir (55).

## **2.7. HEPATOSTEATOZ**

### **2.7.1. Tanımı ve Etiyolojisi**

Hepatosteatoz kelime anlamı karaciğer yağlanmasıdır. Karaciğer ağırlığının yüzde beşten fazlasının yağ olması karaciğer yağlanması olarak tanımlanır (57). Karaciğer yağlanmasının nedenleri arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik yağlı karaciğer karaciğer, steatojenik ilaç kullanımı ve kalıtsal sendromlara bağlı karaciğer yağlanması sayılabilir. Hepatosteatozun toplumdaki en sık nedeni non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (58). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri metabolik sendromlu hastalarda basit karaciğer yağlanması ile başlar. Lipid peroksidasyonu neticesinde meydana gelen oksidatif stresin yarattığı nekroinflamasyon ve fibrozis ile steatohepatit gelişir (59). Steatohepatitin sonucu ise karaciğerin siroza gitmesidir. Karaciğerin primer kanseri olan hepatoselüler kanser ise daha nadir steatohepatit veya daha sık siroz zemininde gelişebilir (60).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı etiyolojisinde metabolik sendrom olarak adlandırılmış edinsel insülin direnci en yaygın sebeptir. Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi, yüksek plazma açlık glukozu ve hipertansiyon kriterleri ile tanımlanmıştır (61). Metabolik sendrom ateroskleroza yatkınlık yaratmakta ve yukarıda bahsedilen yaygın bir mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığına risk oluşturmaktadır (62). Bundan başka metabolik sendromun vücuda zararlı etkisi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına neden olmasıdır (61).

### 2.7.2. Tanı ve Ultrasonografik Evreler

Hepatosteatoz tanısı klinik olarak şüphelenilen hastalarda görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile konulmaktadır. Hepatosteatoz tanısına yönelik kullanılan görüntüleme yöntemlerinden ulaşılabilirliği, ucuzluğu ve radyasyon içermemesi nedeniyle ultrasonografi; bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeden daha öne çıkmaktadır (63).

Ultrasonografide karaciğer parankiminin diffüz ekojenitesindeki artışa göre üç evreye ayrılmıştır. Ekojenitede hafif artış grade 1, orta artış grade 2, ileri artış grade 3 olarak evrelenmiştir. Ayrıca intrahepatik damarlarda hafif silinme grade 2 bulgusu; belirgin silinme ve karaciğer sağ lob posteriorunda silinme grade 3 bulgusu olarak tanımlanmıştır (63).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI**

Araştırma Temmuz 2022 ile Temmuz 2024 yılları arasında SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvurmuş hastalar hastane bilgi sistemi aracılığı ile incelendi. Kronik hepatit B tanısı olan hastalardan dahil edilme koşulunu sağlayanlar tespit edildi. Tespit edilen hastaların hastane bilgi sistemi üzerinden yaş, cinsiyet, tıbbi ilaç raporları, laboratuvar sonuçları ve karaciğer ultrasonografi bilgileri çalışma için kaydedildi. Çalışma tek merkezli gözlemsel retrospektif bir çalışmadır.

### **3.2. DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ**

Araştırmaya kronik hepatit B tedavisi alan hastalardan 18-75 yaş aralığında, Gastroenteroloji polikliniğine en az 6 ay süre ile en az iki kez başvuru yapmış olanlar dahil edildi.

Araştırmadan; takiplerinde karaciğer sirozu gelişen hastalar, malignite ile takipli hastalar, raporlanmış hepatit B tedavisini hastanın herhangi bir sebepten kullanmadığına dair hastane bilgi sisteminde not düşülmüş hastalar dışlandı.

### **3.3. DEĞERLENDİRİLEN VERİLER**

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir. Kronik hepatit B tedavisi için kullandığı ajanın adı, başladığı tarih, eğer tedavi değiştirilmişse yeni ajanın adı ve tarihi, poliklinik takip süresi kaydedilmiştir.

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde kronik hepatit B hastaları altı aylık periyotlarla takip edilir. Genelde hastalar ilaç reçete ettirmek veya başka sebeplerden daha sık başvurmaktadır. Altı aylık takiplerde karaciğer böbrek fonksiyonlarını göstermesi sebebiyle biyokimya, tedavi başarısını göstermesi amacıyla viral seroloji ve HBV DNA, tam kan sayımı çalışılır. Yine bu

takiplerde hepatoselüler karsinom veya karaciğer sirozuna progresyonu göstermesi amacıyla karaciğer ultrasonografisi çalışılır.

Hastalara ajanın ilk başlandığı ya da hastanın kullandığı mevcut tedavinin başka ajanla değiştirildiği tarihler hastane bilgi sistemindeki ilaç raporları ile tespit edilmiştir. Hastaların laboratuvar verileri kaydedilirken bu esaslara dikkat edilmiştir:

-Eğer hastanın tedavi başlanmadan önceki veya mevcut tedaviden başka tedaviye geçiş öncesi serum değerleri var ise onlar kaydedilmiştir.

-Eğer hasta tedavisine başka bir merkezde başlamış ve farklı sebeplerden takibe kuruma gelmişse o hastaların hastane bilgi sistemindeki kayıtlı ilk serum değeri kaydedilmiştir.

-Çalışmamızda ajan başlanmasının veya değiştirilmesinin erken sonuç değerlendirilmesi amacıyla yukarıda sayılan esaslardan altı ay sonraki takibindeki serum laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

-Çalışmamızda hepatit B tedavisi alan hastaların uzun süreli sonuçlarını tespit edebilmek için takip amacıyla en son polikliniğe geldikleri zamanki serum laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

Kaydedilen serum laboratuvar değerleri şunlardır: ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, INR, kreatin, sodyum, potasyum, LDL, trigliserit, HDL, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, HBV DNA ölçümü, HBeAg, AntiHBe, HBsAg, Anti-HBs.

Serum laboratuvar değerlerinden APRI ve FIB-4 skorları hem erken hem de uzun süreli sonuç çalışmaları için ayrı ayrı hesaplanmıştır. FIB-4 skoru hesabında uzun süreli sonuç çalışmasında hastanın mevcut yaşına göre düzeltilmiştir.

Karaciğer ultrasonografisinde hepatosteatoz gradeleri kaydedilmiştir. Takibinde siroz gelişen hastalar uzun süreli sonuçlara dahil edilmemiştir. Siroz gelişen hastalar yalnızca erken sonuç değerlendirmesine dahil edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uysa da takiplerinde bir hastada karaciğerde primer veya sekonder malignite lehine solid lezyon tespit edilmiş olup hastanın tetkikleri devam ettiği için tanısı netleşmemiş olduğu görüldü. Hasta çalışmadan çıkarıldı.

Hastane bilgi sisteminde raporlu lipit düşürücü ilaç tedavisi alan hastaların bilgi sistemindeki notlarında da lipit düşürücü ilaç tedavisi kullandığı görülen hastalar tespit edilmiştir.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER**

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama±standart sapma ile ve normal dağılmayan sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edildi. Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için independent sample t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler içinse Mann Whitney U testiyle yapıldı. Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırması Ki Kare analiziyle yapıldı. Veriler arasında korelasyon hesaplamaları yapılırken Spearman Korelasyon testleri uygulandı.

İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.5. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 03.07.2024 tarihinde (E. Kurul-E-24 sayı ve 35 no'lu çalışma) etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-1).

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Tez inceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından 26.08.2024 tarihinde (E-86241737-100--389207 no'lu sayı) tez konusu uygun bulunmuştur (Ek-2).

### **3.6. ETİK ÖNGÖRÜ**

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamaları ile uygun olarak yürütüldü.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 271 hasta dahil edildi. Bu hastaların %60'ı (n:163) erkek, %40'ı (n:108) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama 52±13 yaşında olduğu, ortalama 68±62 aydır poliklinikte takip edildiği görüldü.

Gereç ve Yöntem bölümündeki esaslara göre kabul edilen başlangıçta hastaların %48,8'i (n:131) daha önce kronik hepatit B'ye yönelik tedavi almıyorken yeni başlanmıştı. %38'i (n:103) başlangıçta TDF, %10,7'si (n:29) entekavir, %3'ü (n:8) TAF tedavisi alıyordu. Hastaların takibinde %48,8'ine (n:131) yeni ilaç tedavisi başlanmış, %18,5'inin (n:50) mevcut tedavisi başka bir tedavi ile değiştirilmiş, %33,2'si (n:90) mevcut tedavisine devam etmiştir. Hastaların son tedavi durumuna bakıldığında %46,5'i (n: 126) TDF, %24,4'ü (n:66) entekavir, %29,2'si (n:79) TAF tedavisi aldığı görüldü. Tablo 1-2'de gösterildi.

**Tablo 1.** Hastaların İlk Durumda Aldığı Tedavi

| Tedavi Adı     | Hasta Sayısı (yüzdesi) |
|----------------|------------------------|
| Tedavi Almayan | 131 (%48,3)            |
| TDF            | 103 (%38)              |
| Entekavir      | 29 (%10,7)             |
| TAF            | 8 (%3)                 |

**Tablo 2.** Hastaların Son Durumda Aldığı Tedavi

| Tedavi Adı | Hasta Sayısı (yüzdesi) |
|------------|------------------------|
| TDF        | 126 (%46,5)            |
| Entekavir  | 66 (%24,4)             |
| TAF        | 79 (%29,2)             |

Yeni tedavi başlanan 131 hastanın %52,6'sına (n:69) TDF, %23'üne (n:30) entekavir, %24,4'üne (n:32) TAF başlandığı görüldü. Başlangıçta TDF kullanan 103 hastanın %54,3'ü (n:56) TDF mevcut tedavisine devam ettiği görülürken; %9,7'si (n:10) entekavir tedavisine, %35,9'u (n:37) TAF tedavisine geçildiği tespit edilmiştir. Başlangıçta entekavir tedavisi alan 29 hastanın 25'i entekavir tedavisine devam ederken 1 tanesi TDF'ye 3 tanesi ise TAF'ye geçildiği görülmüştür. Başlangıçta TAF

tedavisi alan 8 hastanın 7'si TAF'ye devam ederken 1 tanesinin entekavire geçtiği görülmüştür. Tablo 3'te gösterildi.

**Tablo 3.** Hastaların Tedavi Değişimi

|                      |                | Son Durumdaki Tedavi |           |     | Toplam |
|----------------------|----------------|----------------------|-----------|-----|--------|
|                      |                | TDF                  | Entekavir | TAF |        |
| İlk Durumdaki Tedavi | Tedavi almayan | 69                   | 30        | 32  | 131    |
|                      | TDF            | 56                   | 10        | 37  | 103    |
|                      | Entekavir      | 1                    | 25        | 3   | 29     |
|                      | TAF            | 0                    | 1         | 7   | 8      |
|                      | Toplam         | 126                  | 66        | 79  | 271    |

Hastaların %9,6'sı (n:26) lipit düşürücü tedavi almaktaydı. 269 hastanın karaciğer ultrasonografisi incelendiğinde %45,4'ünün (n:124) hepatosteatozunun olmadığı; %33,2'sinin (n:90) grade 1 hepatosteatozu, %16,2'sinin (n:44) grade 2 hepatosteatozu ve %4,1'inin (n:11) grade 3 hepatosteatozu olduğu görüldü. Tablo 3-4'te gösterildi.

**Tablo 4.** Hastaların Lipit Düşürücü Tedavi Kullanımı

| Lipit Düşürücü Tedavi Durumu | Hasta Sayısı (yüzdesi) |
|------------------------------|------------------------|
| Tedavi Almayan               | 245 (%90,4)            |
| Tedavi Alan                  | 26 (%9,6)              |

**Tablo 5.** Hastaların Karaciğer USG'sinde Yağlanma Durumu

| Yağlanma Durumu       | Hasta Sayısı (yüzdesi) |
|-----------------------|------------------------|
| Yağlanma Yok          | 124 (%45,8)            |
| Yağlanma Var (Toplam) | 145 (%54,2)            |
| - Derece 1            | 90 (%33,4)             |
| - Derece 2            | 44 (%16,2)             |
| - Derece 3            | 11 (%4,1)              |

#### 4.1. BAŞLANGIÇ ANININ ANALİZİ

Başlangıçta hastaların laboratuvar sonuçlarının ilk tedavi yöntemine göre karşılaştırılmasına bakıldı. Başlangıçta yeterli TAF tedavisi alan hasta olmadığı için analize katılmadı. Tedavi almayan, TDF tedavisi alan ve entekavir tedavisi alan hastaların laboratuvar sonuçları Kruskal Wallis yöntemi ile analiz edildi. ALT, AST, GGT, albümin, lenfosit, LDL değerlerinde ve APRI skorunda P değeri istatistiksel anlamlı kabul edilen 0,05'ten küçük olduğu tespit edildi. Farklılık gösteren tedavi yönteminin tespiti için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi. Tablo 6'da gösterildi.

**Tablo 6.** Başlangıçta İlk Tedavi Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

|             | İlk Tedavi                    | Ortalama       | Rank   | Test İstatistiği | P Değeri | Fark |
|-------------|-------------------------------|----------------|--------|------------------|----------|------|
| ALT         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 82,45±138,27   | 170,64 | 50,439           | 0,000*   | A>B  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 27,75±32,38    | 103,26 |                  |          | A>C  |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 20,52±8,47     | 98,28  |                  |          |      |
| AST         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 52,79±71,05    | 163,95 | 32,947           | 0,000*   | A>B  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 26,35±19,97    | 111,60 |                  |          | A>C  |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 21,86±7,7      | 100,40 |                  |          |      |
| GGT         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 47,42±57,41    | 154,08 | 18,597           | 0,000*   | A>B  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 31,21±39,01    | 111,74 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 30,38±21,5     | 135,50 |                  |          |      |
| Albümin     | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 4,35±0,45      | 11,79  | 24,759           | 0,000*   | B>A  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 4,58±0,36      | 155,44 |                  |          | C>A  |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 4,65±0,28      | 170,43 |                  |          |      |
| INR         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 1,09±0,22      | 140,30 | 9,795            | 0,020*   | A>C  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 1,16±0,99      | 135,20 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 1±0,08         | 96,64  |                  |          |      |
| Lenfosit    | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 2174,43±773,03 | 143,53 | 10,668           | 0,014*   |      |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 1978,83±722,07 | 121,71 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 2310±636,09    | 164,24 |                  |          | C>B  |
| LDL         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 107,66±39,28   | 147,10 | 8,967            | 0,030*   | A>B  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 93,17±30,23    | 117,94 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 101,31±27,85   | 144,40 |                  |          |      |
| HDL         | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 47,41±13,28    | 140,93 | 2,399            | 0,494    |      |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 45,16±11,34    | 127,65 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 47,93±15,64    | 137,00 |                  |          |      |
| Trigliserit | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 134,95±82,36   | 139,74 | 7,035            | 0,071    |      |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 128,52±91,39   | 122,42 |                  |          |      |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 140,31±59,84   | 161,33 |                  |          |      |
| APRI        | Tedavi Almayan <sup>(A)</sup> | 0,83±1,4       | 162,49 | 29,964           | 0,000*   | A>B  |
|             | TDF <sup>(B)</sup>            | 0,41±0,52      | 110,34 |                  |          | A>C  |
|             | Entekavir <sup>(C)</sup>      | 0,29±0,13      | 109,91 |                  |          |      |

ALT ve AST değerlerine bakıldığında başlangıçta tedavi almayan hastaların ALT ve AST değerleri başlangıçta TDF ve entekavir tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Başlangıçta tedavi almayan hastaların GGT değeri TDF tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Başlangıçta tedavi almayan hastaların albümin değerinin TDF ve entekavir tedavisi alan hastalardan daha düşük olduğu görüldü.

Başlangıçta tedavi almayan hastaların INR değerinin entekavir tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Başlangıçta entekavir tedavisi alan hastaların lenfosit ölçümlerinin TDF tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Başlangıçta tedavi almayan hastaların LDL değerinin TDF tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu görüldü.

Başlangıçta tedavi almayan hastaların hesaplanmış APRI skorunun TDF ve entekavir tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edildi.

## **4.2. ERKEN DÖNEM 6 AYLIK ANALİZİ**

### **4.2.1. Kontrol Anının Analizi**

Çalışmanın belirlenen başlangıçtan sonraki 6. ay kontrollerinde hastaların laboratuvar sonuçları son tedavi ajanlarına göre Kruskal Wallis yöntemi ile analiz edildi. AST ve Lenfosit değerlerinde P değeri istatistiksel anlamlı kabul edilen 0,05'ten küçük olduğu tespit edildi. Farklılık gösteren tedavi yönteminin tespiti için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi. Tablo 7'de gösterildi.

**Tablo 7.** Kontrol Anında Son Tedavi Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

|             | Son Tedavi               | Ortalama       | Rank    | Test İstatistiği | P Değeri      | Fark          |
|-------------|--------------------------|----------------|---------|------------------|---------------|---------------|
| AST         | TDF <sup>(A)</sup>       | 29,96±36,03    | 147,14  | <b>6,033</b>     | <b>0,049*</b> | <b>A&gt;B</b> |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 22,47±10,34    | 118,32  |                  |               |               |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 25,56±17,06    | 133,01  |                  |               |               |
| Lenfosit    | TDF <sup>(A)</sup>       | 2025,08±620,7  | 137,61  | <b>6,780</b>     | <b>0,034*</b> | <b>B&gt;C</b> |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 2167,08±718,65 | 1525,09 |                  |               |               |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 1887,59±626,07 | 118,48  |                  |               |               |
| LDL         | TDF <sup>(A)</sup>       | 99,11±34,82    | 125,65  | 1,892            | 0,388         |               |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 101,98±27,12   | 141,09  |                  |               |               |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 101,29±33,17   | 134,86  |                  |               |               |
| HDL         | TDF <sup>(A)</sup>       | 44,48±12,58    | 122,49  | 4,460            | 0,108         |               |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 46,94±14,56    | 134,66  |                  |               |               |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 48,11±14,16    | 145,76  |                  |               |               |
| Trigliserit | TDF <sup>(A)</sup>       | 129,28±104,96  | 120,96  | 5,788            | 0,055         |               |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 139,03±60,94   | 148,12  |                  |               |               |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 137,69±85,45   | 136,70  |                  |               |               |

TDF tedavisi gören hastaların AST değerinin, entekavir tedavisi alanlardan daha yüksek olduğu görüldü.

Entekavir tedavisi gören hastaların lenfosit değerinin, TAF tedavisi gören hastaların lenfosit değerinden daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmaya katılanların çalışmadan önce ve çalışmada görmüş oldukları tedavi yöntemine göre başlangıç ile kontrol anı arasındaki farka ait test sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla Kruskal Wallis testi gerçekleştirildi. Yalnızca HDL değerinde istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Tablo 8’de gösterildi.

**Tablo 8.** Tedavi Değişimine Göre Laboratuvar Lipit Profilini Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması

|             | İlk Tedavi -> Son Tedavi                  | Ortalama      | Rank   | Test İstatistiği | P Değeri | Fark |
|-------------|---|---------------|--------|------------------|----------|------|
| LDL         | TAF->TAF <sup>(A)</sup>                   | 6,5±12,55     | 169,33 | 8,274            | 0,602    |      |
|             | TAF->TDF <sup>(B)</sup>                   | 0±0           |        |                  |          |      |
|             | TAF->Entekavir <sup>(C)</sup>             | -28±0         | 26,50  |                  |          |      |
|             | TDF->TAF <sup>(D)</sup>                   | -0,13±20,28   | 137,38 |                  |          |      |
|             | TDF-> TDF <sup>(E)</sup>                  | 1,47±20,11    | 145,43 |                  |          |      |
|             | TDF-> Entekavir <sup>(F)</sup>            | 1,78±20,51    | 145,56 |                  |          |      |
|             | Entekavir->TAF <sup>(G)</sup>             | 0,33±21,2     | 133,83 |                  |          |      |
|             | Entekavir-> TDF <sup>(H)</sup>            | 3±0           | 153,50 |                  |          |      |
|             | Entekavir-> Entekavir <sup>(I)</sup>      | -0,67±16,1    | 131,77 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan->TAF <sup>(J)</sup>        | -1,17±19      | 129,62 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> TDF <sup>(K)</sup>       | -5,45±23,67   | 117,43 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> Entekavir <sup>(L)</sup> | -2,17±19,51   | 128,00 |                  |          |      |
| HDL         | TAF->TAF <sup>(A)</sup>                   | -1,33±2,58    | 116,67 | 20,768           | 0,023*   |      |
|             | TAF->TDF <sup>(B)</sup>                   | 0±0           |        |                  |          |      |
|             | TAF->Entekavir <sup>(C)</sup>             | -8±0          | 34,50  |                  |          |      |
|             | TDF->TAF <sup>(D)</sup>                   | 0,53±6,96     | 138,35 |                  |          |      |
|             | TDF-> TDF <sup>(E)</sup>                  | 0,15±6,84     | 137,51 |                  |          |      |
|             | TDF-> Entekavir <sup>(F)</sup>            | -2,67±3,67    | 96,50  |                  |          |      |
|             | Entekavir->TAF <sup>(G)</sup>             | -8,33±11,15   | 71,50  |                  |          |      |
|             | Entekavir-> TDF <sup>(H)</sup>            | -2±0          | 100,50 |                  |          |      |
|             | Entekavir-> Entekavir <sup>(I)</sup>      | 1,79±4,6      | 158,31 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan->TAF <sup>(J)</sup>        | 2,55±9,09     | 167,24 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> TDF <sup>(K)</sup>       | -2,75±8,39    | 111,21 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> Entekavir <sup>(L)</sup> | -0,9±12,46    | 71,50  |                  |          |      |
| Trigliserit | TAF->TAF <sup>(A)</sup>                   | -9±62,7       | 96,33  | 11,721           | 0,304    |      |
|             | TAF->TDF <sup>(B)</sup>                   | 0±0           |        |                  |          |      |
|             | TAF->Entekavir <sup>(C)</sup>             | 36±0          | 212,00 |                  |          |      |
|             | TDF->TAF <sup>(D)</sup>                   | 17,39±53,76   | 160,60 |                  |          |      |
|             | TDF-> TDF <sup>(E)</sup>                  | 12±92,68      | 130,22 |                  |          |      |
|             | TDF-> Entekavir <sup>(F)</sup>            | -51,11±130,54 | 115,61 |                  |          |      |
|             | Entekavir->TAF <sup>(G)</sup>             | 34,33±33,86   | 189,50 |                  |          |      |
|             | Entekavir-> TDF <sup>(H)</sup>            | -1±0          | 119,50 |                  |          |      |
|             | Entekavir-> Entekavir <sup>(I)</sup>      | -3,33±42,15   | 116,52 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan->TAF <sup>(J)</sup>        | -5,52±78,22   | 137,81 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> TDF <sup>(K)</sup>       | -6,39±73,8    | 123,56 |                  |          |      |
|             | Tedavi Almayan-> Entekavir <sup>(L)</sup> | -1,6±62,57    | 131,18 |                  |          |      |

Başlangıçta önce tedavi almayıp, çalışma anında TDF tedavisi alan hastaların HDL değerinin, başlangıçtan kontrol anına geçen sürede düşüş gösterdiği, başlangıçta önce tedavi almayıp, çalışma anında TAF tedavisi alan hastaların HDL değerinin başlangıçtan kontrol anına artış gösterdiği belirlenmiştir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

#### 4.2.2. Erken Dönem Sonuçlarda Lipit Profillerinin Analizi

Çalışmada 6 aylık erken dönem sonuçlarının karşılaştırılması için gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş kronik hepatit B olmayan dolayısıyla antiviral tedavi kullanmayan, başka nedenlerle takipli olan 100 hastanın 6 aylık lipit profili incelendi ve Kronik hepatit B tedavisi alan grupla lipit profillerinin karşılaştırılması için kontrol grubu oluşturuldu.

Tedavi gören hastalar ile kontrol grubunun LDL, HDL ve Trigliserit değerlerinin başlangıçta, kontrol anında ve başlangıç ile kontrol anı arasındaki farkın farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla Mann Whitney U testi gerçekleştirilmiş ve teste ait sonuçlar Tablo 9-10-11’de gösterildi.

**Tablo 9.** Başlangıçta Laboratuvar Lipit Profili Değerleri

|             | Tedavi Gören<br>Kontrol Grubu | Ortalama     | Rank   | Test<br>İstatistiği | P Değeri      | Fark          |
|-------------|-------------------------------|--------------|--------|---------------------|---------------|---------------|
| LDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 101,52±35,26 | 183,86 | 14401,50            | 0,438         | _____         |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 103,93±35,77 | 193,56 |                     |               |               |
| HDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 46,71±12,93  | 176,81 | <b>16310,50</b>     | <b>0,004*</b> | <b>B&gt;A</b> |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 51,29±14,6   | 212,48 |                     |               |               |
| Trigliserit | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 133,26±83,36 | 179,63 | <b>15546,00</b>     | <b>0,044*</b> | <b>B&gt;A</b> |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 145,8±86,67  | 204,92 |                     |               |               |

**Tablo 10.** Kontrol Anında Laboratuvar Lipit Profili Değerleri

|             | Tedavi Gören<br>Kontrol Grubu | Ortalama     | Rank   | Test<br>İstatistiği | P<br>Değeri   | Fark          |
|-------------|-------------------------------|--------------|--------|---------------------|---------------|---------------|
| LDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 100,42±32,54 | 176,44 | 14874,50            | 0,076         | _____         |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 109,33±39,08 | 198,27 |                     |               |               |
| HDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 46,1±13,58   | 172,18 | <b>15994,50</b>     | <b>0,003*</b> | <b>B&gt;A</b> |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 50,58±13,99  | 209,36 |                     |               |               |
| Trigliserit | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>   | 134,02±90,34 | 175,95 | 15005,00            | 0,055         | _____         |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup>  | 145,74±75,73 | 199,56 |                     |               |               |

**Tablo 11.** 6 Aylık Takipte Laboratuvar Lipit Profili Değerlerinin Farkının Karşılaştırılması

|             | Tedavi Gören Kontrol Grubu   | Ortalama    | Rank   | Test İstatistiği | P Değeri | Fark |
|-------------|------------------------------|-------------|--------|------------------|----------|------|
| LDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>  | -1,46±20,43 | 175,58 | 15100,50         | 0,043*   | B>A  |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup> | 5,4±29,28   | 200,51 |                  |          |      |
| HDL         | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>  | -0,53±8,24  | 185,88 | 12393,00         | 0,322    | —    |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup> | -0,71±8,85  | 173,70 |                  |          |      |
| Trigliserit | Tedavi Gören <sup>(A)</sup>  | 0,69±74,93  | 182,52 | 13275,50         | 0,995    | —    |
|             | Kontrol Grubu <sup>(B)</sup> | -0,06±82,88 | 182,44 |                  |          |      |

Tablolar incelendiğinde kronik hepatit B tedavisi için ilaç kullanan hastaların, kronik hepatit B tanısı olmayan kontrol grubu hastalarından 6 aylık sürede LDL değerlerinin farkının istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür. KHB için tedavi alan hastaların LDL değerinin düşüş gösterdiği tespit edilmiştir.

#### 4.2.3. Karaciğer Yağlanmasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Analizi

Kronik hepatit B tedavisi alan hastaların kontrol anındaki laboratuvar değerlerinin o kontrolde bakılmış karaciğer ultrasonografisindeki karaciğer yağlanması evrelerine göre analiz edilmiştir. Karaciğer yağlanmasına göre kontrol anındaki değişkenliğin tespiti için Kruskal Wallis testi gerçekleştirilmiş ve test sonuçları Tablo 12’de gösterildi. ALT, AST, GGT, HDL, trigliserit laboratuvar değerlerinde ve FIB-4 skorunda P değeri 0,05’ten küçük bulunmuştur.

**Tablo 12.** Karaciğer Yağlanmasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

|     | Karaciğer Yağlanması        | Ortalama     | Rank   | Test İstatistiği | P Değeri | Fark       |
|-----|-----------------------------|--------------|--------|------------------|----------|------------|
| ALT | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 21,82±14,09  | 113,33 | 23,894           | 0,000*   | C>A<br>D>A |
|     | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 24,73±16,72  | 141,08 |                  |          |            |
|     | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 33,27±27,8   | 163,43 |                  |          |            |
|     | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 53,64±44,58  | 199,64 |                  |          |            |
| AST | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 24,01±12,06  | 125,79 | 10,128           | 0,018*   | D>A        |
|     | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 24,67±15,26  | 131,07 |                  |          |            |
|     | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 27,62±14,87  | 150,61 |                  |          |            |
|     | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 74,09±109,77 | 193,77 |                  |          |            |
| ALP | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 86,88±32,32  | 122,21 | 5,110            | 0,164    | —          |
|     | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 93,57±39,64  | 139,34 |                  |          |            |
|     | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 87,33±25,26  | 130,07 |                  |          |            |
|     | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 217±332,07   | 167,90 |                  |          |            |

**Tablo 12. (Devamı)**

|             | Karaciğer Yağlanması        | Ortalama      | Rank   | Test İstatistiği | P Değeri | Fark              |
|-------------|-----------------------------|---------------|--------|------------------|----------|-------------------|
| GGT         | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 33,83±105,19  | 113,38 | 21,997           | 0,000*   | B>A<br>C>A<br>D>A |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 34,6±36,71    | 143,52 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 33,57±34,88   | 152,56 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 73,3±63,2     | 207,90 |                  |          |                   |
| Bilirubin   | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 0,62±0,39     | 134,62 | 1,411            | 0,703    |                   |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 0,59±0,34     | 130,53 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 0,66±0,44     | 135,86 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 0,7±0,37      | 159,68 |                  |          |                   |
| Albümin     | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 4,48±0,42     | 129,92 | 10,642           | 0,014*   | C>D               |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 4,53±0,3      | 133,97 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 4,64±0,36     | 160,80 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 4,25±0,41     | 82,41  |                  |          |                   |
| INR         | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 1,54±4,79     | 138,86 | 14,175           | 0,003*   | A>C<br>D>C        |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 1,08±0,29     | 124,22 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 1,02±0,12     | 101,72 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 1,27±0,45     | 184,50 |                  |          |                   |
| Kreatin     | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 0,96±0,59     | 134,42 | 0,951            | 0,813    |                   |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 0,88±0,19     | 138,96 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 0,87±0,19     | 129,94 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 0,89±0,32     | 118,00 |                  |          |                   |
| Trombosit   | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 223,92±78,48  | 132,69 | 0,138            | 0,987    |                   |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 221,96±74,92  | 134,24 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 225,41±62,14  | 137,59 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 224,18±99,91  | 132,09 |                  |          |                   |
| LDL         | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 95,01±31,08   | 118,54 | 5,583            | 0,134    |                   |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 103,82±31,79  | 140,99 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 103,74±30,85  | 140,79 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 109,82±51,4   | 136,64 |                  |          |                   |
| HDL         | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 48,33±13,58   | 145,14 | 9,161            | 0,027*   | A>C               |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 44,38±12,25   | 122,66 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 43,84±14,8    | 111,50 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 43,18±17,1    | 108,41 |                  |          |                   |
| Trigliserit | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 106,59±47,58  | 106,72 | 24,298           | 0,000*   | B>A<br>C>A<br>D>A |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 152,43±119,62 | 143,21 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 165,3±97,58   | 160,29 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 167,82±77,15  | 170,82 |                  |          |                   |
| APRI        | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 0,36±0,32     | 127,76 | 5,749            | 0,124    |                   |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 0,41±0,6      | 130,50 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 0,41±0,47     | 144,09 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 0,9±0,89      | 180,55 |                  |          |                   |
| FIB4        | Yağlanma Yok <sup>(A)</sup> | 0,78±0,68     | 128,29 | 9,591            | 0,022*   | D>A<br>D>B        |
|             | 1. Derece <sup>(B)</sup>    | 0,78±0,86     | 120,48 |                  |          |                   |
|             | 2. Derece <sup>(C)</sup>    | 0,8±0,79      | 140,03 |                  |          |                   |
|             | 3. Derece <sup>(D)</sup>    | 1,67±1,52     | 194,40 |                  |          |                   |

AST, ALT, GGT, trigliserit ve FIB-4 skoru 3. derece karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. HDL değeri karaciğer yağlanması olmayan hastalarda 2. derece karaciğer yağlanması olan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir.

### 4.3. GEÇ DÖNEM ANALİZİ

Kronik hepatit B tedavisi alan 271 hastanın ortalama  $68\pm 62$  aylık poliklinik takip süresine sahip olan hastaların çalışmanın retrospektif tarama sürecindeki son laboratuvar ve ultrasonografi ölçümlerine göre geç dönem değerlendirilmesi yapılmıştır.

271 hastanın %10'unda (n:27) siroz geliştiği tespit edilmiştir. Siroz gelişen hastaların %33,3'ü TDF %25,9'u entekavir ve %40,7'si TAF tedavisi almakta olduğu görülmüştür. Tablo 13'te gösterildi.

**Tablo 13.** Geç Dönem Analizinde Siroz Gelişimi ve Hastaların Son Tedavi Durumu

| Siroz Gelişimi | Hasta Sayısı (Yüzdesi) | Tedavi Durumu | Hasta Sayısı (Yüzdesi) |
|----------------|------------------------|---------------|------------------------|
| Yok            | 244 (%90)              | TDF           | 117 (%47,9)            |
|                |                        | Entekavir     | 59 (%24,1)             |
|                |                        | TAF           | 68 (%27,8)             |
| Var            | 27 (%10)               | TDF           | 9 (%33,3)              |
|                |                        | Entekavir     | 7 (%25,9)              |
|                |                        | TAF           | 11 (%40,7)             |

Başlangıçta HbsAg'si pozitif olan hastaların takibinde 5 hastanın HbsAg'si negatifleşmiştir. İstatistiksel analiz için yeterli sayıda olmadığından dolayı analiz edilememiştir. Bu 5 hastanın 2'sinin TDF, 2'sinin entekavir ve 1'inin TAF tedavisi aldığı görülmüştür.

Takiplerinde karaciğer sirozu gelişen hastalar geç dönem analize alınmamıştır. Karaciğer sirozu gelişmeyen 244 hastanın ilk ve son laboratuvar değerlerinin farkı Kruskal Wallis Testi ile analiz edilmiştir. P değeri 0,05'ten küçük olan değerlerde

tedavi grubuna göre farkı göstermesi için Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Tablo 14’te gösterildi.

**Tablo 14.** Siroz Gelişmeyen Hastaların Tedavi Durumlarına Göre Laboratuvar Değerlerinin Farkının Karşılaştırılması

|             | Son Tedavi               | Ortalama      | Rank    | Test İstatistiği | P Değeri      | Fark                           |
|-------------|--------------------------|---------------|---------|------------------|---------------|--------------------------------|
| ALT         | TDF <sup>(A)</sup>       | -45,45±108,81 | 112,39  | <b>7,917</b>     | <b>0,019*</b> | <b>A&gt;B</b>                  |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -36,12±141,41 | 144,03  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -62,6±160,1   | 121,22  |                  |               |                                |
| AST         | TDF <sup>(A)</sup>       | -22,83±76,44  | 112,00  | 5,413            | 0,067         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -17,97±76,14  | 136,61  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -33,91±101,22 | 128,32  |                  |               |                                |
| ALP         | TDF <sup>(A)</sup>       | 15,08±88,54   | 135,60  | <b>11,716</b>    | <b>0,003*</b> | <b>A&gt;B</b><br><b>A&gt;C</b> |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -2,96±18,39   | 101,95  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -2,28±32,88   | 107,98  |                  |               |                                |
| GGT         | TDF <sup>(A)</sup>       | -10,93±27,22  | 110,29  | 5,677            | 0,059         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -10,53±68,93  | 135,22  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -8,09±29,86   | 127,35  |                  |               |                                |
| Bilirubin   | TDF <sup>(A)</sup>       | -0,16±0,31    | 107,90  | <b>8,412</b>     | <b>0,015*</b> | <b>A&gt;B</b><br><b>A&gt;C</b> |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -0,11±0,34    | 134,24  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -0,13±0,56    | 133,8,3 |                  |               |                                |
| Albümin     | TDF <sup>(A)</sup>       | 0,19±0,39     | 129,62  | 3,025            | 0,220         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 0,12±0,39     | 110,75  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 0,11±0,45     | 118,76  |                  |               |                                |
| INR         | TDF <sup>(A)</sup>       | -0,01±0,13    | 128,01  | 5,552            | 0,062         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 0,01±0,14     | 129,75  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -0,05±0,12    | 105,04  |                  |               |                                |
| Kreatin     | TDF <sup>(A)</sup>       | 0,04±0,21     | 131,17  | 5,857            | 0,053         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -0,17±1,01    | 103,97  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 0,07±0,46     | 123,66  |                  |               |                                |
| Trombosit   | TDF <sup>(A)</sup>       | 21,61±63,68   | 134,48  | <b>6,490</b>     | <b>0,039*</b> | <b>A&gt;B</b><br><b>A&gt;C</b> |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 11,22±50,83   | 112,14  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 11,31±54,06   | 110,88  |                  |               |                                |
| LDL         | TDF <sup>(A)</sup>       | -5,76±34,74   | 118,19  | 0,082            | 0,960         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -2,58±21,13   | 120,91  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -2,98±24,68   | 120,59  |                  |               |                                |
| HDL         | TDF <sup>(A)</sup>       | -1,3±8,53     | 111,19  | 3,335            | 0,189         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | 0,39±9,78     | 128,54  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | 1,13±10       | 126,42  |                  |               |                                |
| Trigliserit | TDF <sup>(A)</sup>       | 12,34±93,58   | 127,42  | 3,263            | 0,196         |                                |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -3,25±77,33   | 115,40  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -5,95±41,52   | 108,95  |                  |               |                                |
| APRI        | TDF <sup>(A)</sup>       | -0,45±1,26    | 108,79  | <b>8,851</b>     | <b>0,012*</b> | <b>A&gt;B</b>                  |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -0,31±1,46    | 139,19  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -0,93±4,68    | 131,61  |                  |               |                                |
| FIB4        | TDF <sup>(A)</sup>       | -0,45±1,96    | 110,10  | <b>7,043</b>     | <b>0,030*</b> | <b>C&gt;A</b>                  |
|             | Entekavir <sup>(B)</sup> | -0,17±0,79    | 131,71  |                  |               |                                |
|             | TAF <sup>(C)</sup>       | -0,6±3,72     | 135,86  |                  |               |                                |

TDF tedavisi alan hastaların ALT deęeri entekavir alan hastalardan daha fazla dūşūş göstermiřtir. TDF tedavisi alan hastaların ALP deęeri yūkselirken TAF ve entekavir alan hastaların ALP deęerinde dūşūş gözlenmiřtir.

TDF tedavisi alan hastaların total bilirubin deęeri TAF ve entekavir alan hastalardan daha fazla dūşūş göstermiřtir. TDF tedavisi alan hastaların trombosit ölçümü TAF ve entekavir alan hastalardan daha fazla yūkseliř göstermiřtir.

TDF tedavisi alan hastaların APRI skoru entekavir tedavisi alan hastalardan daha fazla dūşūş göstermiřtir. TAF tedavisi alan hastaların FIB-4 skoru TDF tedavisi alan hastalardan daha fazla dūşūş göstermiřtir.



## 5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan TDF ve TAF ajanları tenofovirin öncül ilaçlarıdır (6). TAF daha kararlı yapısı sayesinde çok daha düşük dozlarda etki göstermektedir (9). Tenofovirin CD36/PPAR-alfa yolağı üzerindeki aktive edici etkisi üzerinden serum kolesterollerini düşürmektedir. Bu etki doz bağımlıdır (18). Dolayısıyla TDF kullanımının serum kolesterollerini düşüren olumlu etkisinin TAF kullanımında olmadığı veya daha zayıf olduğu iddia edilmektedir. Çalışmamızda tedavi başlanmasının veya tedavi ajanının değişikliğinin 6. ayı kontrolleri ile ayrıca kronik HBV tedavisi alan hastaların uzun süreli kontrollerini karşılaştırarak bu durumun tespiti amaçlanmıştır.

Çalışmamızda daha önce tedavi almayan yeni tedavi başlanan grupta (n=131) hastanemize başvurudan önce TDF başlanmış ve çalışma sırasında TDF alan grup (n=103) kıyaslandığında daha önceden TDF alan grubun LDL değeri istatistiksel anlamlı olarak tedavi almayan gruptan düşük çıkmıştır. Entekavir tedavisi alan ile tedavi almayan grup arasında bir farklılık tespit edilememiştir. Yakut ve arkadaşının 2023'te yayımlanan tedavi alan ve almayan 265 kronik HBV hastasının incelendiği çalışmada tedavi alan grubun LDL değerinin tedavi almayan gruptan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (64). Çalışmamızda 6 aylık erken bulgular incelendiğinde, istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte, yeni tedavi başlanan hastalarda TDF başlanan grupta (n=69) TAF başlanan gruba (n=32) kıyasla daha fazla LDL düşüşü gözlenmiştir. Yeni tedavi başlanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark olarak TDF tedavisi başlanan grupta HDL değerini azalırken TAF tedavisi başlanması HDL değerinin arttığı gözlenmiştir.

Lin ve arkadaşlarının 2024'te yayımladığı 414 hastalık retrospektif çalışmada TAF ve TDF tedavisi başlanmış hastaların 8 hafta ve 96 haftalık takiplerine bakılmış ve TAF tedavisi alan grubun TDF tedavisi alan gruba göre LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit değerlerinin istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu ve bu farkın geç dönem takiplerde de korunduğu görülmüş (65). Bu çalışmanın sonuçları bulgularımızla örtüşmektedir. Karaşahin ve arkadaşlarının 2023'te yayımladığı 480 hastalık 12 aylık retrospektif kohort çalışmada 105 hasta daha önce tedavi almazken

TAF başlanmış. TAF başlanan grupta istatistiksel anlamlı olmayan LDL değerlerinde takiplerinde ılımlı düşme ve HDL değerlerinde ılımlı yükselme tespit edilmiş (66). Bu bulgular çalışmamızın bulguları ile benzerdir.

Chen ve arkadaşlarının 2021’de yayımladığı daha öncesinde tedavi almazken TAF tedavisi başlanan 42 hasta ile başlanıp 35 hasta ile tamamlanan 48 hafta takip edilen prospektif çalışmada hastaların total kolesterol ve LDL düzeylerinde TAF tedavisi öncesine göre istatistiksel anlamlı olmayan ılımlı bir düşüş gözlenmiş (67). Bizim çalışmamızda da yeni TAF başlanan grubun sayısı 32 olup istatistiksel anlamlı olmayan düzeyde LDL düzeyinde düşüklük saptanmıştır, bulgularımız benzerdir. Lin ve arkadaşlarının gibi daha kalabalık gruplarla yapılmış çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilirken Chen ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızda edilememesinin nedeni çalışmalardaki hasta sayısının azlığı olabilir.

Hwang ve arkadaşlarının 2023’te yayımladığı 6.127 hastayı kapsayan 12 çalışmanın meta analizinde yeni tedavi başlanan hastaların 6 aylık sonuçlarını karşılaştırmışlardı (68). TAF başlanan grubun tedavi başlamadan önceki değerlerine göre total kolesterol 7,8 mg/dl ve LDL 5,6 mg/dl arttığı tespit edilmiş. TAF ve TDF tedavileri başlandıktan sonraki 6. ay serum lipit düzeyleri ortalamaları karşılaştırılmış ve TAF alan grubun ortalamasının TDF alan gruba göre total kolesterol 23,7 mg/dl ve LDL 14,2 mg/dl daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Hwang’ın meta analizinde TAF başlanan gruplarda LDL düzeyinin yükseldiğini görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da TAF başlanan grupta da LDL düşüşü mevcuttur. Hwang’ın meta analizinde TAF başlanan grupta TDF başlanan gruba kıyasla LDL düzeyinin daha yüksek olması bizim çalışmamızla örtüşüyor görünmektedir.

TDF tedavisinden TAF tedavisine geçiş yapılan grupta (n=37) LDL artışı gözlenmemiştir. Serum HDL değerine bakıldığında TDF tedavisinden TAF tedavisine geçiş yapılan grupta istatistiksel anlamlı artış gözlenmemiştir. Cheng ve arkadaşları tarafından 2023’te yayımlanan TDF ve entekavir tedavisinden TAF tedavisine geçilmiş 177 hastanın 48 hafta takip edildiği gözlemsel çalışmada TDF tedavisinden TAF tedavisine geçilmiş 99 hastanın total kolesterol, LDL, trigliserit ve HDL değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ve vücut ağırlığında artış olduğu görüldü (69).

Entekavir tedavisinden TAF tedavisine geçilmiş 78 hastada serum lipid düzeyleri ve vücut ağırlığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızın bulguları ile örtüşmemektedir. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olması ve takip süresinin daha kısa olması bu durumu açıklayabilir.

Genel literatürden farklı olarak Kauppinen ve arkadaşlarının 2022'de yayımladığı 148 hastalık retrospektif çalışmada TDF'den TAF'ye geçilmiş hastalar ile TDF tedavisi devam eden hastaların 1 yıllık ve 2 yıllık takipleri karşılaştırıldı (70). 1. yılda TAF tedavisine geçilen grubun total kolesterol ve LDL değerlerinin azaldığı TDF tedavisine devam eden grupta değişiklik olmadığı tespit edildi. Bizim çalışmamızda da TDF tedavisine devam eden grubun (n=56) serum lipid düzeylerinde bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca bu çalışmada TDF'den TAF'ye geçilen grubun ortalama vücut ağırlığı 83,1 kg takipte 83,7 kg tespit edilip istatistiksel değişiklik saptanmamışken TDF tedavisine devam eden grubun ortalama vücut ağırlığı 83,4 kg ve takipte 84,9 kg tespit edildi. TDF tedavisine devam eden grubun vücut ağırlığının arttığını, TAF tedavisine geçen grubun vücut ağırlığının artmadığı ve buna bağlı olarak TAF tedavisine geçiş yapılan grubun serum lipid profilinin iyileştiği yönünde tartışıldı. Bizim hastane bilgi sistemi verilerinde hastaların vücut ağırlığı bilgisi kaydedilmediği için böyle bir karşılaştırılma yapılamamıştır. Ancak Cheng ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında Kauppinen ve arkadaşlarının bulgusunun aksini bulmuştur. Vücut ağırlığının serum lipid düzeyleri üzerindeki doğrudan etkisi bu iki çalışmanın ortak noktası olabilir.

Ortalama 68 aylık takip süresinin olduğu siroz gelişen hastaların analizden çıkarıldığı geç dönem bulguları incelendiğinde; kronik HBV için TDF tedavisi alan hastalarda (n=115) TAF tedavisi alan hastalara göre (n=68), istatistiksel anlamlı fark bulunmama ile birlikte, LDL değeri daha fazla düşmüş olduğu gözlemlendi. HDL değeri ise erken dönem bulgularıyla uyumlu şekilde TDF tedavisi alan grupta azalırken TAF tedavisi alan grupta arttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel anlamlı değildir. Bu bulgu çalışmamızın erken dönem bulgularıyla uyumludur. Yukarıda bahsedilen Lin ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi kısa ve uzun dönem takiplerde bulgular değişmemektedir (65).

KHB tedavisi alan grupla hastanemizin gastroenteroloji polikliniğinde takipli HBV enfeksiyonu olmayan kontrol grubuyla serum lipit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklı olarak kronik HBV tedavisi alan grupta LDL değerlerinin 6 aylık takipte düştüğü gözlenmiştir. HDL düzeyinde farklılık gözlenmemiştir.

Dislipideminin diğer ayağı olan trigliserit değerleri incelendiğinde çalışmamızın erken ve geç dönem bulgularında tedavi ajanlarına ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Benzer olarak Chen ve arkadaşlarının çalışmasında da TAF başlanan hastalarda trigliserit değerlerinde fark gözlenmemiştir (67). Ancak yeni tedavi başlanan Lin ve arkadaşlarının çalışması ile TDF tedavisinden TAF tedavisine geçilen Cheng ve arkadaşlarının çalışmalarında TAF tedavisi alan grupların trigliserit düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (69). Bu bulgular bizim çalışmamızla çelişmektedir.

TKAD Hepatit B Tanı ve Tedavi Klavuzuna göre KHB tedavisinin serolojik hedefi HBsAg negatifleşmesidir (44). Çalışmamızda 5 hastada (%1,8) HBsAg negatifleşmesi gözlenmiştir. Moreno-Otero ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 2,4 yıllık takip süresinin olduğu 46 hastanın 1'inde (%2 ,1) HBsAg negatifleşmesi saptanmıştır (71). Bizim bulgularımızla benzerdir. Zhou ve arkadaşlarının 2019'da yayımlanan 67 çalışma ve 56 meta analizin dahil edildiği sistem derlemesinde 48.972 hastanın 3837'sinde (%7,8) HBsAg negatifleşmesi saptanmıştır (72). İnsidansı %1,17 tespit edilmiştir. Taşkın ve arkadaşlarının 2022'de yayımladığı ortalama 86 aylık takip süresi olan 854 hastanın 65'inde (%7,9) HBsAg negatifleşmesi saptanmıştır (73). Bu çalışmalara akut hepatit B hastaları ile inaktif taşıyıcı hastalar da dahil edilmiştir. Taşkın ve arkadaşlarının çalışmasında 854 hastanın 477'si inaktif taşıyıcıdır. HBsAg negatifleşen 65 hastanın 30'u inaktif taşıyıcı ya da akut hepatit B hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca HBsAg negatifleşmesi görülen 35 KHB hastasının 27'si, önemli bir kısmı, karaciğer nakli olmuş hastalardır. 30 karaciğer nakli olan 477 inaktif taşıyıcı ve 19 akut hepatit B hastasını çıkarırsak 328 KHB hastasının 8'inde (%2,4) HBsAg negatifleşmesi görüldüğü sonucuna varabiliriz. Bizim çalışmamızda HBsAg negatifleşmesinin Taşkın ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla daha düşük yüzdede tespit edilmesi çalışmamıza inaktif taşıyıcılar dahil edilmemesi çalışmamızdaki hastalarının tamamının tedavi alan kronik hepatit B hastası olmalarından

kaynaklanıyor görünmektedir. Taşkın ve arkadaşlarının verilerinden yaptığımız çıkarım ile hesapladığımız %2,4 sonucu bizim çalışmamızla örtüşüyor görünmektedir.

KHB hastalığının doğal seyirinde kronik karaciğer yetmezliği olan siroza ilerlemektedir (28,35). Çalışmamızın çıkarılma kriterlerinin bir tanesi de karaciğer sirozu gelişmesidir. Erken dönem bulguları toplanırken karaciğer sirozu olan hastalar dolayısıyla çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen hastaların geç dönem değerlendirmesi yapılırken ortalama 66 aylık takip süresinde 271 hastanın 27'sinde (%10) karaciğer sirozu geliştiği görüldü. Taşkın ve arkadaşlarının çalışmasında 854 hastanın ortalama 86 aylık takip süresinde 36'sında (%4,2) siroz geliştiği görülmüş (73). Bizim çalışmamızda daha kısa takip süresine rağmen daha yüksek oranda karaciğer sirozu gelişmesi çalışmamıza yalnızca kronik hbv tedavisi alan hastaların dahil edilmesi ilaç kullanmayan inaktif taşıyıcı hastaların çalışmamıza dahil olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Moreno-Otero ve arkadaşlarının çalışmasında 2,4 yıl ortalama takip süresinde 46 hastanın 6'sında (%13) karaciğer sirozu gelişmiştir (71). Çalışma kronik HBV tedavisinin henüz gelişmediği bir dönemde yapılmış olması daha yüksek oranda siroza ilerlemenin saptanmasıyla ilişkili olabilir.

Hepatosteatoz tek başına veya diğer kronik hepatitlerle birlikte karaciğerin siroza ilerlemesine neden olan yaygın bir sağlık sorunudur (59). Çalışmamızda hastaların %53,9'unda (n=145) ultrasonografik farklı evrelerde karaciğer yağlanması tespit edilmiştir. Sefa Sayar ve arkadaşlarının 2023 senesinde yayımladığı bir çalışmada 255 kronik hepatit B hastasının %44,4'ünde karaciğer yağlanması tespit edilmiş ve bu oranın Türk toplumu genel prevalansı olan %20'nin çok üstünde olduğunu belirtilmiştir (58,74). Bizim bulgumuz da bu yöndedir.

Ünver Ulusoy ve arkadaşlarının 2023'te yayımlanan çalışmasında 132 kronik hbv hastasının 54'ünde (%40,9) hepatosteatoz tespit edilmiştir (75). Kronik hepatit B hastalarında karaciğer yağlanmasının görülme sıklığının Türk toplumunun genel prevalansının çok üstünde olması yönünden çalışmamızın bulguları ile benzerdir. Çalışmamızda ileri derece karaciğer yağlanması olan hastaların karaciğer yağlanması olmayanlara göre GGT, ALT, AST ve trigliserit değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sefa Sayar ve arkadaşlarının çalışmasında da GGT ve trigliserit değerleri karaciğer yağlanması olan hastalarda istatistiksel anlamlı daha yüksek

bulunmuştur (74). Bu bulgu benzerdir. Çalışmamızda karaciğer fibrozunun non-invaziv testlerinden olan APRI ve FIB-4 skorlarına bakılmıştır. Çalışmamızda ileri derece karaciğer yağlanması olan hastalarda olmayanlara göre FIB-4 skoru istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. APRI skorunda ise farklılık tespit edilmemiştir. Sefa Sayar ve arkadaşlarının çalışmasında da APRI skorunda farklılık tespit edilmemesi yönüyle benzerdir (74).

Çalışmamızda erken ve geç dönem analizlerde değerlendirilen kreatin, albümin, HBV DNA kopya sayısı, sodyum potasyum elektrolitleri, tam kan sayımı hücrelerinde tedavi yöntemlerine göre istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Shi ve arkadaşlarının 2016'da yayımladığı 96 TDF ve entekavir tedavisi alan KHB hastalarının olduğu retrospektif çalışmada TDF ve entekavir arasında HBV DNA baskılama arasında bir farklılık tespit edilmedi (76).

Alkan ve arkadaşlarının 2020'de yayımlanan entekavir ve TDF tedavileri alan 58 KHB'ye bağlı siroz hastasının bulunduğu çalışmada 6, 12 ve 24 aylık takiplerinde gruplar arasında HBV DNA, kreatin ve elektrolitler açısından farklılık tespit edilmedi (77). Li ve arkadaşlarının 2021'de yayımlanan akut HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği gelişen ve karaciğer nakline gitmeyen TDF, entekavir ve TAF tedavileri alan hastaların 48 haftalık takip edildiği çalışmada tedavi grupları arasında etkinlik veya güvenlik açısından istatistiksel fark saptanmadı (78). Çalışmamızın bulguları ile benzerdir.

Çalışmamızda belirgin kısıtlılıklar mevcuttur. Dislipidemi ve hepatosteatoz etiyojileri multifaktöriyeldir. Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Obezite, eşlik eden metabolik hastalıklar çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Aterosklerozun risk faktörleri sigara kullanımı fiziksel aktivite çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Erken dönem bulguları görece kısa olan 6 aylık dönemle değerlendirilmiştir. Geç dönem bulguları ise ortalama 68 aylık takibin  $\pm 62$  aylık fark bulunmaktadır. Hasta grupları homojen dağılmamıştır. Çalışmamızda literatürde bulunan istatistiksel anlamlı farkların özellikle bu kısıtlılıklardan elde edilemediği düşünülmüştür. Ancak elde edilen dolaylı bulgular literatürü destekler yönünde tartışılmıştır.

## 6. SONUÇ

Dünya genelinde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan ateroskleroz için dislipidemi majör bir risk faktörüdür. İhtivasında dislipidemi de bulunan metabolik sendromun eşlikçisi hepatosteatoz Kronik hepatit B hastalarında genel toplumdan daha yaygın görülmektedir. Kronik hepatit B tedavisi seçeneklerinden TDF tedavisinin yan faydası olan CD36/PPAR-alfa yolağı aktivasyonu ile serum lipitleri üzerine olumlu etkisi bilinmektedir. Bu olumlu etkinin TAF tedavisinde olmadığı veya çok zayıf olduğu klinik çalışmalarda gösterilmektedir. Çalışmamızın bulguları da bu literatür ile uyumludur. Eşlik eden dislipidemi ve hepatosteatozu olan Kronik hepatit B hastalarında tedavi seçenekleri arasında bulunan TDF tedavisinin önceliklendirilmesi önerisi için; dislipidemi ve ateroskleroza olumlu etkilerinin klinik faydasını göstermesi açısından mevcut literatürün prospektif, homojen dağılmış daha kalabalık gruplarla daha uzun süre takip edilen, daha fazla parametre ile değerlendirilen, çok merkezli çalışmalara ihtiyacı mevcuttur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. 2003;37(1):19-26.
2. Tozun, N., et al., Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015. 21(11): p. 1020-1026
3. Trépo C, Chan HL, Lok A. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2053-63.
4. Drafting Committee for Hepatitis Management G, the Japan Society of H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Res*. 2014; 44 Suppl S1:1–58. <https://doi.org/10.1111/hepr.12269> PMID: 24397839.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
6. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018; 68(4):672–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039> PMID: 29756595.
7. Wong GL, Chan HL, Tse YK, Yip TC, Lam KL, Lui GC, et al. Chronic kidney disease progression in patients with chronic hepatitis B on tenofovir, entecavir, or no treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(9):984–92. <https://doi.org/10.1111/apt.14945> PMID: 30125952.
8. Charlton MR, Alam A, Shukla A, Dashtseren B, Lesmana CRA, Duger D, et al. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia. *J Gastroenterol*. 2020; 55(9):811–23. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01698-4> PMID: 32666200.
9. Jung CY, Kim HW, Ahn SH, Kim SU, Kim BS. Higher risk of kidney function decline with entecavir than tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2022 May 1;42(5):1017–26
10. Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2010; 15:227–33.

11. Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, et al. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*. 2008; 118(1):75–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.745174> PMID: 18559699.
12. Jeong J, Shin JW, Jung SW, Park EJ, Park NH. Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: A propensity score-matched analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28:254–264
13. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999; 99:1132-1137.
14. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-474
15. Corti, R., Fuster, V., Badimon, JJ., Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7S-14S
16. Elisaf, M.:The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update: Part 1:An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease *Current Medical Research and Opinion* 17(1):18-26, 2001
17. Maréchal L, Laviolette M, Rodrigue-Way A, Sow B, Brochu M, Caron V, Tremblay A. The CD36-PPAR $\gamma$  Pathway in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018 May 21;19(5):1529. doi: 10.3390/ijms19051529. PMID: 29883404; PMCID: PMC5983591.
18. Liver EAFTSOT. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420
19. Fauci, A.S., Harrison's principles of internal medicine. 2015: McGraw-Hill Education.
20. Cecil, R.L.F., L. Goldman, and A.I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine. Vol. 1. 2012: Elsevier Health Sciences.
21. Sherlock, S., Hepatic cirrhosis. *Diseases of the liver and biliary system*, 2002: p. 365- 380.
22. Çamlıbel H. (2014). Karaciğer sirozu olan hastalarda serum visfatin, hba1c, insülin, c peptid ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri. *Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi*, 2014.
23. WarrenLevinsonM,PhD EJMILTK, BarışKitabevi.TıbbiMikrobiyoloji veİmmünoloji. 1998:235-9.

24. Yurdaydın CTD,Özer Sarı SY.HBe Antijen negatif kronik hepatit B tanısı olan, en az 5 yıl lamivudin tedavisi almış viral yanıtı hastalarda tedavinin kesilmesinin etkileri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
25. Liang, T., Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology 49: S13–S21. 2009.
26. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023) [Internet]. [cited 2025 Nis 27]. Available from: <https://gaziantepism.saglik.gov.tr/TR-141920/turkiye-viral-hepatit-onleme-ve-kontrol-programi--2018-2023.html>
27. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017 [Internet]. [cited 2025 Nis 27]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9227>
28. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Nis 27];12(1):16–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660419/>
29. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, ve ark. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC infectious diseases, 2011. 11(1): p. 1-12.
30. Esposito A, Sabia C, Iannone C, Nicoletti GF, Sommese L, Napoli C. Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing. Transfusion Medicine and Hemotherapy [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Nis 27];44(4):263–72. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/460301>
31. Ishak KG.Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. Am J Clin Pathol 2000; 113:40-55.
32. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. The Lancet, 2018. 392(10161): p. 2313-2324.
33. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. The Role of Body Fluids in the Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus via Household/Close Contact. EMJ Hepatology 11 2016 [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2025 Nis 27];1(1):68–75. Available from: <https://www.emjreviews.com/hepatology/article/the-role-of-body-fluids-in-the-horizontal-transmission-of-hepatitis-b-virus-via-household-close-contact/>
34. Özaçar T SA. Hepatit Virusları; Hepatit B Virusu In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017. p. 1670-86. 2017.

35. Aye TT, Uchida T, Becker SO, Hirashima M, Shikata T, Komine F, et al., Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Digestive diseases and sciences*, 1994. 39(6): p. 1281- 1287.
36. Sümer Ş UO. Akut viral hepatitler. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 4 ed2017. p. 1077-90. 4 ed. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. 2017.
37. Guillevin L LFCP et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(5):238-253. doi:10.1097/00005792- 199509000-00002.
38. Biswas, R., et al., Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*, 2003. 43(6): p. 788-798.
39. Altındış, M., Yoldaş Ö., Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit*, 2013: p. 161-80.
40. Rydell GE, Prakash K, Norder H, Lindh M. Hepatitis B surface antigen on subviral particles reduces the neutralizing effect of antiHBs antibodies on hepatitis B viral particles in vitro. *Virology* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Nis 27];509:67–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605637/>
41. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb 1;43(4):458–69
42. Wong VWS, Chan HLY. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B: a unique presentation of a common disease. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 [cited 2025 Nis 27];24(7):1179–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682192/>
43. Guvenir MAA. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol*. 2020;69(4):391-9. 2020.
44. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği. Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023 [Internet]. 2023 Kasım [cited 2025 Nis 27]. Available from: <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-B-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>
45. ASF, L. Hepatitis B virüs: Overview of management,. Jul 02, 2019.
46. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-853.

47. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
48. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-1241
49. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
50. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:515.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
52. Ristow M, Zarse K. CD36: A novel link between fatty acids and lipid metabolism? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2001;12(3):123–124.
53. Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR $\alpha$ . *Molecular Metabolism*. 2014;3(4):354–371. doi:10.1016/j.molmet.2014.02.002
54. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ): At the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):361–365.
55. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*. 2005;54(8):2460–2470.
56. Costet P, Legendre C, More J, Edgar A, Galtier P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(45):29577–29585.
57. Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H, JJoH. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. 2003;38:216-7.
58. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye'de ve Dünyada Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi *Türkiye Klinikleri Gastroenetoloji* 2019;12.

59. Kawano Y, Cohen DE, J. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. 2013;48(4):434-41.
60. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. 2018;15(1):11.
61. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN, JD. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. 2003;52(10):2453-60.
62. Lakka H.M, Laaksonen D.E, Lakka T.A, Niskanen L.K, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA.;288: 2709– 2716. 2002.
63. Mihmanlı İ, YILDIRIM O, JTKG-ÖK. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Görüntüleme Bulguları. 2019;12(2):19-26.
64. Yakut A, Aladag M. The relationship between the use of nucleos(t)ide analogs and metabolic parameters in patients with chronic hepatitis B. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Oct;27(19):9315-9323. doi: 10.26355/eurrev\_202310\_33959. PMID: 37843345.
65. Lin S, Huang W, Liao Z, Ma H, Wu W, Lin M, et al. Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. Sci Rep. 2024 Nov 9;14(1):27369. doi: 10.1038/s41598-024-78656-0. PMID: 39521860; PMCID: PMC11550411.
66. Karasahin O, Kalkan IA, Dal T, Toplu SA, Harputluoglu M, Mete AO, ve ark. First year real life experience with tenofovir alafenamide fumarate: The pythagorean cohort. Hepatol Forum. 2023 May 18;4(2):61-68. doi: 10.14744/hf.2022.2022.0043. PMID: 37250926; PMCID: PMC10209973.
67. Chen P, Wei W, Jin L, Kuai W, Li F, Liu H, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate in nucleoside analogue treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. Exp Ther Med. 2021 Nov;22(5):1325. doi: 10.3892/etm.2021.10760. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34630679; PMCID: PMC8495544.
68. Hwang EG, Jung EA, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2023 Aug;17(4):860-869. doi: 10.1007/s12072-023-10528-7. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37099248.
69. Cheng PN, Feng IC, Chen JJ, Kuo HT, Lee PL, Yu ML, et al. Body weight increase and metabolic derangements after tenofovir disoproxil fumarate switch to tenofovir alafenamide in patients with

- chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jan;59(2):230-238. doi: 10.1111/apt.17765. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37845815.
70. Kauppinen KJ, Aho I, Sutinen J. Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain. *AIDS.* 2022 Aug 1;36(10):1337-1344. doi: 10.1097/QAD.0000000000003245. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35727143.
71. Moreno-Otero R, García-Monzón C, García-Sánchez A, García Buey L, Pajares JM, Di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol.* 1991 May;86(5):560-4. PMID: 2028945.
72. Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;4(3):227-238. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30308-X. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30679109; PMCID: PMC6541384.
73. Taşkın MC, Uyanikoglu A, Cindoglu C. Evaluation of HBsAg Seroclearance in Patients with Hepatitis B. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2022 Jul-Dec;12(2):65-68. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1352. PMID: 36959985; PMCID: PMC10028705.
74. Sefa Sayar M, Bulut D, Acar A. Evaluation of hepatosteatosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Arab J Gastroenterol.* 2023 Feb;24(1):11-15. doi: 10.1016/j.ajg.2022.05.002. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688683.
75. Ünver Ulusoy T, Bilek HC, Demirköse H, Keleş A. Evaluation of TyG index and TG/HDL-C ratio in HBeAg negative chronic hepatitis B infected patients. *Biomol Biomed.* 2023 Feb 1;23(1):137-144. doi: 10.17305/bjbms.2022.7320. PMID: 35765946; PMCID: PMC9901891.
76. Shi H, Huang M, Lin G, Li X, Wu Y, Jie Y, et al. Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients with High HBV DNA. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6725073. doi: 10.1155/2016/6725073. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27034945; PMCID: PMC4791504.
77. Alkan E, Akın M, Tuna Y. [Entecavir and tenofovir treatment in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: A comparison of results of two-year treatment]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 264-9. Turkish.
78. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. *BMC Infect Dis.* 2021 Jun 14;21(1):567. doi: 10.1186/s12879-021-06237-x. PMID: 34126939; PMCID: PMC8201741.

## 8. EKLER

### Ek 1. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-93471371-514.10-247804995  
Konu : E.Kurul – E-24-35- Etik Kurul Kararı

04.07.2024

#### ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

35 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nden **“Kronik HBV Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Tedavi Ajanlarına Göre Serum Lipit Profillerinin Tedavi Sürecinde Değişimi ve Bu Değişimin Ateroskleroz Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi”** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle **03.07.2024** tarihinde uygun görülmüştür.

Prof. Dr. UĞUR KOÇER  
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: 59792A5E-589A-4EE5-A156-340E448F8F1D

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230  
Telefon No:  
e-Posta: [Internet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/](https://www.saglik.gov.tr/)  
Kep Adresi:

Bilgi için: Sibel TOKU  
Sağlık Teknikeri  
Telefon No: 03125953189



BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Kronik HBV Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Tedavi Ajanlarına Göre Serum Lipit Profillerinin Tedavi Sürecinde Değişimi ve Bu Değişimin Ateroskleroz Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi |
|-----------------------|--|

|                      |                  |  |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara   |
|                      | TELEFON          | 0312 595 31 89   |
|                      | FAKS             | 0312 363-33 96   |
|                      | E-POSTA          | aeahetikkurul06@gmail.com  |

|   |   |   |                                     |                                       |                                     |
|---|---|---|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç. Dr. Ahmet YOZGAT                                     |                                     |                                       |                                     |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Gastroenteroloji  |                                     |                                       |                                     |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                  |                                     |                                       |                                     |
|   | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ   | Prospektif  | <input type="checkbox"/>            | Retrospektif                          | <input checked="" type="checkbox"/> |
|   |   | Tanımlayıcı   | <input type="checkbox"/>            |                                       |                                     |
|   |   | Gözlemsel Çalışma   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                       |                                     |
|   |   | Kesitsel Çalışmalar                                       | <input type="checkbox"/>            |                                       |                                     |
|   |   | Kohort Çalışmaları (Prospektif, Retrospektif, Çift yönlü) | <input type="checkbox"/>            |                                       |                                     |
|   |   | Olgu- Kontrol Çalışmaları                                 | <input type="checkbox"/>            |                                       |                                     |
|   |   | Kalitatif Analizler                                       | <input type="checkbox"/>            |                                       |                                     |
| Anket Çalışmaları   |   | <input type="checkbox"/>                                  |                                     |                                       |                                     |
| DeneySEL Çalışmalar (Doğrudan Müdahale İçermeyen, İlaç ve Tıbbi Cihaz Çalışması Olmayan)<br>Diğer ise belirtiniz: |   | <input type="checkbox"/>                                  |                                     |                                       |                                     |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER   | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>  | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                     | ULUSAL <input type="checkbox"/>     | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |                                     |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                           | Tarihi                              | Versiyon Numarası | Dili                                       |  |                                    |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|--|--|------------------------------------|
|                                |                                     | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 |                   |  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                    |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |                                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                           | Açıklama                            |                   |  |  |                                    |
|                                | SİGORTA                             | <input type="checkbox"/>            |                   |  |  |                                    |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                   |  |  |                                    |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER  
İmza:

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Kronik HBV Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Tedavi Ajanlarına Göre Serum Lipit Profillerinin Tedavi Sürecinde Değişimi ve Bu Değişimin Ateroskleroz Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi |
|-----------------------|--|

|                 |   |                          |
|-----------------|---|--------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/> |
|                 | ILAN  | <input type="checkbox"/> |
|                 | YILLIK BİLDİRİM   | <input type="checkbox"/> |
|                 | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ   | <input type="checkbox"/> |
|                 | DiĞER:  | <input type="checkbox"/> |
|                 | Karar No: 35/2024   | Tarih: 03/07/2024        |
|                 | Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği'nden Doç. Dr. Ahmet YOZGAT tarafından yapılması planlanan ve Dr. Güneş ŞANVER' in Tez çalışması olan "Kronik HBV Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Tedavi Ajanlarına Göre Serum Lipit Profillerinin Tedavi Sürecinde Değişimi ve Bu Değişimin Ateroskleroz Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmamanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmamanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                          |

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Uğur KOÇER  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                     | Uzmanlık Alanı  | Kurumu                                    | Cinsiyet                            |                                     | Araştırma ile ilişki     |                                     | Katılım *                | İmza |
|---------------------------------------|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------|
| Prof. Dr. Uğur KOÇER                  | Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah               | SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Güray SOYDAN                 | Farmakoloji   | Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Hülya BAŞAR                 | Anestezi ve Reanimasyon                               | SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT           | Fizik Tıp ve Rehabilitasyon                           | SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Hatice ÇELİK                | Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN          | Radyoloji   | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Aziz Mutlu BURLAS            | Genel Cerrahi   | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ                 | Göz Hastalıkları                                      | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Dr. Öğr. Üyesi Seyhan DEMİR KARABULUT | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı                      | Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ             | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                         | SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Erdal DEMİRTAŞ               | Acil Tıp  | SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm. Dr. Erkan BÜYÜKDEMİRCİ           | Halk Sağlığı Uzm.                                     | Ankara İl Sağlık Müdürlüğü                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER  
İmza:

## Ek 2: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.08.2024-389207



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--389207  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik  
Kurul Kararları

27.08.2024

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 26.08.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 64 (altmış dört) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı Başkanlığına  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BSFLS2MELK\* Pin Kodu : 22682

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etik/Keçiören/ANKARA  
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90  
Web: <http://sbu.edu.tr>  
Kep Adresi: [sbu@hs01.kep.tr](mailto:sbu@hs01.kep.tr)

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Unvan: Uzman



u belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

| S.No | UZM.ÖĞR.ADI SOYADI       | GÖREVLİ OLDUĞU SUAM                       | TEZ KONUSU   | SONUÇ   |
|------|--------------------------|---|--|---|
| 1    | Dr Tahsin YAHŞI          | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM            | Subsegmental Pulmoner tromboemboli tanısında pulmoner ven işaretinin önemi   | Kabul Edildi.   |
| 2    | Dr. Arda Ocak YOLCU      | GTF Kadın Hst ve Doğ AD.                  | Sisplatin dirençli OVCAR- 3 ve MDAH- 2774 Över Kanseri Hücre Kültürlerinde Napi2b inhibitörlerinin hücre canlılığı ve çoğalmasına etkilerinin değerlendirilmesi  | Kabul Edildi.   |
| 3    | Dr. Ramazan DENİZ        | GTF Plastik ve Rekonstrüktif AD. Bşk.lığı | Deneyel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Nikardipinin Staz sonu üzerine etkisinin araştırılması   | Kabul Edildi.   |
| 4    | Dr Burak UYANIKOĞLU      | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM            | Retrograd intrarenal cerrahide vakum destekli ve geleneksel erişim kılıfı kullanımının cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması  | Kabul Edildi.   |
| 5    | Dr. Selda Nur ÖZKAN      | GTF Deri ve Zührevi Hst AD.Bşk.lığı       | Herpes Zoster Gelişiminde klinik ve demografik özelliklerin değerlendirilmesi  | Kabul Edilmedi: Hakem üyelerin eğitici yetkisine haiz olması gerekmektedir. |
| 6    | Dr. Mehmet ÖNÜT          | Ankara Şehir SUAM                         | Femur boyun kırığı nedeniyle hemiarthroplastisi uygulanacak hastalarda preoperatif subkutanöz trokanterik yağ dokusu kalınlığı ve trokanterik yumuşak doku kalınlığının postoperatif enfeksiyon riski üzerine etkisi | Kabul Edildi.   |
| 7    | Dr. Mehmet Fatih SAVAŞ   | Ankara Şehir SUAM                         | Omuz Eklemiindeki Mekanoreseptör Yoğunluk ve Dağılımın Rotator Manşet Hastalıkları ile İlişkisi  | Kabul Edildi.   |
| 8    | Dr. Ebru YURDAKUL VURAL  | Ankara Şehir SUAM                         | Laparoskopik kolesistektomilerde, preoksijenizasyonun gastrik dekompresyon üzerine etkisi'   | Kabul Edildi.   |
| 9    | Dr. Büşra GÖKOĞLU        | Ankara Şehir SUAM                         | Jinekolojik Kanser Tanılı Hastalarda Gelişen Alt Ekstremitte Lenfödem Tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Kompleks Dekonjestif Tedavi ile Karşılaştırılması '  | Kabul Edildi.   |
| 10   | Dr. Ahmet ÖZDEMİR        | Ankara Şehir SUAM                         | Kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında serum IGF-1 düzeyinin hastalık prognozu ile ilişkisi'  | Kabul Edildi.   |
| 11   | Dr. Aslı DEMİRCİOĞLU     | Ankara Şehir SUAM                         | Robotik radikal prostatektomi yapılan hastalarda NGAL ölçümleriyle böbrek hasarının değerlendirilmesi''  | Kabul Edildi.   |
| 12   | Dr. İlayda ÖZKARA        | Ankara Şehir SUAM                         | Bir yaş altı lenfopeni saptanan bebeklerde etiyolojik nedenlerin araştırılması ve persistan lenfopenisi olanların primer immün yetmezlik sıklığı açısından değerlendirilmesi'  | Kabul Edildi.   |
| 13   | Dr. Mehtap YILDIZ        | Ankara Şehir SUAM                         | Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine Adli değerlendirme için Yönlendirilen Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi '  | Kabul Edildi.   |
| 14   | Dr. Emel SOMYÜREK BİLKAY | Ankara Şehir SUAM                         | Yenidoğan yoğun bakımda mantar enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların morbidite ve mortalitelerinin değerlendirilmesi'  | Kabul Edildi.   |
| 15   | Dr. Elif KIZILKAYA       | Ankara Şehir SUAM                         | Acil Tıp asistanlarının uyguladığı wellness aktivitelerinin tükenmişlik düzeyine ve iş doyumuna etkisinin değerlendirilmesi '  | Kabul Edildi.   |
| 16   | Dr. Ali Özgürçan ÖCALAN  | Ankara Sağlık SUAM                        | Premenapozal ve postmenapozal duktal karsinoma in situ hastalarında klinikopatolojik ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılması'   | Kabul Edildi.   |
| 17   | Dr. Ömer KOÇAK           | Ankara Sağlık SUAM                        | Prostat Lezyonlarında Bening-Malign Ayrımında ve PIRADS Kategorisi Belirlemede MR Texture Analizinin Rolü'   | Kabul Edildi.   |
| 18   | Dr. Samet UYGUN          | Ankara Şehir SUAM                         | Metabolik ilişkili yağlı karaciğer ile Non İnvaziv Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması  | Kabul Edildi.   |

ı belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

|    |                         |                    |   |               |
|----|-------------------------|--------------------|---|---------------|
| 19 | Dr. Kübra DEMİR         | Ankara Şehir SUAM  | Romatoid Atriti ve Spondiloartropatili Hastalarda Tercih Edilen Tamamlayıcı Alternatif Tıp Uygulamalarının Karşılaştırılması'   | Kabul Edildi. |
| 20 | Dr. Aslı URUNCA         | Ankara Şehir SUAM  | COVID-19 Pandemisi sonrası 1 yıllık dönemde göğüs ağrısı, çarpıntı ve senkop ile başvuran çocuklarda holter monitorizasyon sonuçlarının değerlendirilmesi"  | Kabul Edildi. |
| 21 | Dr. Hilal İrem UYGUN    | Ankara Şehir SUAM  | Akut Böbrek Yetmezliğinde 5 yıllık takip sonucunda klinik sonlanım  | Kabul Edildi. |
| 22 | Dr. Ömer Faruk NALDÖVEN | Ankara Şehir SUAM  | "Primer total kalça artroplastisinde gluteal sling gevşetmenin, gluteal disfonksiyon oluşumunda ve kalça eklemine fonksiyonel sonuçlarına etkisini araştıracağız. Araştırma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde primer total kalça artroplasti operasyonu yapılacak hastaları kapsamaktadır. Gluteal sling gevşetilmesi siyatik sinire olan basıyı azaltarak nöropraksiyi engellediği literatürde çokça yer verilmiştir. Çalışmada intraopretatif gluteal sling (gluteus maximus kasının proksimal femurda yapışma yeri) randomizasyon ile belirlenen hastalarda, gevşetilmeyecek, gevşetilecek veya gevşetilip onarılacaktır. Hastaların takibinde bu cerrahi prosedürün gluteal disfonksiyon oluşumuna etkisi 3 gruba ayrılarak (1. Grup: Gluteal sling gevşetilmeyen 2. Grup: Gluteal sling gevşetilen 3. Grup: Gluteal sling gevşetilen ve sonrasında onarılan) araştırılacaktır. Hastaların preoperatif cerrahi hazırlık aşamasında rutin çekilen direkt grafi ve bt incelenecektir. Hastaları 12. ay poliklinik kontrolünde ise rutin yapılan grafi ve bt incelenecektir. Gluteal disfonksiyon oluşumu açısından bt aksiyel kesitinden kas alanı bakılarak radyolojik karşılaştırma yapılacak olup aynı zamanda İzomed 2000 izokinetik cihazı ile kalça ekstansiyon kuvveti karşılaştırılacaktır. Hasta takibinde klinik değerlendirilmeleri; Harris Kalça Skoru (HHS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Skoru (WOMAC) ve Visual analog skoru (VAS) ile yapılacaktır. | Kabul Edildi. |
| 23 | Dr. Metin Utku NURAL    | Ankara Şehir SUAM  | Ghrelın Hormon Düzeyinin Obez ve Normal Kilolu Kişilerde Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Oluşumuna Katkısı' Normal kilolu ve obez olan Non-Alkolik Yağlı karaciğer hastaları (NAYKH) ile herhangi bir hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanmayan normal kilolu ve obez bireylerde ghrelın hormon düzeyinin karşılaştırılması. NAYKH'DE ghrelın hormonun obez ve normal kilolu bireylerdeki farkına bakılarak, normal NAYKH'li bireylerde ghrelın hormonunun rolünün olup olmadığına bakılacak'  | Kabul Edildi. |
| 24 | Dr. Özge ÖZDEMİR        | Ankara Sağlık SUAM | Meme Kanseriinde Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtının Değerlendirilmesinde Kısaltılmış Meme MRG Protokolünün Diagnostik Değeri'  | Kabul Edildi. |
| 25 | Dr. Hatice Tuğçe KÖKSAL | Ankara Şehir SUAM  | Maligniteye Bağlı Uygunuz Antidiüretik Hormon Sendromu Sonucu Oluşan Ciddi Hiponatreminin Klinik Seyri "  | Kabul Edildi. |
| 26 | Dr. Çansuhan AKAR YİĞİT | Ankara Şehir SUAM  | Açık kalp cerrahisi hastalarında intraoperatif kan transfüzyonu prediksyonunda kullanılan ACTA PORT skorunun diğer prediktif özelliklerinin araştırılması "   | Kabul Edildi. |

u belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

|    |                          |  |   |               |
|----|--------------------------|--|---|---------------|
| 27 | Dr. Necla YILDIRIM ERGIN | Ankara Şehir SUAM                              | Preterm Prematür Membran Rüptürü Klinik Skorlama Sistemi (PPMRKS) nin Perinatal Prognozu Örgermedeki Rolü "   | Kabul Edildi. |
| 28 | Dr.Güneş ŞANVER          | Ankara Sağlık SUAM                             | 'Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastaların tedavi ajanlarına göre serum lipit profillerinin tedavi sürecinde değişimi ve bu değişimin aterokleroz üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi'               | Kabul Edildi. |
| 29 | Dr. Şebnem FAHLIOĞULLARI | Ankara Şehir SUAM                              | Meme Kanseri ile İlişkili Lenfödem Olan Hastalarda Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Etkinliği'   | Kabul Edildi. |
| 30 | Dr. Özlem KÜRKCÜ         | Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM | Akciğer tümörlerinde nöroendokrin diferansiyasyonu saptamada retinoblastom proteininin (pRb) İmmün ekspresyon kaybının tanisal değeri ve patolojik prognostik parametreler ile ilişkisi                               | Kabul Edildi. |
| 31 | Dr. Begüm BÜYÜKER YÜKSEL | GTF İç Hst AD                                  | Antikoagulan ve antiplatelet kullanımıyla ilişkilendirilen anemiye bağlı yatışlarda hastaneye yatma süresiyle ilişkili faktörlerin araştırılması  | Kabul Edildi. |
| 32 | Dr. Zehra Leyla YAPALAK  | GTF Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bşk.     | Yatan hasta kan kültürlerinden izole edilen candida auris ve diğer candida suşlarının tiplendirilmesi, (klonal ilişki ve antifungal duyarlılık paternlerinin incelenmesi  | Kabul Edildi. |
| 33 | Dr. Berk ŞEN             | Ankara Şehir SUAM                              | 65 yaş üstü kırılğan olan, 65 yaş üstü kırılğan olmayan ve 65 yaş üstü altı kırılğan olmayan hastalarda, FGF-21' in fiziksel ve bilişsel kırılğanlıkla olan ilişkisinin incelenmesi                                   | Kabul Edildi. |
| 34 | Dr. Ayşenur ADIGÜZEL     | Ankara Şehir SUAM                              | Tedaviye Dirençli Eksudatif Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Hastalarında Kan İnflamasyon Parametrelerinin Analizi,Bilişsel Tutumlar ve Psikiyatrik Belirtilerle İlişkinin incelenmesi                                 | Kabul Edildi. |
| 35 | Dr. Gülşah DOĞAN         | Ankara Şehir SUAM                              | Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Akut Miyeloid Lösemi veya Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Çocukların,Davranış Yaşam Kalitesi ve Ebeveynlerin Bakım verme Yükü üzerine etkilerinin Boylamsal olarak değerlendirilmesi | Kabul Edildi. |
| 36 | Dr. Eda ARIK             | GTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başk.       | Akut ve kronik santral seröz koryoretinopi hastalarında 577 NM mikropulse lazer tedavisinin psikofizik testler ve retina morfolojisine etkisi   | Kabul Edildi. |
| 37 | Dr.Serkan ÖZEN           | Ankara Şehir SUAM                              | Mesane kanseri nedeniyle yapılan radikal sistekomi komplikasyonlarını ön görmeye farklı nomogramların başarısının değerlendirilmesi   | Kabul Edildi. |
| 38 | Dr.Ali KARDÜZ            | Ankara Sağlık SUAM                             | Anterior serebral dolaşımının varyasyonlarının ve anomalilerinin bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi ile değerlendirilmesi  | Kabul Edildi. |
| 39 | Dr.Ecem KORKUTER         | Ankara Sağlık SUAM                             | Meme MRG'de saptanan kitlesel olmayan kontrastlanmalarda T2 ağırlıklı görüntülerin doğru tanıya katkısı   | Kabul Edildi. |
| 40 | Dr.Elif Nihal BAŞER      | Ankara Sağlık SUAM                             | LC-MS/MS ile eş zamanlı kortizol,kortizon ve deksametazon ölçüm yöntemi geliştirilmesi ve 1 mg deksametazon baskılama testi yapılan hastalarda hafif otonom kortizol sekresyonu için tanı doğruluğuna etkisi          | Kabul Edildi. |
| 41 | Dr.Naci Oğuzalp DEMİREL  | Ankara Sağlık SUAM                             | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniklerine başvuran 40-65 yaş arası Akut Miyokard İnfarktüsü geçiren kişilerde uyku kalitesinin aritmi gelişmesindeki rolü                                     | Kabul Edildi. |
| 42 | Dr.Nafiz Tufan VAROL     | Ankara Sağlık SUAM                             | Ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş miringoskleroz modelinde topikal plateletten zengin plazma kullanımının etkisi  | Kabul Edildi. |

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

|    |                            |   |   |               |
|----|----------------------------|---|---|---------------|
| 43 | Dr.Ayşenur ÜNLÜ            | Ankara Sağlık SUAM                      | Anne bebek bağlanması bebeklerde uyku hijyeni üzerine etkileri  | Kabul Edildi. |
| 44 | Dr.Abidin Talha KÖSE       | Ankara Şehir SUAM                       | Çocuk acil servisine başvuran 12-18 yaş arası hastalarda makine öğrenimi yöntemiyle kendine zarar verme davranışının doğru tahmin oranının belirlenmesi   | Kabul Edildi. |
| 45 | Dr. Aybüke İrem SEMİZER    | Ankara Şehir SUAM                       | Hipotiroidi ve anemisi demir eksikliği olan hastalarda hipotiroidi tedavisi ile demir parametrelerinin değişimi ve bu süreçte hepsidin ve oksidatif stresin rolü                                | Kabul Edildi. |
| 46 | Dr.Şeyma SANCAK            | Ankara Sağlık SUAM                      | Geriatrik yaş grubu ile erişkin yaş grubu arasındaki ERCP koplasyonlarının farklılıklarının değerlendirilmesi   | Kabul Edildi. |
| 47 | Dr. Görkem YAY             | Ankara Sağlık SUAM                      | Mandibula korpus defekterinde sericin kemik rejenerasyonu üzerine etkisi; Deneysel çalışma  | Kabul Edildi. |
| 48 | Dr.Deniz ŞAHİN             | Ankara Sağlık SUAM                      | Taboovaryan apseli hastalarda sismik inflamatuvar belirteçlerin medikal tedavi başarısını öngörmeye yeri  | Kabul Edildi. |
| 49 | Dr.Muhlis Han DURMUŞ       | Ankara Sağlık SUAM                      | Preoperatif dönem hematolojik inflamasyon indekslerinin endometrium kanserindeki myometrial invazyon derecesi ile ilişkisinin araştırılması   | Kabul Edildi. |
| 50 | Dr.Muhammed YILDIRIM       | Ankara Şehir SUAM                       | Multiple skleroz hastalarında atak ve remisyon dönemlerinde serum paraoksanan düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve kognisyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi                 | Kabul Edildi. |
| 51 | Dr.Oğuzhan ÖZTÜRK          | Ankara Şehir SUAM                       | Orta ve yüksek riskli prostat kanserlerinde preoperatif dönemde çekilen PSMA-PET radiomics değerleri paralelinde yapay zeka yardımcı olarak cerrahi sonrası biyokimyasal risk öngörülebilir mi? | Kabul Edildi. |
| 52 | Dr.Zeynep DAĞLI            | GTF Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başk.  | Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP) ile diğer yüzeysel içi hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında immünohistokimyanın (IHK) ve Floresan İn-Situ Hibridizasyon (FISH) tekniğinin yeri           | Kabul Edildi. |
| 53 | Dr.Elif RODOPLU TATAR      | Ankara Şehir SUAM                       | Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu geçiren hastalarda greft rüptürü ile tibial morfoloji ve tibial translasyon ilişkisinin MRG ile değerlendirilmesi  | Kabul Edildi. |
| 54 | Dr.Ömer Faruk YIKILMAZ     | Ankara Şehir SUAM                       | Elde falanks ve metakarp kırıklarının plak ile onarım tedavisinde amniyotik membran kullanımının sonuçları.   | Kabul Edildi. |
| 55 | Dr.Büşra Sultan CESUR      | Ankara Sağlık SUAM                      | Otoimmün gastrit: Sinsi bir hastalığın ayırıcı tanısı   | Kabul Edildi. |
| 56 | Dr.Erhan KÜPÇÜK            | GTF Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başk. | Sistemik sklerozis hastalarında Serum BRD4(Bromodomain) düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin belirlenmesi  | Kabul Edildi. |
| 57 | Dr.Almıla Sena AKIN ŞENCAN | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM          | Klinik ve radyolojik olarak tüberkülozu taklit eden akciğer kanseri olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi   | Kabul Edildi. |
| 58 | Dr.Demet TÜRKAY            | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM          | Opere evre 1 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda preoperatif sonunum fonksiyonlarının postoperatif komplikasyonlar ve sağkalım öngörüsündeki yeri                                       | Kabul Edildi. |
| 59 | Dr.Uğur KURT               | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM          | Büyüme hormonu tedavisi alan çocuklarda troid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi   | Kabul Edildi. |
| 60 | Dr. Sezer Kerem ÜNSAL      | Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM          | İzole pektus ekskavatun deformitesi olan çocuklarda QT/QRS oranlarının değerlendirilmesi ve eşlik eden kardiyak problemlerin ekokardiyografik incelenmesi                                       | Kabul Edildi. |

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

|    |                       |                                 |  |               |
|----|-----------------------|---------------------------------|--|---------------|
| 61 | Dr. Uğur BOZKURT      | Ankara Sağlık SUAM              | Kararsız Angina Pectoris ile Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda İşlem Öncesi Strain Ekokardiyografik İncelemenin Koroner Arter Hastalığını Öngörmedeki Yeri        | Kabul Edildi. |
| 62 | Dr. Barış MALDAR      | Ankara Şehir SUAM               | Metabolik sendromun ve obstruktif uyku apne sendromu (osas) risk derecesinin, iskemik inme ile ilişkisi  | Kabul Edildi. |
| 63 | Dr. Cansu Görkem YAŞI | Ankara Şehir SUAM               | Solunum Yetmezliği Olan Hastaların uyku apne tanısında taşınabilir polisomnografinin önemi   | Kabul Edildi. |
| 64 | Dr. Merve BOZDAĞ      | GTF Enfeksiyon ve Klinik Mik AD | Türkiye'de HIV/AIDS (PLWHA) ile yaşayan kişilerde Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliğinin araştırılması | Kabul Edildi. |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

