



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN HEPATİT B  
HASTALARININ TAKİPLERİNDE SİROZ VE  
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM GELİŞME  
ORANININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. Rasim ŞAHİN

KAYSERİ-2022



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

**ORAL ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN HEPATİT B  
HASTALARININ TAKİPLERİNDE SİROZ VE  
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM GELİŞME  
ORANININ BELİRLENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rasim ŞAHİN**

**Danışman**

**Dr.Öğrt.Üyesi Gülten CAN SEZGİN**

**KAYSERİ-2022**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında tüm katkı ve desteklerinden dolayı tez hocam Doktor Öğretim Üyesi Gülten Can Sezgin'e, bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer hocalarımıza, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatım boyunca hiç bir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, her koşulda ve zorlukta yanımda olan sevgili eşim Gülşah GÜNEŐ ŞAHİN'e ve ailemizin biricik ferdi kızım Alina'ya sonsuz sevgilerimi sunuyorum.

**Dr. Rasim ŞAHİN**

**KAYSERİ-2022**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Hepatit B Virüsü .....	4
2.2. HBV Antijen Ve Antikorları.....	5
2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.4. Enfeksiyonun Bulaş Yolları ve Korunma.....	8
2.5. Klinik Özellikler .....	9
2.5.1. Akut Hepatit B .....	9
2.5.2. Kronik Hepatit B .....	11
2.6. Tanı.....	14
2.7. Tedavi.....	17
2.7.1. Tedavi Ajanları.....	17
2.7.2. Tedavi Başlama ve Kesme Kriterleri .....	20
2.7.3. Tedavi Yanıt Kriterleri .....	24
2.7.4. KHB Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç.....	24
2.8. Kronik HBV Enfeksiyonu Komplikasyonları.....	25
2.8.1. Siroz.....	25
2.8.2. Hepatoselüler Karsinom .....	28
3. MATERYAL METOD .....	32
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	63
7. KAYNAKLAR .....	66
8. TEZ ONAY SAYFASI .....	81

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> HBV bulaş yolları.....	8
<b>Tablo 2.</b> Akut ve kronik enfeksiyon serolojik markerları .....	14
<b>Tablo 3.</b> HBeAg (+) KHB hastalarında tedavi algoritması .....	21
<b>Tablo 4.</b> HBeAg (-) KHB hastalarında tedavi algoritması .....	22
<b>Tablo 5.</b> Antiviral tedaviye yanıt kriterleri.....	24
<b>Tablo 6.</b> Sirozun temel nedenleri [96, 97] .....	26
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya alınan hastaların komorbidite durumları .....	35
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 9.</b> HBeAg (+) ve HBeAg (-) olan hastaların antiviral tedavi dağılımları.....	39
<b>Tablo 10.</b> Anti-HBe (+) ve Anti-HBe (-) olan hastaların antiviral tedavi dağılımları .....	41
<b>Tablo 11.</b> Kullanılan ilaçlara göre HBsAg negatifleşme yüzdeleri .....	42
<b>Tablo 12.</b> Kullanılan ilaçlara göre Anti HBs oluşma yüzdeleri.....	43
<b>Tablo 13.</b> HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların başlangıç HBV-DNA düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 14.</b> Antiviral tedavi alımına göre başlangıç ve tedavi sonrası HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 15.</b> Tedavi ile kontrol altında olan KHB hastaları ile komplikasyon gelişen hastaların başlangıç biyokimyasal ortanca değerleri karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 16.</b> Antiviral tedavi sonrası gelişen klinik durumların antiviral tedavi sürelerine göre dağılımı .....	50
<b>Tablo 17.</b> Antiviral tedavi kullanım süresine göre gelişen klinik durumların karşılaştırılması.....	50

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Antiviral tedavi kullanımına göre HBeAg negatifleşme oranları..... 40  
**Şekil 2.** Antiviral tedavi kullanımına göre Anti-HBe pozitifleşme oranı..... 41  
**Şekil 3.** Antiviral tedavi sonucunda hastalarda görülen klinik durumların dağılımı..... 46



## KISALTMALAR

HBV :	Hepatit B Virüsü
HCC :	Hepatosellüler Karsinom
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
KHB :	Kronik Hepatit B
IFN $\alpha$ :	Interferon alfa
NA :	Nukleozid-Nukleotid analogları
TBV:	Telbivudin
LAM:	Lamivudin
ADV:	Adefovir
TDF:	Tenofovir Diproksil Fumarat
TAF:	Tenofovir Adefovir
HBsAg:	Hepatit B Surface Antijeni
Anti HBs:	HBsAg'ye karşı oluşan antikor
HBcAg :	Kor Antijeni
Anti-HBc :	Hepatit B core antijen
cccDNA :	Çembersel DNA (covalently closed circular)
Mrna :	Messenger RNA
rcDNA :	Gevşemiş sirküler DNA
HBe Ag :	Hepatit B e Antijeni
Anti HBe:	HBeAg'ye karşı oluşan antikor
PZR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
AST :	Aspartat Aminotransferaz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
PT :	Protrombin Zamanı
CBC :	Tam Kan Sayımı
PLT :	Trombosit Sayısı
GGT :	Gama Glutamil Transferaz
ALP :	Alkalen Fosfataz
AFP:	Alfa-fetoprotein
Ig M :	İmmünglobulin M
Ig G :	İmmünglobulin G
HAİ :	Histolojik Aktivite İndeksi
MR :	Manyetik Rezonans
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
AASLD:	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
APASL :	Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği
SUT :	Sağlık Uygulama Tebliği
NÜS :	Normalin Üst Sınırı
CPK :	Kreatinin Fosfokinaz
DM :	Diabetes mellitus

NO :	Nitrik Oksit
E/S :	Endoskopi
SBP :	Spontan Bakteriyel Peritonit
PMNL :	Polimorfonükleer Lökosit
HRS :	Hepatorenal Sendrom
HE :	Hepatik Ensefalopati
HPS :	Hepatopulmoner Sendrom
MELD :	Model of End stage Liver Disease
KHC :	Kronik Hepatit C
HIV :	İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü
VR:	Virologic response
IU :	İnternasyonal ünite
Log :	Logaritma
ml :	Mililitre
Mg :	Miligram

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** HBV ülkemizde ve dünyada hepatitten, siroz ve hepatoselüler kansere (HCC) kadar değişen şekillerde karaciğer hastalığına neden olarak, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde KHB tedavisinde Interferon alfa (IFN $\alpha$ ) ve nükleozid/nükleotid analogları olmak üzere 2 ana farklı ilaç grubu kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı oral antiviral tedavi alan KHB hastalarının takiplerinde siroz ve HCC gelişme oranının belirlenmesidir.

**Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Klinik ve Polikliniği'ne 2010-2020 yılları arasında başvuran 202 hepatit B hastası retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların klinik, serolojik, biyokimyasal, virolojik, histolojik ve görüntüleme verileri kaydedildi ve tedavi sonunda karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 132'si (%65,3) erkek 70'i (%34,7) kadın idi. Hastaların ortanca yaşı 52(43-59) yıl idi. Hastaların antiviral tedavi süreleri ortanca 8(5-10) yıl olarak belirlenmiştir. Hastalardan 67'si (%33,2) ETV, 126'sı(62,4) TDF, 2'si(%1) ETV ve TDF birlikte,7'si (%3,5) LAM kullanıyordu. ETV kullanan hastaların %7,5'inde, TDF kullanan hastaların %4,8'inde, LAM kullanan hastaların %28,6'sında, ETV ve TDF birlikte kullanan hastaların %50'sinde siroz gelişirken; ETV kullanan hastaların %7,5'inde, TDF kullanan hastaların %5,6'sında, HCC gelişmiştir. LAM kullanan ve ETV+TDF birlikte kullanan hastaların hiç birinde HCC geliştiği gözlenmemiştir.

Antiviral ajanların tedavi süresince siroz ve HCC gelişim oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma KHB hastalarında ETV, TDF, LAM kullanımının klinik, biyokimyasal, serolojik , virolojik yanıt açısından iyileşmeye önemli katkı sağladığı ancak tedavi yanıtı açısından aralarında anlamlı farklılık bulunmadığını gösterdi. Ayrıca çalışmamızda antiviral kullanım süresinin 5 yıl ve üzeri olduğunda siroz ve HCC gelişimini önemli oranda azalttığını gösterdi.

**Anahtar Kelime:** Kronik hepatit B, entekavir, tenofovir, lamivudin, siroz, HCC

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** HBV is an important life-threatening health problem in our country and in the world, causing liver disease in various forms ranging from acute, chronic, fulminant hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Today, two main drug groups are used in the treatment of CHB: Interferon alpha (IFN $\alpha$ ) and nucleoside/nucleotide analogues. The aim of our study is to determine the rate of development of cirrhosis and HCC in the follow-up of CHB patients receiving oral antiviral therapy.

**Methods:** 202 hepatitis B patients who applied to Erciyes University Faculty of Medicine Gastroenterology Clinic and Polyclinic between 2010 and 2020 were retrospectively screened. The clinical, serological, biochemical, virological, histological and imaging data of the patients were recorded and compared at the end of the treatment. **Results:** Of the patients included in the study, 132 (65.3%) were male and 70 (34.7%) were female. The median age of the patients was 52(43-59) years. The median duration of antiviral treatment of the patients was determined as 8 (5-10) years. Of the patients, 67 (33.2%) were using ETV, 126 (62.4%) were using TDF, 2 (1%) were using ETV and TDF, and 7.7% (3.5%) were using LAM. While cirrhosis developed in 7.5% of patients using ETV, 4.8% of patients using TDF, 28.6% of patients using LAM, and 50% of patients using ETV and TDF together; HCC developed in 7.5% of patients using ETV and 5.6% of patients using TDF. HCC was not observed in any of the patients using LAM and using ETV+TDF together. There was no statistically significant difference in the rates of cirrhosis and HCC development during the treatment of antiviral agents.

**Conclusion:** This study showed that the use of ETV, TDF, and LAM in CHB patients contributed significantly to the improvement in terms of clinical, biochemical, serological and virological response, but there was no significant difference between them in terms of treatment response. In addition, our study showed that when the duration of antiviral use is 5 years or more, it significantly reduces the development of cirrhosis and HCC.

**Keywords:** Chronic hepatitis B, entecavir, tenofovir, lamivudine, cirrhosis, HCC

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

HBV ülkemizde ve dünyada akut, kronik, fulminant hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar değişen şekillerde karaciğer hastalığına neden olarak, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur[1]. HBV enfeksiyonu, dünya çapında tahmini 350 milyon kronik taşıyıcı ile küresel bir sağlık sorunudur [2]. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'ne göre, Türkiye kronik HBV(KHB) enfeksiyonu için %2- %7 oranında pozitiflik ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır [3]. 2015 yılında 887.000 KHB ile ilişkili ölüm meydana gelmiştir ve bunların çoğunluğu siroz ve HCC ile ilişkilendirilmiştir [4]. Dünyadaki KHB taşıyıcılarının yaklaşık % 15 ila % 30'unda karaciğer sirozu ve son evre karaciğer hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir [5]. KHB enfeksiyonu düşük viral replikasyon ve önemli histolojik lezyonlar olmadan seyredebilir, bunun yanı sıra önemli bir kısmında yüksek viral replikasyon ve aktif histolojik lezyonlar mevcuttur. Tedavi edilmezse KHB, karaciğer fibrozisine, siroza ve devamında karaciğer dekompansemanına ilerler, böylece yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [6-8]. Tedavi edilmeyen KHB hastalarının %2-10'unda her yıl siroz geliştiği, aktif HBV sirozu olan tedavi edilmemiş hastaların 5 yıllık surveyinin % 55-85 olduğu tahmin edilmektedir [7, 9].

HCC dünyada en yaygın görülen altıncı sıradaki kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer alır. HBV'nin HCC'ye dönüşümündeki patolojik yolak henüz tam anlamıyla açık değildir. Uzun süredir devam eden yüksek viral replikasyon ve aktif nekro-inflamasyon, KHB hastalarında HCC için artmış risk ile ilişkili olduğundan, HBV replikasyonunu inhibe eden ve nekro-enflamatuvar

aktiviteyi iyileştiren antiviral tedavinin HCC insidansını azaltması beklenmektedir [10].

KHB enfeksiyonunu tedavi etmenin amacı; siroz ve HCC oluşumunun önlenmesi, hastalığın ilerlemesinin durdurulmasıdır. Mevcut tedaviler; hastalığın büyük çoğunluğunda enfekte olmuş karaciğerden virüsü yok etmekte başarısızdır; bu nedenle hastalığın ilerlemesinin önlenmesi mevcut terapötik yaklaşımların amacıdır [11]. Mevcut tedavi kılavuzları, serum HBV DNA seviyesi >2.000 IU/mL ve artmış ALT seviyeleri (normalin üst sınırının >1-2 katı) olan ya da ciddi karaciğer inflamasyonu ve/veya fibrozisi olan hastalarda KHB için nükleozid analogları(NA) veya PEG-IFN'u ilk basamak tedavi olarak değerlendirmektedir [11, 12]. KHB'yi tedavi etmek için onaylanmış ve yaygın olarak kullanılan ajanlar, geleneksel interferon alfa ve pegile interferon-alfa-2a'nın yanı sıra nükleozit analogları [lamivudine(LAM), entekavir(ETV) ve telbivudin(TBV)] ve nükleotit analoglarıdır [adefovir(ADV), dipivoksil ve tenofovir(TDF)][5]. Oral Nükleoz/tit analogları; LAM, TBV, CLV, ADV, ETV ve TDF; HBV DNA seviyelerini başarılı bir şekilde suprese etmektedir. Son on yılda gelişen anti HBV ilaçlardan sonra NA'ları ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir. HBV replikasyonunu inhibe etmek, altta yatan karaciğer hastalığını iyileştirmek ve HBV ile ilişkili HCC insidansını azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır [13-15].

Aktif viral replikasyon ve bunu takip eden nekro-inflamasyon ve/veya fibrozis öncelikle hepato-karsinogenezi hızlandırdığından, yüksek genetik bariyere sahip antiviral terapilerle özellikle ETV veya TDF ile uzun süreli virolojik yanıtın elde edilmesi, siroza ilerleme ve HCC oluşumunun önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır [16, 17]. LAM, HBV reaktivasyonunun önlenmesinde hala önemli bir rol oynamasına ve LAM'ın karaciğer sirozu üzerinde yararlı etkiler göstermesine [18] rağmen LAM, TBV ve ADV artık ileri karaciğer fibrozu veya karaciğer sirozu olan hastalar için tercih edilen terapiler değildir[11]. Bunun yerine, antiviral güçleri ve yüksek direnç bariyeri nedeniyle HBV ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda ETV veya TDF'in tercih edilmesi önerilmektedir. Buna ilaveten birkaç çalışma HBV ile ilişkili karaciğer sirozu olan hastalarda ETV veya TDF tedavisinin

hastalık seyri üzerine yararlı etkilerini göstermiştir [19]. Uzun dönem ETV veya TDF kullanımı hastaların %95'inden fazlasında virolojik remisyon sağlar, sıklıkla sirozun histolojik lezyonlarında gerileme sağlar ve hepatik dekompanseasyonu önler veya azaltır [11, 20, 21]. Uzun dönem ETV veya TDF kullanımı HCC riskini azaltmaktadır ancak tamamen ortadan kaldırmamaktadır [10, 22, 23].

Bizim çalışmamızdaki asıl amacımız da oral antiviral tedavi alan (ETV/TDF/LAM) KHB hastalarının takiplerinde siroz ve HCC gelişme oranının belirlenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsü

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus genusunda yer alan hepatotropik çift sarmallı, zarflı bir DNA virüsüdür. HBV primer olarak karaciğeri enfekte ederek (hepatotrop) hepatosellüler nekroz ve enflamasyona neden olur. Hepadnaviridae ailesi içerisinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir. HBV vücut dışında çevresel yüzeylerde 1 haftadan daha uzun süre enfeksiyöz olarak kalabilir [24, 25].

Virus genomunun tamamının sekanslanması halinde %8'den fazla farklılık barındıran ve genotip olarak adlandırılan (A'dan J'ye kadar) 10 adet HBV tipi mevcuttur. Dünyada en yaygın olarak bulunan genotipler B ve C'dir. Farklılığın %4'den daha az olduğu subgenotip sayısı ise çok daha fazladır [26]. HBV genotipleri içinde en ağır seyirli olanı genotip C'dir, kırklı yaşlarda başlayan siroz ve HCC oranları yüksektir ayrıca diğer genotiplere göre HCC riskinin 5 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu genotipin HBeAg seropozitivite süresi daha uzun, spontan HBeAg serokonversiyon oranı daha düşük, daha uzun süre yüksek HBV replikasyon düzeyleri olup hepatit aktivitesi daha ağırdır ve perinatal geçiş riski diğer genotiplerden daha yüksektir [9, 27, 28]. Türkiye'de en sık görülen, genotip D'dir. Bu genotipte, enfekte kişilerin akut enfeksiyonu takiben daha sık kronik enfeksiyona progrese olduğu bildirilmiştir [1, 29].

Serum elektron mikroskopu ile incelendiğinde küresel, tübüler ve partiküler olmak üzere 3 farklı tipte partikül gözlenmektedir. Küresel ve tübüler olan partiküller hepatit B surface antijeni (HBsAg) ve lipid içerir; enfeksiyöz değildir. Enfeksiyöz olan küresel biçimdeki Dane partikülü ise HBsAg içeren lipid zar ile bu zar içinde hepatit B core antijen(anti-HBc), viral polimeraz ve viral DNA genomunun bulunduğu nükleokapsid içerir [30].

## 2.2. HBV Antijen Ve Antikorları

HBV'ye ait çeşitli antikorlar ile antijenler bulunmaktadır. Virüsün genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur. Bunlar:

1. **S geni;** HBs Ag'yi (yüzey antijeni) kodlayan genidir. Pre S1, pre S2 ve S bölgelerinden oluşur.
2. **C geni;** kor (nükleokapsid) genidir. HBcAg'yi kodlar. Ayrıca HBeAg kodlanarak ekstraselüler alana salınır.
3. **P geni;** DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptazı kodlar.
4. **X geni;** Transkripsiyon aktivatör proteinini kodlar [31].

Genomun pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri; virüsün hepatosite tutunmasını organize eder. Virüs hepatosite girdikten sonra, nükleokapsid ile viral DNA viriondan ayrılarak hepatosit çekirdeğine taşınır ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular-cccDNA) meydana gelir. Böylece viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması tamamlanmış olur. Konak hücre RNA'sı yardımı ile ccc-DNA'dan viral messenger RNA (mRNA) sentezlenir. Viral mRNA'lar çekirdekten sitoplazmaya geçerek burada yeniden HBV DNA sentezini gerçekleştirirler. Viral kapsid endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Oluşan virüs ve yapılan kılıf antijenleri hücre dışına veya kana salınır. Ayrıca sentezlenen virüs yeniden çekirdek içine girerek hücre içinde enfeksiyonun devam etmesine neden olur [1, 32]. HBV'nin hepatositlere doğrudan sitopatik

etkisi yoktur. Akut ve kronik HBV enfeksiyonlarında karaciğer hasarından veya viral klirensten virusa veya viral antijenlere karşı oluşan immün yanıtlar sorumludur. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun tedavisinde antiviral tedavi çok önemlidir.

**HBsAg:** Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk görülen antijendir. Virüsle temastan sonra yaklaşık 3-5 hafta içinde serumda saptanabilen tek göstergedir. Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir; akut hepatit B veya 6 ayı geçen sürede HBsAg pozitifliği ile tanımlanan KHB. Kanda HBsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra klinik belirtiler görülmeye başlamaktadır [33].

**Anti-HBs:** Anti-HBs'nin koruyucu özellikleri vardır. HBsAg'ye karşı gelişen antikordur. İyileşme döneminde ortaya çıkmaktadır. Akut Hepatit B sonrası % 5-10 oranında pozitifleşmeyebilir. Serumda tek başına Anti-HBs pozitifliği aşı ve immünglobulin transfüzyonu sonrasında görülür [33].

**Anti-HBc:** Hastalık sırasında kanda görülen ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilmektedir. Anti-HBc IgM pozitifliği Akut Hepatit B'nin en güvenilir göstergesidir. HBsAg'nin serumda saptanmasından ortalama 1-2 hafta sonra anti-HBc IgM pozitifleşir. Anti-HBc IgM (+)'liği ile karakterize pencere dönemi genelde 2-8 hafta sürer ancak bir yıla kadar uzayabileceği de bildirilmektedir. Anti-HBc IgG ise HBV ile karşılaşma olup olmadığını göstermektedir. Virus kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu pozitif olarak kalmaktadır [33].

**HBeAg:** Akut dönemde HBsAg'den sonra ortaya çıkmaktadır. HBsAg'nin temizlenmesinden önce kandan temizlenmektedir. Kanda bulunması virüsün etkin olarak çoğaldığını ve yüksek derecede enfektif olduğunu göstermektedir. Akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalabilmektedir ve kaybolmaması kronikleşmeyi göstermektedir. KHB olguları, HBeAg pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılır. Ülkemizdeki KHB olgularının yaklaşık % 75'ini HBeAg negatif grup oluşturmaktadır [33].

**Anti-HBe:** HBeAg kaybolmasından sonra kanda anti-HBe antikorları saptanmaya başlar. Bu durum aktif viral replikasyonun azaldığını gösterir. Hastalığın iyileşme dönemine girdiğinin habercisidir [34].

**HBV DNA:** HBV-DNA viral replikasyonun en güvenilir göstergelerinden olup polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile kantitatif (IU/ml) olarak saptanabilmektedir. Akut enfeksiyonda HBsAg saptanmadan 10-20 gün önce kanda saptanabilmektedir. Genellikle akut evrede semptomlar başladığında kaybolmaktadır [33].

### 2.3. Epidemiyoloji

HBV; dünya çapında en sık ölüme yol açan hastalıklar arasında 10. sırada yer almaktadır. Batı ülkelerinde, hastalık insidansı kısmen düşük olup esas olarak yetişkin yaş grubunda görülmektedir. Asya ve Afrika'da ise KHB enfeksiyonu yaygındır ve genellikle hastalık perinatal veya çocukluk döneminde meydana gelmektedir. 1982'den bu yana HBV enfeksiyonuna karşı geliştirilen güvenli ve etkili aşılar kullanılmaktadır. 1991'den beri DSÖ tarafından önerilen kitlesel bağışıklama programlarının uygulanması ile birçok ülkede bebekler, çocuklar ve genç popülasyonda HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır [35].

HBV, tüm dünyada mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan birincil karaciğer kanseri vakalarının %80'ine neden olmaktadır. Birçok ülkede etkili aşılama programlarının uygulanması, HBV insidansında önemli bir azalmaya neden olmuştur [1]. Türkiye genel olarak orta endemisite gösteren bölgelerdendir ve prevalans yaklaşık %6'dır. Batı bölgelerinde HBV'nin prevalansı %2-4, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %4-8 kadardır, Diyarbakır ve çevre illerde bu oran genellikle %10'un üzerine çıkar. Ülkemizde HBsAg pozitifliği oranı %1,7-21 arasındadır ve anti-HBs pozitifliği %30 kadardır (34). Yaklaşık 3,3 milyon insanın HBsAg taşıdığı tahmin edilmektedir [36]. Ülkemizde diğer Akdeniz çevresi ülkelerde olduğu gibi genotip-D ile enfeksiyon yaygındır [37, 38].

Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV'dir ve kronik hepatitli hastaların %45'inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35'inde etiyoloji tek başına HBV'dir [39]. Sağlık bakanlığı tarafından 1998 yılından beri yenidoğanlara başlanan rutin aşılama, erişkinler için uygulanan aşılama programları ve başarılı antiviral

tedavilere rağmen birçok hastanın hastalığından habersiz olması nedeni ile KHB enfeksiyonu hala ciddi bir problem olmaya devam etmektedir [3]. Hepatit B ile mücadelede; risk altındaki kişiler ve HBV ile enfekte hastaların ailelerinin aşılınması, halkın hepatit B farkındalık ve bilgisinin artırılması birinci basamak sağlık hizmetleri tarafından desteklenmelidir [40].

#### 2.4. Enfeksiyonun Bulaş Yolları ve Korunma

HBV, HIV'den 50-100 kat daha bulaşıcı bir virüstür ve açık havada 7 güne kadar aktif kalabilmektedir [41]. HBV'nin bulaş yolları dört gruba ayrılarak incelenebilir;

<b>Perkütan bulaş (Parenteral)</b>	HBV enfeksiyonunun en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte olmuş kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleridir.
<b>Vertikal</b>	İnfekte anneden yenidoğana bulaş
<b>Horizontal</b>	Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas
<b>Cinsel temas</b>	Semen ve vajinal sekresyonlar [42]

**Tablo 1.** HBV bulaş yolları

HBV çoğunlukla yüksek endemisite bölgelerinde perinatal veya çocukluk döneminde horizontal yolla bulaşırken; düşük endemisite bölgelerinde adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı yoluyla bulaşmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı orta endemisite bölgeleri ise her iki endemisite bölgesinin bulaşma özelliklerini göstermektedir. Ayrıca bu grupta güvenli olmayan sağlık ilişkili enjeksiyon uygulamaları da önemli bir bulaş yoludur [42].

## 2.5. Klinik Özellikler

HBV enfeksiyonunun klinik spektrumu akut evrede, subklinik enfeksiyondan akut semptomatik hepatite veya nadiren fulminan hepatite; kronik evrede ise inaktif HBsAg taşıyıcılığından kronik hepatite, siroz ve ona ait komplikasyonlara kadar değişkenlik gösterir.

Kullanılan bazı klinik tanımlamalar:

**Reverse serokonversiyon:** HBsAg (-) anti-HBc (+) hastada HBsAg'nin pozitifleşmesi

**İyileşmiş (geçirilmiş) hepatit B:** HBsAg saptanmayan hastalarda anti-HBc'nin pozitif olması **Okült hepatit B:** HBsAg (-) hastanın serumunda HBV-DNA (+) saptanması

**Biyokimyasal alevlenme (Akut alevlenme):** ALT düzeyinin normalin üst sınırının 10 katına ya da başlangıç değerinin 2 katına yükselmesidir.

**Hepatit B reaktivasyonu:** İyileşmiş hepatit B hastalarında ya da inaktif HBsAg taşıyıcılarında karaciğerde aktif nekroinflamasyonun yeniden ortaya çıkmasıdır.

**Virolojik alevlenme:** HBV DNA seviyesinin 1 log<sub>10</sub>'dan fazla artması.

**HBeAg klirensi:** HBeAg (+) KHB hastasında HBeAg'nin kaybı

**HBeAg serokonversiyonu:** HBeAg (+) KHB hastasında HBeAg kaybı ve anti HBe oluşması

### 2.5.1. Akut Hepatit B

Akut Hepatit B; HBV ile karşılaşmayı takiben altı hafta ile altı ay arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra gelişen, genellikle akut inflamasyon ve hepatoselüler nekroz ile giden, % 0,5-1'lik bir mortaliteye sahip olup, çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalık olarak izlenmektedir [43]. Asemptomatik enfeksiyon şeklinde izlenebildiği gibi karaciğer yetmezliği gibi ağır bir klinik tablo ile devam edebilir [44].

Akut Hepatit B enfeksiyonu, HBV maruziyeti sonrasındaki ilk 6 aylık süreyi kapsar. HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanmaktadır. Enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde HBsAg negatifleşmezse ve Anti-HBs oluşmazsa olgu kronikleşmiş kabul edilmektedir [44, 45].

Akut hepatitte görülen başlıca biyokimyasal değişiklikler AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) ve bilirubin değerlerinde yüksekliktir. Özellikle ALT 1000-1500 IU/L düzeyine kadar yükselebilir. Protrombin zamanı (PT) prognozu göstermede en iyi belirteçtir. İyileşen hastalarda serum aminotransferazları 1-4 ay arasında normal seviyelere gelir. ALT ve AST, yüksek düzeyde HBsAg ve HBV DNA ile ilişkilidir. Akut Hepatit B'li hastaların yaklaşık %70'i subklinik ve anikteriktir. Hastaların %30'unda ikterik hepatit görülmektedir [46]. Hafif semptomlar olarak yorgunluk ve mide bulantısı görülür. Olguların üçte birinden azında, koyu idrar ve sarılık ortaya çıkabilir. 1 ile 2 hafta süren akut fazdan sonra, HBsAg temizlenirken asteni birkaç ay devam edebilir ve ardından serum HBV DNA kaybolur [47].

Hastalık, çocuklar ve gençlerde, yetişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. HBV ile enfekte olan erişkinlerin %5-20'sinde klinik olarak belirgin akut hepatit ortaya çıkmaktadır [48]. Erişkin hastaların %95'den fazlasında rezolüsyon olmakta ve HBsAg serumdan temizlenmektedir. Hepatit rezolüsyonundan yıllar sonra HBV DNA, PZR yöntemi ile periferik ve mononükleer hücrelerde saptanmaktadır. Okult Hepatit B enfeksiyonu; HBsAg negatif bir olguda HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında anti -HBs ve anti-HBc pozitifliği veya sadece anti-HBc pozitifliği de görülebilir. Bu durumun organ naklinde ve immunsupresif tedavide önemli bir rolü vardır [49].

Enfeksiyon çocuklar ve gençlerde daha hafif seyretmesine rağmen; hepatit B enfeksiyonu ne kadar erken yaşta edinilirse kronikleşme riski o kadar artmaktadır. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon %90 oranında kronikleşmektedir. Bu oran 1-5 yaş arasında %30, erişkin yaş grubu için %5 civarındadır [50].

Akut Hepatit B'nin özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. Akut Hepatit B'li hastaların %95'den fazlası herhangi bir spesifik tedaviye ihtiyaç duymayıp, hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Genellikle kendiliğinden düzelmektedir. Hastalara istirahat önerilmelidir. Diyet kısıtlamasına gerek olmamakla birlikte klinik ve

biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Akut Hepatit B hastalarında ana tedavi amacı, akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemektir. Hastalığa bağlı semptomların süresini kısaltarak ve kronikleşme riskini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmek, tedavi hedefleri arasındadır. Sadece ağır Akut Hepatit B'li hastalara ilaç tedavisi verilmeli ve karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Ağır akut hepatit B özellikleri; koagulopati (INR>1,5), sarılığın (bilirubin>3 mg/dl) uzun sürmesi (>4 hafta) veya akut karaciğer yetersizliği ortaya çıkmasıdır. Fulminan hepatit geliştiği durumda ise karaciğer transplantasyonu endikasyonu vardır [51].

### **2.5.2. Kronik Hepatit B**

Akut enfeksiyon sonrasında HBV'nin karaciğerden temizlenememesi ve HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süredir devam etmesi durumu KHB enfeksiyonu olarak tanımlanır. HBV, hepatositler ve immün sistem arasında geçen dinamik bir süreç olması nedeniyle komplike bir seyir göstermektedir.

KHB hastaları genellikle asemptomatiktir ve hastalar enfeksiyon geçirdiklerinin farkında değildirler. Eklem ve kas ağrıları, üst abdominal ağrı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik şikâyetlere rastlanır. Kas gerginliği, uyku bozuklukları, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, depresyon, endişe hali, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilir [52]. Asit, splenomegali, spider anjiyom son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır. Poliartralji, ateş, glomerulonefrit, vaskülitik raş, poliartritis nodoza gibi bulgular da KHB'nin ekstrahepatik bulgularıdır [25, 53].

KHB enfeksiyonunun doğal öyküsü; HBeAg, HBV DNA seviyeleri, ALT yüksekliği ve sonuçta karaciğer inflamasyonunun varlığı veya yokluğu göz önüne alınarak şematik olarak beş faza bölünmüştür. Yeni isimlendirme, kronikliğin iki ana özelliğinin tanımına dayanmaktadır: enfeksiyona karşı hepatit. Bununla birlikte, bu isimlendirmeye rağmen, önemli sayıda hastada, HBV replikasyon belirteçlerinin yanı sıra hastalık aktivite belirteçlerinin birinin belirlenmesi, fazlardan birine derhal sınıflandırılmasına izin vermez. Serum HBeAg, HBV DNA ve ALT seviyelerinin düzenli takibi çoğu durumda gereklidir, ancak tam bir değerlendirmeden sonra bile,

bazı hastalar belirsiz bir gri alana girer, bu nedenle hastalığın yönetimi kişiselleştirilmelidir. KHB enfeksiyonunun fazları mutlaka sıralı değildir [8].

### **Kronik Hepatit B beş aşamaya ayrılmıştır:**

**Faz 1:** Önceden "immün tolerans" aşaması olarak adlandırılan **HBeAg-pozitif KHB** enfeksiyonu; yüksek serum HBeAg, yüksek düzeyde HBV DNA ve normal ALT seviyesi görülür. Karaciğerde, karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu minimal veya yoktur, ancak yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir [8]. Bu faz, perinatal olarak enfekte olan kişilerde veya erken çocukluk döneminde enfeksiyon geliştiğinde ortaya çıkar [47]. Bu evrede spontan HBeAg kaybı oldukça düşüktür ve enfekte kişiler yüksek düzeylerde HBV DNA seviyesine sahip oldukları için oldukça bulaştırıcıdır [8]. Bu evredeki hastalar 3-6 ay aralıklarla ilaçsız takip edilmelidir. ALT düzeylerinde yükselme halinde takip aralığı sıklaştırılmalıdır. HBV DNA >20.000 IU/ml olup 3-6 aylık takiplerinde ALT'nin referans değerinin 2 kat üzerine çıkması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır. ALT düzeylerinin sınır değerinde ya da hafif yükselmiş olduğu özellikle de 40 yaş üzerindeki kişilerde karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Karaciğer biyopsisinde orta/ağır inflamasyon (A2-3) veya fibroz skoru 2 ve üzeri olması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır [54].

**Faz 2:** Önceden "immün-reaktif HBeAg pozitif faz" olarak bilinen **HBeAg-pozitif KHB**, yüksek serum HBeAg, yüksek HBV DNA seviyeleri ve yüksek ALT seviyesi görülür. İlk aşamadan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha sık ve / veya daha hızlı bir şekilde ulaşılabilir. Bu fazın sonucu değişkendir. Hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu sağlanarak "HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu" fazına geçiş gözlenir. Hastalığın kontrol altına alınmadığı kişilerde ise yıllar içerisinde "HBeAg negatif kronik hepatit B" fazına geçiş gözlenmektedir [8]. Bu evrenin uzun sürmesi, alevlenmelerin sık ve şiddetli olması; siroz ve HCC gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Erkek cinsiyette siroz ve HCC gibi komplikasyonların daha sık görülmesi de bu durumla açıklanabilmektedir [55].

**Faz 3:** Eski isimlendirmede “**inaktif taşıyıcılık**” olarak tanımlanan bu evre; serum antiHBe pozitifliği, takiplerde normal düzeylerde seyreden ALT ve <2000 IU/ml HBV DNA seviyeleri ile karakterizedir. Ancak bazı kişilerde HBV DNA düzeyleri 2.000-20.000 IU/ml düzeylerinde seyrebilmektedir. Karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibrozis gözlenmektedir. Serum HBsAg düzeyleri ise tipik olarak <1000 IU/ml’dir. Bu fazda siroz ya da HCC’ya progresyon ihtimali oldukça düşüktür. Hastaların yıllık %1-3’ünde ise kendiliğinden HBsAg kaybı görülmektedir [8]. İnaktif taşıyıcı olduğu düşünülen hastalar ilk yıl, 3 ay aralıklarla takip edilmeli; “inaktif taşıyıcılık” fazının doğrulanması halinde, takipler 6-12 aylık aralıklarla sürdürülmelidir. Hastanın seri takiplerinde HBV DNA >2000 IU/ml, ALT düzeyi normal değer 2 katının üzerinde seyretmesi halinde antiviral tedavi başlanması gerekmektedir. HBV DNA ve ALT düzeylerinin sınır aralıkta olduğu, hastalık evresinin ayırt edilemediği hastalarda kantitatif HBsAg değerinin bakılması önerilmektedir [54].

**Faz 4:** Serum HBeAg negatifliği ile genellikle saptanabilen anti HBe pozitifliği, aralıklı ya da sürekli yüksek seyreden ALT ve HBV DNA değerleriyle karakterizedir. Bu grupta HBV DNA düzeyleri, genellikle HBeAg (+) kişilere göre daha düşük düzeylerde saptanmaktadır. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg ekspresyonunu bozan ya da bu ekspresyonu ortadan kaldıran prekor veya bazal kor promotör bölgede mutasyona sahip HBV varyantları bulunmaktadır. Bu fazda hastalığın spontan remisyon oranı oldukça düşüktür [11].

**Faz 5:** Serum HBsAg negatifliği ve anti HBe pozitifliği ile karakterizedir. Bu fazda anti HBs antikoru pozitif veya negatif olabilmektedir. Bu faz “**okült HBV enfeksiyonu**” olarak da bilinmektedir. Nadir vakalarda, HBsAg tespiti için kullanılan testin duyarlılığının düşük olması sebebiyle yalancı negatiflik de görülebilmektedir (44). Hastalar normal aralıkta ALT ve genellikle saptanamayan HBV DNA değerlerine sahiptir. cccDNA ise karaciğer dokusunda sıklıkla saptanabilmektedir. Siroz başlangıcından önce HBsAg kaybı gözlenen kişilerde, siroz ve HCC gelişme ihtimali oldukça düşüktür. Ancak siroz geliştikten sonra HBsAg kaybı gözlenen kişilerde ise HCC gelişme riski bulunmaktadır ve bu hastalar HBsAg seroklirensi geliştikten sonra da HCC gelişimi açısından takip edilmelidirler. Ayrıca

immünesüpresif ajan kullanımının da bu hastalarda reaktivasyona sebep olabileceği akılda tutulmalıdır [11].

**Tablo 2.** Akut ve kronik enfeksiyon serolojik markerları

AKUT ENFEKSİYON				KRONİK ENFEKSİYON			
ALT	yüksek		normal	normal	yüksek	normal	dalgalı
HBsAg	+		-	+	+	+	+
HBeAg	+		-	+	+	-	±
HBcIgM	+	+	-	-	-	-	-
HBcIgG	+		+	+	+	+	+
AntiHBe	-		+	-	-	+	±
AntiHBs	-		+	-	-	-	-
HBV DNA	$2 \times 10^{5-6}$	$>2 \times 10^{4-5}$	-	$>2 \times 10^{6-9}$	$>2 \times 10^{5-6}$	$<2 \times 10^3$	$>2 \times 10^{3-6}$
YORUM	Akut enfeksiyon	Pencere dönemi	Bağışık-iyileşmiş	Faz1 (immün toleran)	Faz 2 (immün reaktif)	Faz 3 (inaktif taşıyıcı)	reaktivasyon

## 2.6. Tanı

HBV ilişkili hastalıkların tanısında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulgular temel alınarak tanı konmaktadır [56]. İlk değerlendirmeye detaylı bir anamnez ile başlamalıdır. Aşılama durumu, HCC varlığı, ailede HBV enfeksiyon varlığı, alkol kullanımı ve koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise karaciğer yetmezliği bulguları olan sarılık ve ensefalopati varlığına, portal hipertansiyon bulguları olan karın duvarı kollateralleri, splenomegali, asit varlığına, siroz bulguları olan testiküler atrofi, flapping tremor, jinekomasti, spider nevus, palmar eritem varlığına dikkatlice bakılmalıdır.

Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için biyokimyasal markerlardan ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP),

bilirubin, serum albümin ve globulinleri, CBC, PT bakılmalıdır. Genellikle ALT seviyeleri AST'den yüksektir. Ancak hastalık siroza ilerlediginde bu oran tersine dönebilir [11]. KHB'de ALT, AST ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albümini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz ancak yaklaşık bir fikir vermesi açısından hafif şiddette < 100 IU, orta şiddette 100- 400 IU, ağır şiddette >400 IU olarak kullanılmaktadır [57]. Ayrıca histolojik, virolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile beraber HIV, HCV, HDV gibi diğer hepatite sebep olan nedenler de dışlanmalıdır [58].

Moleküler testler de tanıda yardımcıdır. Viral replikasyonun en hassas göstergesi HBV-DNA'dır. HBsAg pozitifliğinde PZR ile HBV-DNA tespiti viremi düzeyinin gösterilmesinin en iyi belirteçidir [52]. HBV replikasyonunu değerlendirmek için serumdaki HBV DNA için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Şu anda, çoğu HBV DNA testinde gerçek zamanlı PZR teknikleri kullanılır, sonuçları IU / mL olarak rapor edilir. HBV-DNA'nın saptanması antiviral ajanlara karşı direnç tespitinde, tedavi izleminde, antiviral tedavi başlanmasında, siroz ve HCC'ye ilerleyip ilerlemediğinin tespitinde, hastalığın prognozunun belirlenmesinde, mutant suşların tespitinde ve replikasyonun gösterilmesinde çok önemlidir [59]. Akut Hepatit B'nin iyileşme döneminde serumda HBV DNA'nın kaybolması eşlik eder. Bununla birlikte, HBV DNA, PZR tahlilleri ile test edildiğinde yıllarca serumda saptanabilir [60]. Hastalığın doğal seyrinde dalgalı HBV DNA yüksekliği gözlenebildiğinden, bu ayrımın yapılabilmesi için hastalar ardışık HBV DNA takipleriyle değerlendirilmelidir. Serum HBV DNA testlerinin KHB enfeksiyonu olan hastalarda ana klinik rolü, HBV replikasyonunu ve antiviral tedavi için aday olanları değerlendirmektir. HBV tedavisi için endikasyonlar, aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV DNA seviyelerinin varlığına dayanır [61]. Birkaç büyük kohort çalışması, kırk yıldan uzun süredir enfekte olmuş hastalarda sürekli olarak yüksek HBV DNA'nın (> 4 log (10) kopya / mL veya ~ 2000 uluslararası birim / mL) bağımsız olarak artmış siroz ve HCC riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [61, 62]. Serum HBV-DNA'nın baskılanması, antiviral tedaviye yanıtı ve virüs yükününün azaldığını değerlendirmede kullanılır. Güçlü antiviral ajanların amacı HBV-DNA'nın PZR ile saptanamayan seviyelere

indirmektedir. Nadiren, serumdaki HBV-DNA seviyesinin test edilmesi, HBsAg (-) hastalarda etyolojisi belirsiz karaciğer hastalığının HBV'ye bağlı olup olmadığını anlamada yardımcı olur [63].

**Aktif karaciğer hastalığı ile ilişkili HBV DNA düzeyleri:** Bu konuda yapılmış çalışmalarda; karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon ve fibrozis olan, HBeAg (-)/Anti HBe (+), ALT seviyesi yüksek hastaların %90'ında HBV DNA  $>10^5$  kopya/ml (20.000 IU/ml), %10'da  $10^4 -10^5$  kopya/ml (2000-20.000IU/ml), % 1'de ise  $< 10^4$  kopya/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmalara göre HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml üzerinde olan hastalarda ilerlemiş karaciğer hastalığının varlığı açısından biyopsi yapılması önerilmektedir [64].

**Siroz ve HCC gelişme riski ile ilişkili HBV DNA düzeyleri:** Daha önce yapılmış çalışmalarda,  $> 10^4$  ve  $10^5$  kopya/ml HBV DNA düzeyleri, HCC ve siroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [62].

Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmek amacı ile yapılan biyokimyasal ve serolojik tanı testlerin değerinin düşük olması nedeni ile fibrozis sınıflanmasında karaciğer biyopsisi ile histopatolojik değerlendirme altın standarttır. Karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozisin; objektif ve karşılaştırılabilir bir değer olması amacı ile sayısal bir sistem düzenlenmiştir. Histolojik aktivite indeksi (HAI); periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz ile portal inflamasyon değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı olarak karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini gösterir [65]. Knodell, Desmet, Scheur, Metavir ve Ishak skorlama sistemleri kullanılabilir. Her skorlama sisteminin avantaj ve dezavantajı vardır.

Fibrozisi değerlendirmede invaziv olması nedeni ile biyopsiye alternatif yöntemler aranmakta olup karaciğer esnekliğini ölçen transient elastografi(TE), manyetik rezonans(MR) elastografi gibi görüntüleme yöntemleri yanında, karaciğerde fibroz ve nekroinflamasyonu değerlendiren AST/ platelet oranı (APRI), Fibrosis Index 4(FİB-4), Fibrotest, hepascor, Forns indeksi gibi çeşitli serum göstergeleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

## 2.7. Tedavi

KHB ile enfekte kişilerde tedavinin amacı; hastalığın progresyonunu ve HCC gelişimini engelleyerek, sağ kalımı arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavi ile ayrıca virüsün anneden bebeğe vertikal yolla bulaşı ve immüsuprese kişilerde Hepatit B reaktivasyonunu engellemek amaçlanmaktadır. Bu amaçlara ulaşılabilme oranı; tedavi başlandığı sıradaki hastalığın fazı ve evresi ile birlikte hasta yaşıyla da ilişkilidir [8]. Gebelik, immüsupresif tedavi alımı ve siroz dışında inaktif Hepatit B taşıyıcılarında ve immün toleranlarda tedavi önerilmez [66].

Ülkemizde neredeyse bütün KHB hastalarında genotip D mevcuttur. Tedavi bakımından en kötü genotip, genotip D'dir [67].

### 2.7.1. Tedavi Ajanları

Günümüzde KHB tedavisinde Interferon alfa (IFN $\alpha$ ) ve nükleozid/nükleotid analogları olmak üzere 2 ana farklı ilaç grubu kullanılmaktadır. Nükleozid/nükleotid analogları ise; düşük direnç bariyerine sahip olan LAM, ADV ve TBV ile yüksek direnç bariyerine sahip olan ETV, TDF ve tenofovir adefenamid (TAF) ilaçlarından oluşmaktadır [11, 54]. EASL 2017 kılavuzunda, KHB'nin primer tedavisinde yüksek direnç bariyerine sahip oral antiviral ajanların kullanılması önerilmektedir [8].

**Interferon alfa:** Pegile IFN $\alpha$  (Peg IFN $\alpha$ ) ve Konvensiyonel IFN $\alpha$  olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Genellikle rekombinant IFN $\alpha$  moleküllerine, polietilen glikol molekülünün bağlanmasıyla oluşan; plazma yarı ömrünün ve potensin arttığı, toksisite ve yan etkinin azaldığı Peg IFN $\alpha$  tercih edilmektedir [68]. Uzun süreli ilaç tedavisi almak istemeyen, ilerlemiş karaciğer hastalığı bulunmayan, yan etkileri tolere edebilecek olan ve genç bireylerin tedavisinde kullanılabilir bir ajandır [55]. Düşük HBV DNA ve yüksek ALT düzeylerine sahip olma, HBeAg pozitifliği ve HBV genotip A ile enfekte olma tedavi yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörlerdir [69]. Oral antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında; tedavi sürelerinin kısa olması ve uzun dönemde tam serolojik yanıt oranlarının daha yüksek olması interferon rejimlerinin olumlu özellikleri iken birçok kişide ciddi yan etkilere sebep olması ise olumsuz özelliğidir. Ayrıca gebelikte ve portal hipertansiyon, siroz gibi hastalığın ileri evrelerinde kullanılması önerilmemektedir [69].

**ETV:** 2005 yılında KHB tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır [70]. Biyoyararlanımı çok iyidir ve aç karnına alınmalıdır. Yüksek direnç bariyerine sahip potent bir antiviral ajandır. ETV, KHB tedavisinde mitokondrial toksisiteye yol açabilecek en masum antiviral ajandır. Mitokondrial toksisitenin bir sonucu olarak tedavi sırasında laktik asidoz ortaya çıkabilir (228). Bu sebeple hastalar laktik asidoz riski açısından izlenmeli ve ETV tedavisi, şüpheli laktik asidoz varlığında askıya alınmalıdır [58]. Önerilen dozu 0,5 mg/gün'dür. Karaciğer sirozu olan ve TBV dirençli hastalarda ise 1 mg/gün kullanılması önerilmektedir [12]. TDF tedavisine bağlı renal hasar gelişmiş hastalarda, kemik rahatsızlığı olan hastalarda ve 60 yaş üzeri hastalarda öncelikle tercih edilmektedir [11]. İdrar yolu ile atılımı gerçekleştiğinden böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılması gereklidir [71].

**TDF:** 2008'de FDA onayını alan TDF, ADV gibi asiklik nükleotid analogudur. Ancak ADV'ye göre daha az nefrotoksik olması sebebiyle günde 300 mg kullanılabilir. Bu sebeple ADV'den daha potent bir antiviraldir. Hepadnaviruslar ve retrovirüslere seçici etkinlik göstermektedir. Bu nedenle HIV ile koenfekte hastalarda da etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz gelişen hastalarda da iyi tolere edilir [72]. Şu zamana kadar sadece bir çalışmada HIV virüsü ile koenfekte olan 2 kişide gelişen mutasyonun TDF'ye karşı azalmış duyarlılığa neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise TDF'ye karşı direnç gelişimi saptanmamıştır. Bu yüzden HBV tedavisinde TDF'ye karşı direnç olmadığı kabul edilir [73, 74]. Tedavi naif ya da tedavi deneyimli hastalarda, diğer oral antiviral ajanlara direnç geliştirmiş kişilerde kullanılabilir yüksek direnç bariyerine sahip potent bir antiviral ajandır [75]. TDF'nin yan etkileri olarak, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteomalazi, laktik asidoz, Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, hepatomegali; daha az sıklıkta dispepsi, uykusuzluk, hipofosfatemi, alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ishal, Kreatinin fosfokinaz(CPK) artışı görülmektedir. TDF kullanan hastalarda, idrar analizinde protein kaybı, serum fosfat düzeylerinde azalma ve serum kreatinin düzeylerinde artış önemli bir nefrotoksisite göstergesi olabilir. Ayrıca hastalara kemik dansite ölçümü yapılarak, kemik yoğunluğunda azalma saptananlara C ve D vitamin desteği sağlamak da uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır [76]. Karaciğer yetmezliğinde

doz ayarlaması gerektirmez. %70-80'i böbrek aracılığı ile değişmeden atılır; dolayısı ile GFR < 50 ml/dk ise doz ayarlanması yapılmalıdır [77].

Tenofovir diproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) olmak üzere iki ayrı formu bulunmaktadır. TAF'ın TDF'ye göre kemik ve böbrek toksisitesi daha azdır [78].

Osteoporozlu, böbrek yetersizliği olan ve 60 yaşın üzerindeki kişilerde TAF kullanımı önerilmektedir. GFR oranı <15 ml/dk olan ve diyalize girmeyen kişilerde ise TAF kullanılmamalıdır [79]. Kategori B olması nedeniyle, gebelikte TDF kullanımı en uygun seçenektir [20]. TAF ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma olmadığından gebelerde kullanılması önerilmez [75].

**LAM:** KHB enfeksiyonunun tedavisi için, 1998 yılında FDA'dan onay almış ilk NA LAM'dır [80, 81]. HBV replikasyonunu etkin bir şekilde bloke etmektedir. Ancak viral mRNA sentezini yürüten ve hücre içinde replike olmayan cccDNA'ya etkisi yoktur [82]. Diğer oral antiviral ajanlarla kıyaslandığında, uzun yıllardır kullanılması nedeniyle tecrübe edilmiş az yan etki profilinin bilinmesi ve kısmen daha düşük maliyetli olması olumlu yönleridir. Ancak, ilaç kullanımı sırasında yüksek oranlarda direnç gelişimi gözlemlendiği için primer tedavi olarak kullanımı önerilmemektedir. TDF, TAF ve ETV'ye ulaşımın olmadığı bölgelerde alternatif ajan olarak yerini korumaktadır [75]. İnaktif Hepatit B taşıyıcılarının, kemoterapi gibi immünesüpresif tedavi alması durumlarında ise profilaktik olarak verilmektedir [83, 84]. HBV tedavisinde LAM'ın önerilen dozu, oral 100 mg/gün'dür. Aç veya tok alınabilir [85]. Renal yolla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği varlığında doz ayarlaması yapılmalıdır [86].

**ADV:** Geçmişte LAM dirençli HBV enfeksiyonlarının kombinasyon tedavilerinde alternatif bir ajan olarak kabul edilirken, günümüzde TDF'in kullanıma girmesiyle primer tedavideki yeri tamamen ortadan kalkmıştır. Zorunluluk durumunda kullanılması halinde ise, viral supresyonun yavaş olduğu ya da hiç sağlanamadığı, doz bağımlı olarak geri dönüşümlü nefropati yapabildiği ve uzun dönem kullanımlarda yüksek oranlarda ilaç direnci gelişebildiği akılda tutulmalıdır [75].

**TBV:** 2006 yılında KHB tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Düşük direnç bariyerine sahiptir. LAM ve ADV'den daha etkili bir ilaçtır [87]. Birçok

çalışmada böbrek fonksiyonlarında da hafif iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir [88, 89]. Bu olumlu özelliklerine rağmen, yüksek oranda direnç gelişimi görülmektedir [90, 91]. TBV direnci gelişen kişilerde LAM'a geçilmez [92]. Asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği, miyopati, kas ağrıları, periferal nöropati yan etkilerindedir. Yan etkileri sebebi ile alternatif olarak kullanımı önerilmektedir [93]. Gebelikte TDF'den sonra kullanılabilecek diğer bir güvenilir oral antiviral ajandır [94].

## 2.7.2. Tedavi Başlama ve Kesme Kriterleri

### HBeAg Negatif KHB

EASL 2017 kılavuzunda HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT seviyelerinin sınır değerinin 2 katından yüksek olması halinde karaciğer biyopsi skorundan bağımsız olarak tedavi başlanması önerilmektedir [8]. “Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) 2018” ve “Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (APASL) 2015” kılavuzlarında ise HBV DNA değerinin >2.000 IU/ml olması direk tedavi başlanması için yeterli görülmüştür [54, 55]. Kriterlerin tam karşılanmadığı hastaların yakın takibi, gereğinde karaciğer biyopsisi yapılarak orta derece fibroz (F2) ya da orta ileri derecede inflamasyon (A2-3) saptanması halinde tedaviye başlanması önerilmektedir [8]. Biyopsinin yapılamadığı kişilerde ise elastografi, karaciğer fibroz markırları (FIB-4, FibroTest) gibi noninvazif yöntemlerle fibroz skorunun değerlendirilmesi; F2 ve üzeri saptanması halinde tedavi başlanması önerilmektedir [54].

HBeAg'den bağımsız olarak aile öyküsünde siroz, HCC ya da ekstrahepatik bulguların saptandığı kişilere, tedavi başlama kriterlerini karşılamamalarına rağmen tedavi başlanabileceği de yazar görüşü olarak zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir [54]. HBeAg (-) KHB tanılı hastalarda, HBsAg seroklirensi gelişimiyle tam virolojik yanıt alınması durumunda tedavi kesimi kılavuzlarda önerilmektedir [8, 54]. Ancak, hastaların çok az bir kısmında tam virolojik yanıt sağlanmaktadır. Tam virolojik yanıt sağlanmadan tedavi kesim zamanı hakkında ise ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. EASL 2017 kılavuzunda; sirotik olmayan, en az 3 yıldır oral antiviral ajan altında virolojik supresyonun sağlandığı hastalar, tedavi kesimi sonrası yakın takip edilebilecekse tedavinin sona erdirilebileceği ifade edilmiştir [8]. APASL

2015 kılavuzunda ise HBsAg kantitasyon değerinin <100 IU/ml saptanması halinde tedavi kesim sonrası relaps oranlarının düşük olduğu ifade edilmiştir [55, 95].

### **HBeAg Pozitif KHB**

EASL, AASLD ve APASL kılavuzlarında HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT seviyelerinin sınır değer 2 katından yüksek olması halinde biyopsi koşulu aranmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir [8, 54, 55]. Kriterlerin karşılanmadığı kişilerde ise, karaciğer biyopsi skorları ya da noninvazif fibroz evresi belirleme yöntemleri ile hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir [54]. Ayrıca 30 yaş üzerindeki HBeAg (+), sürekli olarak normal ALT seviyeleri ile yüksek HBV DNA düzeylerine sahip olan hastalara biyopsi skorlarından bağımsız olarak tedavi başlanabileceği yazar görüşü olarak zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir [8]. Tedavi kesim zamanı; antiviral tedavi altında HBeAg serokonversiyonu gelişen, saptanamaz HBV DNA ve normal ALT düzeyleri ile takip edilen kişilerde HBeAg serokonversiyonu takibinde en az 1 yıllık konsolidasyon tedavisinin verilip kesilmesi şeklinde 3 kılavuzda da ortak olarak önerilmiştir [8, 54, 55]

**Tablo 3.** HBeAg (+) KHB hastalarında tedavi algoritması

<b>HBV DNA</b>	<b>ALT</b>	<b>TEDAVİ</b>
<b>APASL 2015 : &gt;20.000 IU/ML</b>	> 2×Normal ALT düzeyi	Hepatik dekompanseasyon endişesi yoksa 3 ay gözlem. İnvaziv olmayan testler bir fibrozis kanıtı öneriyorsa veya ailede HCC veya siroz öyküsü varsa tedavi önermektedir.
<b>&gt;20.000 IU/ML</b>	1-2×Normal ALT düzeyi	Fibrozisi noninvaziv olarak değerlendirin. Her 3 ayda bir izleyin. Biyopsi, noninvaziv testler önemli fibrozis kanıtı önerirse, ALT sürekli olarak yüksekse, yaş>35 yıl veya aile HCC veya siroz öyküsü varsa. Orta ila şiddetli inflamasyon veya önemli fibrozis varsa tedavi edin.
<b>&gt;20.000 IU/ML</b>	ALT kalıcı olarak normal ise (yaş <30)	Fibrozisi noninvaziv olarak değerlendirin. Her 3 ayda bir izleyin. İnvaziv olmayan testler önemli fibrozis kanıtı öneriyorsa veya ailede HCC veya siroz öyküsü varsa biyopsi. Orta ila şiddetli inflamasyon veya önemli fibrozis varsa tedavi edin

<b>EASL:</b> <b>&gt;2000 IU/ML</b>	>Normal ALT düzeyi	Serum HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
<b>AASLD :</b> <b>&gt;20.000 IU/ML</b>	>2×Normal ALT düzeyi	*3-6 ay boyunca gözlemlen ve spontan HbeAg kaybı olmazsa tedavi et *Kompanse karaciğer ise tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yap *ikterik veya klinik dekompanasyon var ise acil tedavi et
<b>&gt;20.000 IU/ML</b>	≤2×Normal ALT düzeyi	Karaciğer biyopsisinde orta/ciddi inflamasyon veya önemli fibrozis var ise tedavi düşün

**Tablo 4.** HBeAg (-) KHB hastalarında tedavi algoritması

HBV DNA	ALT	TEDAVİ
<b>APASL 2015</b> <b>&gt;2,000 IU/ml</b>	>2×Normal ALT düzeyi	Hepatik dekompanasyon endişesi yoksa 3 ay gözlem. Tedavi için Histoloji elde edilmeli veya Fibrozisi noninvaziv olarak değerlendirilmelidir.
<b>&gt;2,000 IU/ml</b>	1-2×Normal ALT düzeyi	ALT yüksekliğinin diğer nedenlerini ekarte edin. Fibrozisi noninvaziv olarak değerlendirin. Her 3 ayda bir izleyin. Biyopsi, noninvaziv testler önemli fibrozis gösterirse, yaş>35 yıl, ALT kalıcı olarak yükselmişse veya ailede HCC veya sirozöyküsü varsa yapılmalıdır. Orta ila şiddetli inflamasyon veya önemli fibrozis varsa tedavi edin
<b>EASL</b> <b>&gt;2,000 IU/ml</b>	>Normal ALT düzeyi	Serum HBV DNA değeri 2000IU/ml ve/veya serum ALT değerleri normalin üzerinde ise ve karaciğer biyopsisinde orta veya ciddi aktif nekroinflamasyon ve/veya fibrozis olduğunda tedaviyi düşün
<b>AASLD</b> <b>&gt;2,000 IU/ml</b> <b>&gt;2,000 IU/m</b>	>2×Normal ALT düzeyi 1-2×NormalALT düzeyi	Tedavi et. Karaciğer biyopsisinde orta veya daha büyük bir inflamasyon veya fibrozis var ise tedavi et

Ülkemizde KHB tedavisi Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine göre planlanmaktadır.

KHB’de güncel SUT kriterleri:

1. HBV DNA  $\geq 10.000$  kopya/ml, HAI  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$  tedavi başlama kriterleridir.
2. ALT  $> 2$  NÜS (normalin üst sınırı), HBeAg negatif, HBV DNA  $\leq 10^7$  kopya/ml veya HBeAg pozitif, HBV DNA  $\leq 10^9$  kopya/ml ise INF alfa veya Peg INF alfa ile en fazla 48 hafta tedavi verilebilir.
3. Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye; günde 100 mg lamivudin, 600 mg telbivudin, 245 mg tenofovir disoproksil fumarat, 0,5 mg entekavir veya 25 mg tenofovir alafenamid fumarat ile başlanır.
4. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24. Haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde ise diğer antivirallere geçilebilir. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA düzeyi 50 IU/ml’nin (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.
5. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA’nın pozitifleşmesi veya HBV DNA’nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.
6. Tenofovir veya entekavir tedavisinin 48. Haftasında halen HBV DNA pozitif olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral kombine edilebilir.
7. Oral antiviral tedavisi almakta olan hastalarda gebelik oluşması durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.
8. Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir.
9. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.
10. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif ve anti HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

### 2.7.3. Tedavi Yanıt Kriterleri

Tedaviye yanıt; virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak 4'e ayrılır.

**Tablo 5.** Antiviral tedaviye yanıt kriterleri

<b>Virolojik Yanıt</b>	Oral antiviral ajan kullanan kişilerde 10 IU/ml'lik tespit limiti olan bir PZR ile tespit edilemeyen HBV DNA olarak tanımlanmaktadır. 12 aylık tedavi sonunda HBV DNA düzeylerinin saptanabilir düzeylerde olmasına rağmen başlangıca göre 1 log <sub>10</sub> IU/ml'den fazla düşüş olması durumu da " <b>kısmi virolojik yanıt</b> " olarak tanımlanmaktadır. İnterferon kullanan hastalarda ise tedavinin 6. ayı ve tedavi sonunda HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu " <b>virolojik yanıt</b> " olarak tanımlanmaktadır. İnterferon tedavisi ya da oral antiviral tedavisi kesilen hastaların en az 12 aylık takiplerinde HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/ml olması durumu ise " <b>tedavi kesimi sonrası virolojik yanıt</b> " olarak tanımlanmaktadır.
<b>Biyokimyasal yanıt</b>	Tedavi sırasında ALT düzeylerinin sürekli olarak normal aralıkta bulunması durumudur. Tedavi kesimi takibindeki 3 aylık aralıklarla yapılan en az 1 yıllık kontrollerde sürekli normal aralıkta ALT düzeylerinin tespiti ise "tedavi kesimi sonrası biyokimyasal yanıt" olarak tanımlanmaktadır [8].
<b>Histolojik yanıt</b>	Tedavi sonrasında fibroz skorunda yükselme olmaksızın, "histolojik aktivite indeksi" ya da "Modifiye HAI skorlamasında" nekroinflamatuvar aktivite puanlamasında 2 puanlık gerileme olarak tanımlanmaktadır [8].
<b>Serolojik yanıt</b>	HBeAg (+) hastalarda, "HBeAg kaybı" ve "Anti-HBe oluşumu" ile birlikte tedavinin asıl amacı olan "HBsAg'nin kaybı" ve "anti HBs oluşumu" olarak tanımlanmaktadır [8].
<b>Tam Yanıt</b>	Virolojik ve biyokimyasal yanıt ile birlikte HbsAg'nin kaybolmasıdır[11, 55]

### 2.7.4. KHB Enfeksiyonu Tedavisi Sırasında Antiviral Direnç

KHB enfeksiyonunun oral antiviraller ile tedavisine karşı gelişen direnç ciddi bir problemdir. HBV polimeraz genindeki mutasyonlar ilaç direncinin en önemli sebebidir. Bu mutasyonlar dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesinin artmasına (kompansatuvar mutasyonlar) ya da ilaca yanıtızsızlığa (primer ilaç direnci mutasyonları) neden olur.

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

•HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi durumlarında direnç geliştiğinden şüphelenilmelidir [12].

## **2.8. Kronik HBV Enfeksiyonu Komplikasyonları**

### **2.8.1. Siroz**

Siroz, histopatolojik olarak tanımlanan, hayatı tehdit eden, kronik ve progresif bir durumdur [96]. Kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz, fibrozis ve karaciğer normal yapısının yerini anormal non-organize rejeneratif nodüllere bırakması ile karakterize diffüz bir patolojidir [97]. Yalnızca bağ dokusunun artışı (konjenital hepatik fibrozis) ya da sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır [98]. Etiyolojileri farklı olan sirozların, eskiden tamamının geri dönüşümsüz olduğu düşünülmüş, fakat altta yatan neden ortadan kaldırıldığı zaman fibrozisin geriye dönebileceği gösterilmiştir [96].

Dekompanseasyon oluşana kadar siroz hastalarının çoğu asemptomatik olduğundan dolayı genel populasyonda sirozun gerçek insidans ve prevalansını belirlemek güçtür [97]. Siroz sıklığı 100 000 hastada 200-300 (25-400) olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır [99]. Siroz ülkemizde de, tüm dünyada olduğu gibi morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. DSÖ'ye göre her yıl 800.000 insan siroz nedeniyle ölmektedir. Birleşik Devletler'de ölüm nedenleri arasında 12. sırada olup, 25-64 yaş arasındaki bireylerde 7. sıradaki ölüm nedenidir [97].

**Tablo 6.** Sirozun temel nedenleri [96, 97]

Kronik viral hepatitler (Hepatit B, C)	Wilson hastalığı	Sağ kalp yetmezliği
Alkolik karaciğer hastalığı	Alfa-1 antitripsin eksikliği	Hereditör hemorajik telenjektazi
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı	Çölyak hastalığı	Veno-okluziv hastalık
Hemokromatozis	İdiyopatik erişkin çağı duktopenisi	Glikojen depo hastalıkları
Otoimmün hepatit	Granülomatöz karaciğer hastalıkları	Porfiri
Primer ve sekonder biliyer siroz	İdiyopatik portal fibrozis	Abetalipoproteinemi
Primer sklerozan kolanjit	Polikistik karaciğer hastalığı	Mekanik obstruksiyon
İlaçlar (metotreksat, izoniyazid)	Enfeksiyonlar (bruselloz, sifiliz, ekinokokkozis)	İntestinal bypass

Dünyada ve ülkemizde karaciğer sirozunun en sık nedeni viral hepatitler ve alkoldür [100]. Dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi Hepatit B ile enfekte ve 257 milyon kişi kronik olarak enfektedir. Enfekte olan kişilerin yaklaşık %25'inde siroz geliştiği saptanmıştır. Hepatit C virüsüne maruz kalan hastaların yaklaşık %20-30'unda 20-30 yıl içinde siroz gelişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde HBV ve HCV virüsü sirozun diğer nedenleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek riske sahiptir. Viral hepatitlerin yanında alkol kullanımı da sirozun oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir etkidir [101].

#### **2.8.1.1. Klinik , Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları**

Sirozun klinik bulguları non-spesifik semptomlar (anoreksia, kilo kaybı, halsizlik) veya hepatik dekompanzasyonun belirtileri (sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama, asite bağlı abdominal distansiyon, hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon) şeklinde görülür. Komplikasyon gelişene kadar hasta sıklıkla asemptomatiktir. Asemptomatik dönemde hastalar karaciğer enzim düzeyleri,

fonksiyon testlerindeki bozukluklar ve radyolojik bulgular sonucu ileri değerlendirme yapılması ile tanı alır [102].

AST ve ALT, siroz hastalarında genellikle ılımlı bir yükseklik gösterir. AST, ALT'ye göre daha sık yükselir. Aminotransferazların normal olması siroz tanısını ekarte ettirmez, yüksek olması aktif sirozu gösterir. Kronik hepatit süresince  $ALT > AST$  iken, siroz başladıktan sonra  $AST/ALT > 1$  olur [103].

Alfa-fetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması durumunda HCC gelişimi yönünden şüphelenilmelidir.

Sirozlu olgularda karaciğer parankimini değerlendirmek ve sirozun ekstrahepatik bulgularını saptamak için USG kullanılır. İleri evre sirozda karaciğer küçük ve nodüller görülebilir. Tipik olarak sağ lob atrofisi ve kaudat veya sol lobun hipertrofisi vardır. USG ayrıca portal hipertansiyon ve buna bağlı gelişen splenomegali, asit, portal ven trombozu ayrıca HCC'yi saptamak için gereklidir [104, 105]. Doppler USG'de portal ven çapı, volümü, ortalama ve maksimum velositesi, akımı değerlendirilir. Normalde sağ hepatic vende akım trifazikken ileri fibroziste bifazik olur.

MR, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri saptar. MR Anjiyografi portal ven trombozu tanısında USG den daha değerlidir. Portal ven kan akışının hacmini ve yönünü belirleyebilir [106, 107]. Karaciğerde nodül değerlendirmesinde daha etkindir. Displastik nodüllerde erken HCC gelişimini en iyi gösteren yöntem MR'dır.

Siroz tanısı için altın standart karaciğer biyopsisidir. Bununla birlikte radyolojik veriler ve laboratuvar bulguları ile siroz tanısı kuvvetle öngörülürse biyopsiye ihtiyaç duyulmaz.

#### ***2.8.1.2. Sirozun Komplikasyonları***

- **Portal Hipertansiyon**
- **Asit**
- **Varis ve Varis Kanamaları**
- **Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)**
- **Hepatorenal Sendrom (HRS)**
- **Hepatik Ensefalopati(HE)**

- **Hepatopulmoner Sendrom (HPS)**
- **HCC**

### **2.8.1.3. Prognoz**

Prognoz; etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır [108].

**Kompanse siroz:** Major komplikasyonların gelişmediği sirozdur. Ortanca sağ kalım 12 yıldan fazladır [109].

**Dekompanse siroz:** Varis kanaması, asit, SBP, HCC, HRS, HPS gibi komplikasyonların gelişmiş olduğu gruptur.

### **2.8.2. Hepatoselüler Karsinom**

HCC, dünyada en yaygın görülen altıncı sıradaki kanserdir ve karaciğerin primer malignitesidir. Kanserden ölümlerin dünyada üçüncü, Amerika'da dokuzuncu sıradaki nedenidir. Karaciğer kanseri 2,4:1 oranında erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir [110]. Karaciğer kanseri insidansının dünya genelinde dağılımı farklılık göstermektedir. HCC vakalarının %80'inden fazlası Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da görülmektedir (> 20/100.000). Güney Avrupa ülkeleri (İspanya, İtalya ve Yunanistan gibi) orta insidans seviyelerine (10-20/100.000) sahipken, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da HCC görülme sıklığı düşüktür [111]. Ülkemizde HCC insidansı, Sağlık Bakanlığı 2003 verilerine göre 0,85/100.000 saptanmıştır. 2009 yılında ise erkeklerde 2,1/100.000, kadınlarda 1,2/100.000 olarak saptanmıştır [112].

#### **2.8.2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

HCC için en önemli risk faktörü sirozdur. Tüm dünyada primer risk faktörü KHB'ye bağlı siroz iken, Kronik Hepatit C'ye (KHC) bağlı siroz ikinci sırada yer almaktadır. Uzak doğuda daha çok KHB, sirozun ve dolayısıyla HCC'nin sık sebebi iken, batı dünyasında KHC ve alkole bağlı siroz daha önemli bir yer tutmaktadır

[113]. Daha nadir olarak otoimmün hepatit,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, kalıtsal hemokromatoz ve bazı porfirialar da neden olabilir.

KHB enfeksiyonu olan hastalarda yıllık siroz gelişme riski %1'dir. KHB enfeksiyonu olan hastalarda siroz olmadan da HCC geliştiği saptanmıştır. Ancak HCC gelişen HBV'li hastaların %70-90'ında siroz mevcuttur. HBeAg antijen seropozitifliği, yüksek viral yük ve genotip C, HCC gelişiminin bağımsız belirleyicileridir [114]. HBV ve HCV ile ilişkili sirozlu hastalarda HCC riski artmıştır. HBV enfeksiyonu siroz olmadan HCC gelişimine neden olabilir. Bilinen sirozu olan hastalarda HCC insidansı yılda % 2,5, yüksek HBV prevelansı olan bölgelerde 5 yıllık kümülatif HCC riski %15, batıda %10' dur [115].

Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda HCC için en önemli risk faktörünün KHB olduğu görülmüştür. Ülkemizde gerçekleştirilen HCC'li hastalarda yapılan çalışmalarda HBV sıklığı %44,4- 65,7 ve HCV sıklığı ise %21,3- 28,6 arasında bildirilmiştir [116]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son yıllarda, HCC insidansı iki katına çıkmış olup HCC mortalite oranları artmıştır. HCC için 5 yıllık sağkalım oranı tahmini olarak % 12'nin altındadır ve ABD'de daha hızlı artış gösteren ölüm nedenlerinden biri olmuştur [117].

HBV tedavisi ile HCC riskinin %50-60 azaldığı saptanmıştır [118]. HCC'yi önlemek için HBV ve HCV ile enfeksiyonu önlemeye odaklanmalı, viral hepatitli hastaları tedavi etmeye, çevresel toksinlerden kaçınmaya, ağır alkol kullanımını durdurmaya ve hemokromatozisi olan hastalarda aşırı demirden uzaklaşmaya odaklanılmalıdır [119].

#### **2.8.2.2. Tanı ve Tarama**

Yüksek riskli hastalarda HCC taraması yapılması, tarama yapılmayanlara göre daha erken bir aşamada tanı almayı sağladığı için hastaların takibi açısından önemlidir. Erken tanı alan hastalar daha fazla tedavi seçeneğine ve daha iyi prognoza sahiptir. Randomize kontrollü bir çalışmada, her iki yılda bir yapılan HCC taramasının mortaliteyi % 37 oranında azalttığı gösterilmiştir [120]. 2010 AASLD kılavuzu, yüksek riskli hasta gruplarının taranmasını önermektedir. Yüksek risk

faktörleri olarak; HBV taşıyıcısı olan 40 yaşından büyük Asyalı erkekler, 50 yaşından büyük Asyalı kadınlar, Afrikalılar, Afrikalı Amerikalılar ve ailesinde HCC öyküsü olan (tarama 40 yaşından önce başlamalı) ve tüm sirozlu hastalar taranmalıdır. AASLD, virüsü temizlenmiş olsa da HBV enfeksiyonu için tedavi alan hastalara da takip önermektedir. İnsan immün yetmezliği virüsü (HIV) olup HBV veya HCV ile koinfekte olan hastalarda karaciğer hastalığı daha hızlı ilerlemektedir [121]. Koinfekte hastaların HCC taraması için programlara girme kriterleri, monoinfekte olan hastalarla aynıdır.

HCC taraması için, hem serolojik belirteçler hem de radyografik testler kullanılmaktadır. HCC tanısı için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri; USG, multifazik BT ve MR'dır. BT ve MR incelemede HCC'ye özel erken arteriyel fazda kanlanma ve geç venöz fazda ise 'washout' görülür. Bu tipik vasküler patern ile sirotik hastada kolaylıkla tanı konabilir. 2010 AASLD taramanın 6 aylık aralıklarla USG ile yapılmasını önermektedir [116]. USG'nin yetersiz olduğu ortotopik karaciğer nakli (OLT) bekleme listesinde olan hastalar için BT veya MR tercih edilebilir. Retrospektif çalışmalarda özellikle küçük lezyonlar için USG'ye kıyasla BT ve MR'ın daha sensitif olduğu gösterilmiştir [122].

Biyokimyasal belirteç olarak AFP; HCC'li hastalarda sıklıkla artsa da, bir çalışmada duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 41 ile % 65 ve % 80 ile % 94 olarak bulundu [123]. Genellikle yüksek riskli hastalarda serum seviyesinin 500 µ/L'den büyük olması HCC için tanısız olduğu kabul edilir. Ancak, negatif değerler HCC'yi dışlamaz. AFP ayrıca kanser olmaksızın kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda (özellikle inflamasyonlu), hamilelikte, gonadal kökenli tümörler ve bazı başka malignitelerde yükselebilir.

Bilinen HBV ilişkili siroz veya diğer etyolojiler kaynaklı sirozu olan bir hastanın tarama sırasında insidental olarak saptanan bir kitlenin HCC olması muhtemeldir. 1 cm'den küçük olan nodüller genellikle HCC değildir; stabil olduğu kanıtlanana veya kitle gerileyene kadar 3-6 aylık aralıklarla USG ile takip edilmelidir ve 2 yıl boyunca büyüme olmaması durumunda, rutin sürveyansa geri dönülmesi gerekir [124]. Çapı 1 cm'den büyük olan lezyonlar BT veya MR ile değerlendirilmelidir. Görüntü HCC için tipikse, başka bir araştırma gerekmez; ancak özellikler HCC için tipik değilse, bir biyopsi yapılabilir. Biyopside HCC net olarak

ayırt edilemezse tümör belirteçleri olarak CD34, CK7, GLP-3 ve HSP-70 kullanılabilir. Bununla birlikte, HCC tanısı vakaların % 90'ından fazlasında biyopsi olmadan konulur. Biyopsi sonucu HCC için negatifse, hastalar nodül kaybolana, büyüyene veya HCC'nin teşhis özelliklerini gösterene kadar 3-6 aylık aralıklarla görüntülemeyle takip edilmelidir. Lezyon büyür ancak HCC açısından atipik kalırsa, tekrarlanan bir biyopsi önerilir.

### **2.8.2.3. Tedavi**

HCC; erken tanı koyulması durumunda cerrahi olarak rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilir. HCC'li hastaların çoğunda ileri hastalık ve altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu olmasından dolayı sadece % 15'i küratif tedavilere uygundur [125]. Genellikle ortanca sağkalım süreleri 1 yıldan az kötü prognozlu hastalardır [126]. Radyofrekans ablasyonu (RFA), mikrodalga ablasyonu, perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), transarterial kemoembolizasyon (TACE), radyoembolizasyon, kriyoablasyon, radyasyon terapisi, stereotaktik radyoterapi, sistemik kemoterapi ve moleküler hedefe yönelik terapiler (sorafenib gibi) olmak üzere birçok tedavi seçeği mevcuttur.

### 3. MATERYAL METOD

Çalışmamızın etik kurul onayı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınmıştır.

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Klinik ve Polikliniği'ne başvuran ve en az 3 yıl olmak üzere antiviral tedavi alan hepatit B hastaları alınmıştır. Hastalar 2010-2020 yılları arasında medullada kayıtlı antiviral raporları gözönüne alınarak retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamıza 202 hasta dahil edilmiştir.

#### **Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olarak**

1. 18 yaş ve üzeri ( $\geq 18$  yaş) olması
2. Hepatit B tanısı almış olmak ve entekavir/tenofovir/lamivudin ilaçlarını kullanıyor olması.

#### **Çalışmamızda dışlama kriteri olarak:**

1. 18 yaşının altında olmak ( $< 18$  yaş)
2. Gebe olmak
3. Tanı sırasında hepatosellüler kanser veya siroz olmak
4. Diğer hepatit virüslerine aynı anda sahip olmak
5. Karaciğer transplantasyonu geçirmiş olmak
6. HIV virüsü ile enfekte olmak

7. Hepatit B tanısı almış olup ve entekavir/tenofovir/lamivudin ilaçlarını kullanmamak
8. Alkol kullanıyor olmak
9. Otoimmün hepatit ile takipli olmak
10. Hepatit B dışında başka bir sebeple karaciğer sirozu olması gibi kriterler baz alınmıştır.

Hastaların primer hastalıkları sosyal güvenlik kurumu medulaya kayıtlı ilaç ve tedavi raporlarında belirtilen ICD (international classification of diseases) kodları ve tanılarına göre belirlendi. Hastaların medula sisteminde bulunan çeşitli hastalıklar nedeniyle çıkarılan tüm raporları tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, alkol ve sigara kullanımı, komorbid hastalıkları, hepatit B hastalığının süresi, kullandığı antiviral tedaviler, antiviral tedavinin süresi, beyaz küre (WBC), platelet, ast, alt, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, pt, INR, hbsag, antihbs, hbeag, antihbe, HBV DNA, AFP değerleri kaydedilmiştir. Bu değerler hastalığın başlangıç (bazal değeri) ve günümüzde en güncel olan değerleri olarak iki farklı grup olarak not edilmiştir. Hastaların eğer biyopsileri varsa not edilmiştir. Biyopsileri not edilirken fibrozis var-yok, siroz görünümü var ya da HCC görünümü var şeklinde ayrılarak not edilmiştir. Hastaların eğer mevcutsa üst gastrointestinal sistem endoskopileri (E/S) siroz hastalığı mevcudiyetini göstermesi açısından varis var ya da yok olarak kayıt edilmiştir. Görüntüleme olarak hastaların usg, dinamik MR, batın BT raporları not edilmiştir.

Toplanan tüm veriler ışığında tedaviye yanıt parametreleri ayrı ayrı not edilerek hastalarımız tedavi ile kontrol altında olanlar, siroz gelişenler, HCC gelişenler olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca tüm tedavi süresince daha önce interferon kullanan ya da başka antiviral tedavi alan hastalarımız not edilmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** Çalışmamızda verilerin analizini değerlendirmek için SPSS 22 (IBM) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) ve grafiklerin (histogram ve olasılık) oluşturulmasında yüzde, sayı, minimum, maksimum, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık

ölçütlerinden yararlanıldı. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (ortalama  $\pm$  standart sapma) kullanılırken, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değerleri ((ortanca (min-max)) kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymadığı saptanan iki değişkenin karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan bağımlı iki değişkenin karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 132'si (%65,3) erkek 70'i (%34,7) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 52(43-59) yıl, ortalama ağırlığı 75(68-82) kg, ortalama boyu 1,72(1,65-1,78) m. olarak tespit edilmiştir. Hastaların antiviral tedavi süreleri ortalama 8(5-10) yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların komorbid hastalıkları; DM'u olan, HT'u olan, DM ve HT birlikte olan, RA'i olan, KAH'ı olan ve malignitesi olanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplardaki hasta dağılımları şu şekilde bulunmuştur:

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan hastaların komorbidite durumları

<b>Komorbidite</b>	<b>n(%)</b>
DM	10(5)
HT	23(11,4)
DM ve HT birlikte	13(6,4)
RA	7(3,5)
KAH	8(4)
Malignite	7(3,5)
Sağlıklı	134(66,3)

Antiviral tedaviler ETV alan, TDF alan, ETV ve TDF birlikte alan, LAM alan şeklinde 4 grup olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan 67'si (%33,2) ETV, 126'sı(62,4) TDF, 2'si(%1) ETV ve TDF birlikte,7'si (%3,5) LAM kullanıyor olarak tespit edildi. Tedavi süresince 54 hastada antiviral ilaç değişimi yapılmıştır. Tedavi gören 5 hastanın da öncesinde interferon kullanımı mevcut olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 8.** Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç (n=202)	Tedavi kontrol altında (n=176)	Siroz (n=14)	Hcc (n=12)	p1	p2
WBC, $\times 10^3 \mu\text{L}$	6,34(5,34-7,52)	6,56(5,37-7,61)	5,06(3,+2-5,81)	8,15(5,1-11,6)	<b>0,002</b>	0,1
PLT $\times 10^3 \mu\text{L}$	223(177-265,5)	235(192,5-283,7)	101(54,5-164,7)	178(123-242,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,013</b>
AST U/L	24,5(20-34)	20(18-24)	23,5(21-36)	32(23-54)	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
ALT U/L	27(19-45,25)	19,5(15,25-26,75)	23(17,75-29)	31(21-43,5)	0,256	<b>0,008</b>
TOTAL BİL mg/dL	0,6(0,44-0,9)	0,52(0,38-0,74)	1,22(0,52-1,7)	1,19(0,73-2,48)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
DİREKT BİL mg/dL	0,22(0,18-0,3)	0,21(0,16-0,29)	0,45(0,27-0,66)	0,54(0,31-2,09)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ALB g/dL	4,4(4,1-4,6)	4,69(4,5-4,8)	4,4(2,91-4,54)	3(2,32-4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PT	11(11-11,12)	11,7(11,3-12,1)	13,7(12-15,27)	12,5(12-13,9)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
INR	1(0,8-1)	1(0,9-1,04)	1,16(1,04-1,3)	1,13(0,9-1,19)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>
AFP ng/mL	1,2(1-2)	1,9(1,5-2,7)	1,81(1,35-3,24)	112(3,99-674)	0,914	<b>&lt;0,001</b>

P1: tedavi kontrol altında olanlar-siroz gelişenler

P2: tedavi kontrol altında olanlar-hcc gelişenler

\*Veriler normal dağılımadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur.

Tedavi öncesi WBC ortanca değeri  $6,34 (5,34-7,52) \times 10^3 \mu\text{L}$  birim olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta WBC ortanca değeri  $6,56(5,37-7,61) \times 10^3 \mu\text{L}$ , siroz gelişen grupta ortanca değeri  $5,06(3,+2-5,81) \times 10^3 \mu\text{L}$ , HCC gelişen grupta ortanca değeri  $8,15(5,1-11,6) \times 10^3 \mu\text{L}$  olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ( $p= 0,002$ ). Ancak tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0,1$ ).

Tedavi öncesi PLT ortanca değeri 223 (177-265,5)  $\times 10^3$   $\mu$ L olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta PLT ortanca değeri 235 (192,5-283,7)  $\times 10^3$   $\mu$ L, siroz gelişen grupta ortanca değer 101 (54,5-164,7) $\times 10^3$   $\mu$ L, HCC gelişen grupta 178 (123-242,2)  $\times 10^3$   $\mu$ L olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki PLT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu (p= <0,001). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında PLT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu (p= 0,013).

Tedavi öncesi AST ortanca değeri 24,5 (20-34) U/L olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta AST ortanca değeri 20 (18-24) U/L, siroz gelişen grupta AST ortanca değeri 23,5 (21-36) U/L, HCC gelişen grupta AST ortanca değeri 32 (23-54) U/L olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu (p=0,006). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu (p=0,001).

Tedavi öncesi ALT ortanca değeri 27(19-45,25) U/L olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta ALT ortanca değeri 19,5 (15,25-26,75) U/L, siroz gelişen grupta ALT ortanca değeri 23(17,75-29) U/L, HCC gelişen grupta ALT ortanca değeri 31(21-43,5) U/L olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmadı (p= 0,256). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu (p= 0,008).

Tedavi öncesi total bilirubin ortanca değeri 0,6 (0,44-0,9) mg/dL olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta total bilirubin ortanca değeri 0,52 (0,38-0,74) mg/dL, siroz gelişen grupta total bilirubin ortanca değeri 1,22(0,52-1,7), HCC gelişen grupta total bilirubin ortanca değeri 1,19(0,73-2,48) mg/dL olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ).

Tedavi öncesi albümin ortanca değeri 4,4 (4,1-4,6) g/dL olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta albümin ortanca değeri 4,69 (4,5-4,8) g/dL, siroz gelişen grupta albümin ortanca değeri 4,4(2,91-4,54), HCC gelişen grupta albümin ortanca değeri 3(2,32-4) g/dL olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki albümin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında total albümin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ).

Tedavi öncesi PT ortanca değeri 11(11-11,12) olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta PT ortanca değeri 11,7 (11,3-12,1), siroz gelişen grupta albümin ortanca değeri 13,7(12-15,27), HCC gelişen grupta PT ortanca değeri 12,5(12-13,9) olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki PT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında PT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ( $p= 0,004$ ).

Tedavi öncesi INR ortanca değeri 1 (0,8-1) olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta INR ortanca değeri 1 (0,9-1,04), siroz gelişen grupta INR ortanca değeri 1,16(1,04-1,3), HCC gelişen grupta INR ortanca

değeri 1,13(0,9-1,19) olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki INR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında INR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ( $p= 0,005$ ).

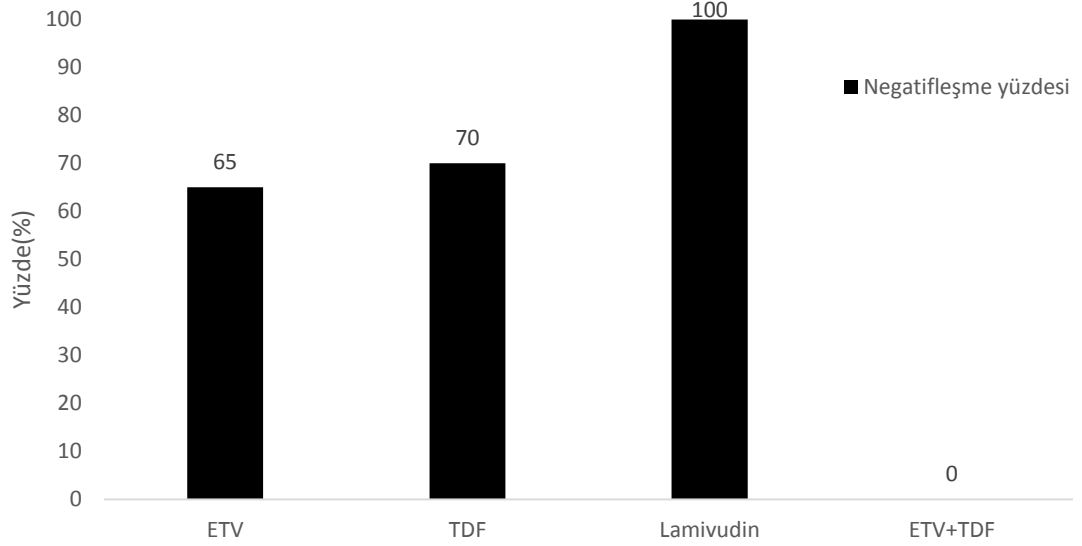
Tedavi öncesi AFP ortanca değeri 1,2 (1-2) ng/mL olarak bulundu. Antiviral tedavi sonrası tedavi ile hastalık kontrol altında olan grupta AFP ortanca değeri 1,9 (1,5-2,7) ng/mL, siroz gelişen grupta AFP ortanca değeri 1,16(1,04-1,3) ng/mL, HCC gelişen grupta AFP ortanca değeri 112(3,99-674) ng/mL olarak bulundu. Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla siroz gelişen hasta grubundaki AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunamadı ( $p=0,914$ ). Tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupla HCC gelişen grup arasında AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0,001$ ).

**Tablo 9.** HBeAg (+) ve HBeAg (-) olan hastaların antiviral tedavi dağılımları

	<b>HBeAg (+) (n=56)</b>	<b>HBeAg (-) (n=146)</b>
<b>ETV, n (%)</b>	17(30,4)	50(34,2)
<b>TDF, n (%)</b>	37(66,1)	89(61)
<b>LAM, n (%)</b>	1(1,8)	6(4,1)
<b>ETV+TDF, n (%)</b>	1(1,8)	1(0,7)

Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın 17'sine (%30,4) ETV tedavisi, 37'sine (%66,1) TDF tedavisi, 1'ine (%1,8) LAM, 1'ine (%1,8) de ETV ve TDF tedavisine birlikte başladığı tespit edilmiştir.

Tedavi başlangıcında HBeAg (-) olan 146 hastanın 50'sine (%34,2) ETV, 89'una (%61) TDF, 6'sına (%4,1) LAM, 1'ine (%0,7) de ETV ve TDF tedavisini birlikte başladığı tespit edilmiştir.



**Şekil 1.** Antiviral tedavi kullanımına göre HBeAg negatifleşme oranları

Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın antiviral tedavi sonrası 38'inde (%67,8) HBeAg'de negatifleşme tespit edildi. HBeAg negatifleşen hastaların ortalama yaşı 50 (40,75-57) yıl idi.

Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan hastaların tedavi sonundaki HBeAg değerleri taranarak HBeAg negatifleşme yüzdeleri tespit edilmiştir. ETV kullanan hastaların %65'inde HBeAg de negatifleşme görülmüştür. TDF kullanan hastaların %70'inde HBeAg de negatifleşme görülmüştür. ETV veya TDF kullanan hastaların HBeAg negatifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,566$ ). LAM kullanan hastaların tamamında HBeAg değerlerinde negatifleşme görülmüştür. ETV ve LAM kullanan hastaların HBeAg negatifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,683$ ). TDF ve lamuvidin kullanan hastaların HBeAg negatifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,566$ ).

HBeAg (+) hastaların ortalama başlangıç HBV DNA değerleri 5,8 (0,5-8,9)log<sub>10</sub> iken HBeAg (-)hastaların ortalama başlangıç HBV DNA değerleri 4,5 (0-8,9) log<sub>10</sub> olarak tespit edilmiştir. HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların başlangıç

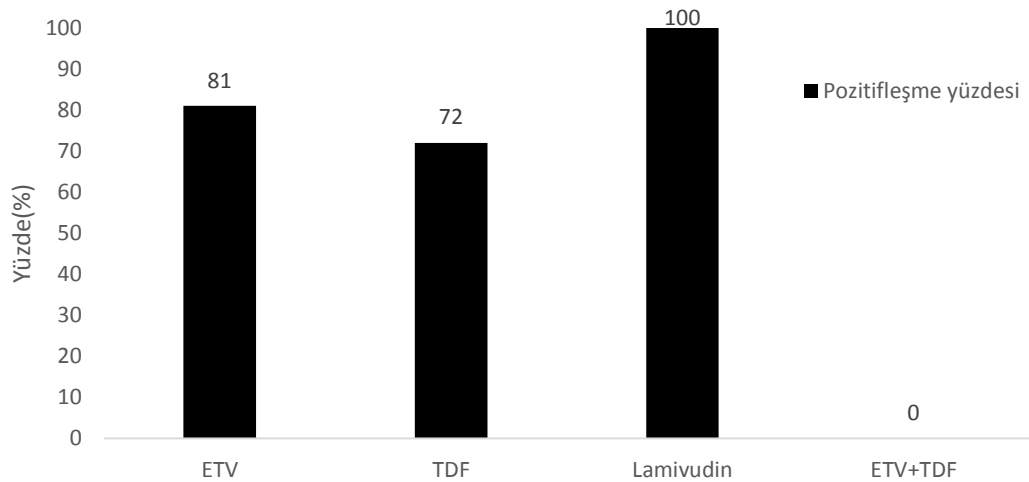
HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,004).

**Tablo 10.** Anti-HBe (+) ve Anti-HBe (-) olan hastaların antiviral tedavi dağılımları

	<b>Anti-HBe (+) (n=105)</b>	<b>Anti-HBe (-) (n=97)</b>
<b>ETV, n (%)</b>	35(33)	32(33)
<b>TDF, n (%)</b>	65(62)	61(63)
<b>LAM, n (%)</b>	5(5)	2(2)
<b>ETV+TDF, n (%)</b>	0	2(2)

Hastaların tedavi başlangıcındaki Anti-HBe (+) ve Anti-HBe (-) olarak not edilmiştir. Anti-HBesini (+) olan 105 hastanın 35'ine (%33) ETV, 65'ine (%62) TDF, 5'ine (%5) de LAM tedavisi başlandığı tespit edilmiştir.

Anti-HBe si (-) olan 97 hastanın 32'sine (%33) ETV, 61'ine (%63) TDF, 2'sine (%2) LAM, 2'sine (%2) de ETV ve TDF birlikte başlandığı tespit edilmiştir. Tedavi başlangıcında Anti-HBe'si (-) olan 97 hastanın antiviral tedavi sonrası 72'sinde (%74,2) Anti-HBe'de pozitifleşme tespit edildi. Anti-HBe'de pozitifleşme görülen hastaların ortanca yaşı 51 (40,25-58) yıl idi.



**şekil 2.** Antiviral tedavi kullanımına göre Anti-HBe pozitifleşme oranı

Başlangıçta Anti-HBe (-) olan hastaların tedavi sonrası Anti-HBe değerleri göz önüne alınarak serolojik yanıtın değerlendirilmesi amacıyla Anti-HBe değerindeki pozitifleşme oranları tespit edilmiştir. ETV kullanan hastaların %81'inde Anti-HBe pozitifleşmesi görülmüştür. TDF kullanan hastaların %72'sinde Anti-HBe pozitifleşmesi görülmüştür. ETV veya TDF kullanan hastaların Anti-HBe pozitifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,450). LAM kullanan hastaların tamamında Anti-HBe pozitifleşmesi görülmüştür. ETV ve LAM kullanan hastaların Anti-HBe pozitifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=1,00). TDF ve lamuvidin kullanan hastaların Anti-HBe pozitifleşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=1,00).

Başlangıçta HBeAg (+) 56 hastanın takiplerde 38'inde HBeAg'de negatifleşme izlenmiştir. Bu hastalardan Anti-HBe'de pozitifleşme gösteren hasta sayısı 26'dır. Yani serokonversiyon gerçekleşme oranı % 46,4 olarak saptanmıştır.

**Tablo 11.** Kullanılan ilaçlara göre HBsAg negatifleşme yüzdeleri

	ETV (n=67)	TDF (n=126)	LAM (n=7)	ETV+TDF (n=2)
HBsAg negatifleşme, n (%)	4 (6)	4 (3)	1 (14)	0 (0)

Tedavi başlangıcında 202 hastanın tamamında HBsAg pozitif olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresinde hastaların 9'unda (%4,4) HBsAg'de negatifleşme izlenmiştir. ETV kullanan 67 hastanın 4'ünde(%6) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. TDF kullanan 126 hastanın 4'ünde (%3) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. LAM kullanan 7 hastanın 1'inde (%14) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. ETV ve TDF birlikte kullanan 2 hastanın hiç birinde HBsAg negatifleşmesi görülmemiştir.

Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın 5'inde (%8,9) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. Tedavi başlangıcında HBeAg (-) olan 146 hastadan 4'ünde (%2,7) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür.

Ayrıca HBsAg negatifleşen 9 hastanın tedavi öncesi ortalama HBV DNA değeri 5,53 (3,6 – 7,58 ) log<sub>10</sub> IU/ml, tedavi öncesi ortalama ALT değeri 36 (17-341) olarak saptanmıştır.

HBsAg negatifleşen 9 hastadan 4'ünün (%44,4) HBeAg'si negatifken 5'inin (%55,6) HBeAg'si pozitif olarak saptanmıştır.

**Tablo 12.** Kullanılan ilaçlara göre Anti HBs oluşma yüzdeleri

	ETV (n=67)	TDF (n=126)	LAM (n=7)	ETV+TDF (n=2)
Anti HBs oluşma, n (%)	2 (3)	5 (4)	2 (29)	0 (0)

Tedavi başlangıcında 202 hastanın tamamında Anti HBs negatif olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresinde 9 (%4,4) hastada anti HBs oluşumu izlenmiştir. ETV kullanan 67 hastanın 2'sinde (%3) Anti HBs oluşmuştur. TDF kullanan 126 hastanın 5'inde (%4) Anti HBs oluştuğu görülmüştür. LAM kullanan 7 hastanın 2'sinde (%29) Anti HBs oluştuğu görülmüştür. ETV ve TDF birlikte kullanan 2 hastanın hiç birinde Anti HBs oluşmamıştır.

**Tablo 13.** HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların başlangıç HBV-DNA düzeylerinin karşılaştırılması

	HBeAg (-) (n=146)	HBeAg (+) (n=56)	p
Başlangıç HBV-DNA, log <sub>10</sub> IU/ml	4,5 (4-6,3)	6 (4,3-7,3)	<b>0,004</b>

\*Veriler normal dağılmadığı için ortalama (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur.

Tedavi başlangıcında HBeAg (-) olan 146 hastanın ortalama HBV-DNA değeri 4,5 (4-6,3) log<sub>10</sub> IU/ml olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında HBeAg'si (+) olan 56 hastanın ortalama HBV-DNA değeri 6( 4,3-7,3) log<sub>10</sub> IU/ml olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan ile HBeAg (-) olan hastaların

başlangıç HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunmuştur (p=0,004).

**Tablo 14.** Antiviral tedavi alımına göre başlangıç ve tedavi sonrası HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Başlangıç HBV- log10 IU/ml</b>	<b>Tedavi sonrası HBV- log10 IU/ml</b>	<b>p</b>
<b>ETV (n=67)</b>	6 (4-7,3)	0(0-0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TDF (n=126)</b>	5 (4-6,1)	0(0-0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ETV ve TDF (n=2)</b>	6,2 (4-6,3)	3,1 (0-3,3)	0,180
<b>LAM (n=7)</b>	7,1 (0-7,2)	0(0-0)	<b>&lt;0,001</b>

\*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur.

ETV tedavisi başlanan 67 hastanın başlangıç HBV-DNA ortanca değeri 6 (4-7,3) log10 IU/ml olarak bulunmuştur. TDF tedavisi başlanan 126 hastanın başlangıç HBV-DNA ortanca değeri 5 (4-6,1) log10 IU/ml olarak bulunmuştur. ETV ve TDF tedavisi birlikte başlanan 2 hastanın başlangıç HBV-DNA ortanca değeri 6,2 (4-6,3) log10 IU/ml olarak bulunmuştur. LAM tedavisi başlanan 7 hastanın başlangıç HBV-DNA ortanca değeri 7,1 (0-7,2) log10 IU/ml olarak bulunmuştur.

ETV tedavisi alan hastaların tedavi sonrası HBV-DNA ortanca değeri 0(0-0) log10 IU/ml olarak tespit edilmiştir. TDF tedavisi alan hastaların tedavi sonrası HBV-DNA ortanca değeri 0(0-0) log10 IU/ml olarak tespit edilmiştir. ETV ve TDF tedavisini birlikte alan hastaların tedavi sonrası HBV-DNA ortanca değeri 3,1 (0-3,3) log10 IU/ml olarak tespit edilmiştir. LAM tedavisi alan hastaların tedavi sonrası HBV-DNA ortanca değeri 0(0-0) log10 IU/ml olarak tespit edilmiştir.

ETV tedavisi alan hastaların başlangıç HBV-DNA ve tedavi sonrası HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulunmuştur ( p<0,001).

TDF tedavisi alan hastaların başlangıç HBV-DNA ve tedavi sonrası HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

ETV ve TDF tedavisini birlikte alan hastaların başlangıç HBV-DNA ve tedavi sonrası HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulunamamıştır ( $p=0,180$ ).

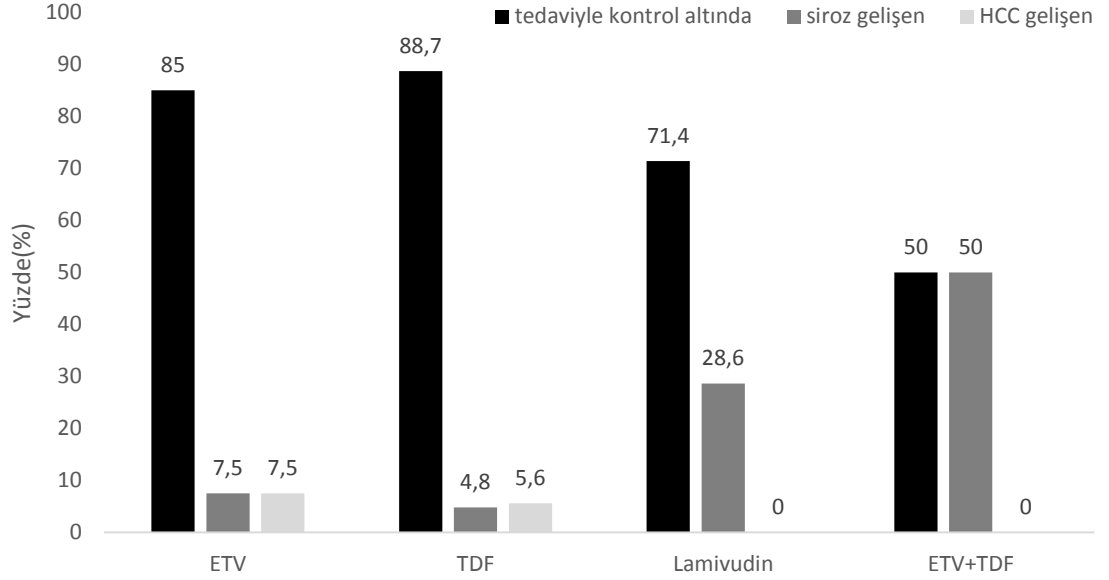
LAM tedavisi alan hastaların başlangıç HBV-DNA ve tedavi sonrası HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

#### **ALT normalizasyonu:**

Çalışmamızda ALT normal değeri 40 U/L altı olarak kabul edildi ve normalizasyonu da 40 U/L'nin altına düşmesi olarak değerlendirildi.

Tedavi başlangıcında ALT değeri 40 u/L ve üzeri olan hasta sayısı 64 (%31,4) olarak tespit edildi. Bu hastalardan 20'sine (%31) ETV, 40'ına (%62) TDF ve 4'üne (%7) LAM tedavisi başlanmıştır. Antiviral tedavi sonrası bu 64 hastadan ALT normalizasyonu görülen hasta sayısı 54 (%84,3) olarak tespit edildi. Bu 54 hastanın 17'si (%31,5) ETV, 34'ü (%63) TDF, 3'ünün (%4,5) LAM kullandığı tespit edildi.

ETV ve TDF kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,638$ ). TDF ve lamuvidin kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,513$ ). ETV ve LAM kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,544$ ).



**Şekil 3.** Antiviral tedavi sonucunda hastalarda görülen klinik durumların dağılımı

Hastalar kullandığı antiviral tedaviye göre takiplerinde tedavi ile kontrol altında olanlar, siroz gelişenler, HCC gelişenler olarak gruplara ayrılmıştır.

ETV kullanan 67 hastanın 57'sinde (%85) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 5'inde (%7,5) siroz gelişirken, 5'inde (%7,5) de HCC geliştiği tespit edilmiştir.

TDF kullanan 126 hastanın 113'ünde (%88,7) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 6'sında (%4,8) siroz gelişirken, 7'sinde (%5,6) de HCC geliştiği tespit edilmiştir.

LAM kullanan 7 hastanın 5'inde (%71,4) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 2'sinde (%28,6) siroz gelişirken, hastaların hiçbirinde HCC tespit edilmemiştir.

ETV ve TDF birlikte kullanan 2 hastanın 1'inde (%50) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 1'inde (%50) siroz gelişirken, hastaların hiçbirinde HCC tespit edilmemiştir.

ETV ve TDF kullanımı ile hastaların siroz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,519$ ). ETV ve LAM kullanımı ile hastaların siroz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

gözlenmemiştir (p=0,129). TDF ve LAM kullanımı ile hastaların siroz gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,057). ETV ve TDF kullanımı ile hastaların HCC gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,755). ETV ve LAM kullanımı ile hastaların HCC gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,6). TDF ve lamuvidin kullanımı ile hastaların HCC gelişme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,679). ETV ve TDF kullanımı ile hastaların Hepatit B hastalıklarının kontrol altında olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,359). ETV ve LAM kullanımı ile hastaların Hepatit B hastalıklarının kontrol altında olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,317). TDF ve LAM kullanımı ile hastaların Hepatit B hastalıklarının kontrol altında olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,179).

Takiplerinde antiviral tedavi altında 14 hastada siroz geliştiği görülmüştür. Siroz gelişen hastaların ortanca yaşı 56 (46,5-65,75) yıl idi. Siroz gelişen toplam 14 hastanın 11'i erkek, 3'ü kadın olarak tespit edildi. Siroz gelişen hastalar ek hastalıkları açısından bakıldığında 7'sinde altta herhangi bir ek hastalık bulunmazken, 3 hastada HT, 4 hastada DM ve HT birlikte mevcuttu. Siroz gelişen hastalardan antiviral tedavi sonrası HBV DNA 10 IU/ML altında olan 11 (%78,5) hasta varken 10 IU/ML üzeri HBV DNA olan hasta sayısı 3 (%21,5) olarak bulunmuştur. Siroz gelişen hastaların 12'sinin (%85,7) başlangıçta HBeAg'si negatif iken, 2 (%14,3) hastanın başlangıçta HBeAg'si pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca siroz gelişen hastaların hepsinin son HBeAg'leri negatifken, 13'ünün anti HBe'si (+) olarak izlenmiştir. Siroz gelişen hastaların hiçbirinde HBsAg'de negatifleşme görülmezken hiçbirinde anti HBs oluşmamıştır. Siroz gelişen hastaların başlangıç HBV DNA ortanca değeri 6 (2-8,4) log<sub>10</sub> IU/ml iken son HBV DNA ortanca değeri 0 (0-4,3) log<sub>10</sub> IU/ml olarak izlenmiştir.

Takiplerinde antiviral tedavi altında HCC gelişen 12 hasta görülmüştür. HCC gelişen hastaların ortanca yaşı 56 (48-61) yıl idi. HCC gelişen toplam 12 hastanın 10'u erkek, 2'si kadın olarak tespit edildi. HCC gelişen hastaların ek hastalıkları açısından bakıldığında 9'unda herhangi bir ek hastalık bulunmazken, 1 hastada DM, 1 hastada HT, 1 hastada da DM ve HT birlikte mevcuttu. HCC gelişen hastalardan antiviral tedavi sonrası HBV DNA 10 IU/ML altında olan 5 (%41,6) hasta varken 10 IU/ML üzeri HBV DNA olan hasta sayısı 7 (%58,4) olarak bulunmuştur. HCC gelişen hastaların 7'sinin (%58,3) başlangıçta HBeAg'si negatif iken, 5 (%41,7) hastanın başlangıçta HBeAg'si pozitif olarak bulunmuştur.

Ayrıca HCC gelişen hastaların 11'inin son HBeAg'leri negatifken, 1'inde HBeAg (+) olarak izlenmiştir. HCC gelişen 12 hastanın 10'unda anti HBe (+) iken 2'sinde anti HBe oluşumu izlenmemiştir. HCC gelişen hastaların hiçbirinde HBsAg'de negatifleşme görülmezken hiçbirinde anti HBs oluşmamıştır. HCC gelişen hastaların başlangıç HBV DNA ortanca değeri 6 (4 -9) log<sub>10</sub> IU/ml iken son HBV DNA ortanca değeri 1,3 (0-4,3) log<sub>10</sub> IU/ml olarak izlenmiştir.

**Tablo 15.** Tedavi ile kontrol altında olan KHB hastaları ile komplikasyon gelişen hastaların başlangıç biyokimyasal ortanca değerleri karşılaştırılması

	Tedavi ile kontrol altındaki hastalar	Siroz/HCC gelişen hastalar	P
<b>Başlangıç ALT U/L</b>	27 (4-1270)	28(11-184)	0,72
<b>Başlangıç Total Bilirubin mg/dL</b>	0,6 (0,2-3,6)	0,9 (0,2-20,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Başlangıç Albümin g/dL</b>	4,4 (3,1-5,5)	4 (2,9-5)	0,001
<b>Başlangıç AFP ng/mL</b>	1,2 (0,4-19)	2 (0,6-10)	0,043

Komplikasyon (siroz/HCC) gelişen hastalarla, tedavi ile KHB kontrol altında olan hastaların başlangıç HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,9).

Komplikasyon (siroz/HCC) gelişen hastalarla, tedavi ile KHB kontrol altında olan hastaların başlangıç ALT değerleri karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,72$ ).

Komplikasyon (siroz/HCC) gelişen hastalarla, tedavi ile KHB kontrol altında olan hastaların başlangıç total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p=0,00$ ).

Komplikasyon (siroz/HCC) gelişen hastalarla, tedavi ile KHB kontrol altında olan hastaların başlangıç albümin değerleri karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p=0,001$ ).

Komplikasyon (siroz/HCC) gelişen hastalarla, tedavi ile KHB kontrol altında olan hastaların başlangıç AFP değerleri karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p=0,043$ ).

### **AFP DEĞERLERİ:**

Antiviral tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupta AFP ortanca değeri 1,89 (1,48-2,7) ng/ml iken, takipleri sırasında siroz gelişen hastalarda AFP ortanca değeri 1,81 (1,38-3,24) ng/ml, takipleri sırasında HCC gelişen hastalarda AFP ortanca değeri 112 (3,9-674) ng/ml olarak bulunmuştur. Antiviral tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grup ile takipleri sırasında siroz gelişen hastaların AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,914$ ). Antiviral tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grup ile takipleri sırasında HCC gelişen hastaların AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Takipleri sırasında siroz gelişen hastalar ile takipleri sırasında HCC gelişen hastaların AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

**Tablo 16.** Antiviral tedavi sonrası gelişen klinik durumların antiviral tedavi sürelerine göre dağılımı

Klinik durumlar	Tedavi süreleri, yıl
Tedaviyle kontrol altında	8(5-10)
Siroz gelişen	5,5(5-12,25)
HCC gelişen	5,5(4-10,75)

\*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (25-75. çeyreklikler) şeklinde sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların antiviral tedavi sonucunda ortaya çıkan klinik gruplarının (siroz/HCC/tedavi ile kontrol altında) antiviral tedavi alım süreleri açısından karşılaştırıldığında tedaviyle kontrol altında olan hasta grubunun ortanca tedavi süresi 8(5-10) yıl, siroz gelişen hastaların ortanca tedavi süresi 5,5 (5-12,25) yıl, HCC gelişen hasta grubunun ortanca tedavi süresi 5,5 (4-10,75) yıl olarak bulunmuştur.

**Tablo 17.** Antiviral tedavi kullanım süresine göre gelişen klinik durumların karşılaştırılması

Tedavi süresi	Tedaviyle kontrol altında, n (%)	Siroz gelişen, n (%)	HCC gelişen, n (%)	p
5 yıl ve altı (n=59)	46(78)	7(12)	6(10)	<b>0,019</b>
5 yıl üstü (n=143)	130(91)	7(5)	6(4)	
10 yıl ve altı(n=159)	141(88)	9(6)	9(6)	0,207
10 yıl üstünde(n=43)	35(81)	5(12)	3(7)	

Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %12'sinde siroz gelişirken 5 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz gelişti. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %10'unda HCC gelişirken, 5 yıl üstü antiviral tedavi alan hastaların %4'ünde HCC gelişti. Çalışmaya alınan hastalardan 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 5 yıl üzeri antiviral tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,019).

Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanların % 9'unda siroz gelişirken 10 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz gelişti.

Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanların % 9'unda HCC gelişirken, 10 yıl üstü antiviral tedavi alan hastaların % 3'ünde HCC gelişti. Çalışmaya alınan hastalardan 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 10 yıl üzeri antiviral tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,207$ ).

Çalışmaya alınan hastaların 118'inin E/S'sine ulaşılamadı. Hastaların 84'ünün E/S'sine ulaşıldı. Bunların içinden 16 hastanın E/S'sinde varis görünümü mevcuttu. Geri kalan 68 hastada varis görünümüne rastlanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların 6'sında biyopsiye ulaşılamadı. Hastaların 196'sının biyopsisine ulaşıldı. Bunların 172 sinde fibrozise rastlanmazken 13 ünde fibrozis mevcuttu. 11 hastanın karaciğerde rastlanan kitleden alınan biyopsisinde HCC tespit edilmiştir.

Tüm hastaların USG'sine ulaşıldı. Hastaların 173 ünün USG'si normalken 17 hastanın USG'sinde sirotik görünüm mevcutken 12 hastada kitle görünümü mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların 120'sinin Dinamik MR'ına ulaşılamadı. Geri kalan hastaların 10'unda sirotik görünüm mevcutken 12 hastada kitle görünümü mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların 149'unun BT görüntülerine ulaşılamadı. Ulaşılan BT görüntüsü olan hastaların 8'inde sirotik görünüm mevcutken 10 hastada kitle görünümü mevcuttu.

## 5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, dünya çapında 2 milyar insanın enfekte olduğu ve 350 milyon kişinin KHB enfeksiyonundan muzdarip olduğu ciddi bir küresel sağlık sorunudur. Dünya çapında 10. sırada gelen ölüm nedeni olarak HBV enfeksiyonları ve komplikasyonları (kronik hepatit, siroz ve HCC) görülmektedir. HBV enfeksiyon ve komplikasyonlarından dolayı yılda 500.000 ila 1.2 milyon ölüm meydana gelmektedir. Enfekte hastaların yaklaşık %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC gelişmektedir [127].

KHB enfeksiyonunun, endemisitesi yüksek bölgeler başta olmak üzere tüm dünyayı etkileyen bu morbiditesi ve mortalitesini kontrol etmek için en önemli adım HBV aşısı olmuştur. Enfekte hastaların antiviral tedavisi ise hem hastalığı kontrol altına almış, hem komplikasyon gelişme oranlarını düşürmüş hem de virüsün bulaşma hızını azaltmıştır. Antiviral tedavi, KHB enfeksiyonundan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltmanın tek yoludur [128].

HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ideal tedavi amacı HBsAg'nin kaybı ve/veya Anti-HBs oluşumudur. Ancak HBsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabilir, bu nedenle antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. Ayrıca HBsAg kaybı 50 yaşından sonra gelişirse HCC gelişme riskinde azalma olmadığı görülmektedir [129]. Yuen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 298 HBsAg seroklirensi olan hasta alınmış ve bu hastaların 285'inde (%95.6) spontan HBsAg seroklirensi sağlandığı saptanmıştır. 298 hastanın 154'ünde (%51.7) HBsAg seroklirensinden sonra son takip zamanına kadar saptanabilir anti-HBs pozitifliği

saptanmıştır. Saptanabilir anti-HBs'leri olan ve olmayan hastaların kümülatif HCC gelişme riskleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir . 7 hastada (tümü erkek) ortalama 69.3 yaşında HCC geliştiği gözlenmiştir. 7 hastanın hepsinde 50 yaşından sonra HBsAg seroklirensi (4'ünde saptanabilir anti-HBs vardı) olduğu gösterilmiştir. Bu 7 hastanın 6'sında HBsAg seroklirensi sırasında veya öncesinde ultrason bulguları ile sirozun (nodüler yüzeyle küçük boyutlu karaciğer) varlığı tespit edilmişti. 5 hastada HCC gelişimi sırasında ölçülebilir düzeyde serum HBV DNA seviyeleri vardı. Hastaların %86,6'sının, son derece hassas bir test (alt saptama sınırı, 1.1 IU/mL) kullanılarak HBsAg seroklirensinden sonraki 6-12 ay içinde alınan saptanamayan serum HBV DNA'sına sahip olduğunu göstermiştir. Saptanabilir serum HBV DNA'sı olan hastalar için, seviyeler düşük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 50 yaşında HBsAg seroklirensi olan hastaların, 50 yaşından önce HBsAg seroklirensi olan hastalara kıyasla HCC gelişimi açısından daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır [129]. HBsAg kaybının zor bir hedef olduğu destekleyen başka bir çalışmada Koksall ve arkadaşları tarafından daha önce tedavi edilmemiş 1380 KHB hastası ve 1233 NA ile tedavi edilmiş KHB hastasının verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiğinde daha önce tedavi görmemiş hastalarda spontan HBsAg kaybı sadece 4 (%0.3) hastada meydana gelmiştir. Bu hastaların 3'ünde anti-HBs serokonversiyonu meydana gelmiş ve bir hastada HBsAg ve anti-HBs seronegatif olarak izlenmiştir. NA tedavisi alan 1233 hastanın 7 hastada HBsAg kaybı olurken, HBsAg kaybı iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Kullanılan antivirallerin potansi düşük olarak değerlendirilmiştir [130]. Kim ve arkadaşlarının başlangıçta LAM veya ETV ile tedavi edilen 5409 KHB hastası ile yaptığı çalışmada 6 yıllık (33-567 hastayılı) medyan takip süresi boyunca, toplam 110 (%2) hastada HBsAg seroklirensi elde edilmiştir (%0.33 yıllık seroklirens oranı). HBsAg seroklirensi sağlanan grupta başlangıçta HBeAg (+)'liği daha az, serum HBV DNA düzeyi daha düşük, ALT düzeyi daha yüksek olarak saptanmıştır. ALT seviyesi ULN'nin >5 katı anlamlı olarak daha yüksek HBsAg seroklirensi olasılığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. HBsAg seroklirensi gerçekleşen grupta başlangıç HBeAg (+)'liği olan 55 hastanın tümü HBeAg kaybı yaşadı ve 38'i (%69.1) HBsAg seroklirensinden önce tedavi

sırasında anti-HBe serokonversiyonu sağlamıştır. HBsAg seroklirens grubunda, HBsAg seroklirensi olmayan gruba kıyasla daha fazla hasta LAM ile tedavi edilmiştir (%97.3'e karşı %62.3;  $p < 0.01$ ). Başlangıçta sirozu olan bir hastada HBsAg seroklirensinden 6 ay sonra HCC geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada NA ile tedaviden sonra HBsAg seroklirensi sağlanan KHB hastalarının minimal ölüm, karaciğer transplantasyonu veya HCC riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir [131]. Bizim çalışmamızda da tedavi başlangıcında 202 hastanın tamamında HBsAg pozitif olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresinde hastaların 9'unda (%4,4) HBsAg'de negatifleşme izlenmiştir. Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın 5'inde (%8,9) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. Tedavi başlangıcında HBeAg (-) olan 146 hastadan 4'ünde (%2,7) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. HBsAg negatifleşen 9 hastadan tedavi sonunda 4'ünün (%44,4) HBeAg'si negatifken 5'inin (%55,6) HBeAg'si pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi başlangıcında 202 hastanın tamamında Anti HBs negatif olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresinde 9 (%4,4) hastada anti HBs oluşumu izlenmiştir. ETV kullanan 67 hastanın 2 'sinde (%3) Anti HBs oluşmuştur. TDF kullanan 126 hastanın 5'inde (%4) Anti HBs oluştuğu görülmüştür. LAM kullanan 7 hastanın 2'sinde (%29) Anti HBs oluştuğu görülmüştür. ETV ve TDF birlikte kullanan 2 hastanın hiç birinde Anti HBs oluşmamıştır.

Çalışmamızda siroz ve HCC gelişen hastaların hiçbirinde HBsAg'de negatifleşme görülmezken hiçbirinde anti HBs oluşmamıştır.

Tedavi ile HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu ve bunun devamlılığını sağlamak amaçlanır. HBeAg (-) hastalarda ve HBeAg (+) olup HBeAg serokonversiyonu sağlanamamış hastalarda tedavi ile HBV DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığının sağlanması da amaçlar arasındadır. Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 519 KHB'li ETV veya LAM tedavisi alan hastalar 48.haftada değerlendirilip konsolide yanıtı olanlarda tedavi kesilmiştir. Parsiyel yanıtı olan hastalarda ise tedavi 96 haftaya tamamlanmıştır. 2 yıllık kohorta dahil olan HBeAg(+) hastalar arasında, ETV alıcılarının %8'inde (15/186) ve LAM ile tedavi edilen hastaların %17'sinde (23/135) 1.yıl sonunda HBeAg negatifleşmesi

gerçekleşmiştir. Başlangıçta HBeAg (+) olan ve 96 hafta boyunca tedavi alan hastalar için HBeAg negatifleşmesinin kümülatif oranı %27 (entekavir: n = 61/225; lamivudin: n = 59/221) olarak bulunmuştur. 96 hafta boyunca tedavi alan hastalardan HBeAg serokonversiyon oranları ETV ile tedavi edilenlerde %21 (48/225) ve LAM ile tedavi edilenlerde %23 (51/221) olarak bulunmuştur [132]. Idilman ve arkadaşlarının daha önce tedavi görmemiş 355 KHB'li hastada yaptığı çalışmada 83 hasta ETV ile tedavi edilirken, 172 hasta TDF ile tedavi edilmiştir. Hastaların %29,6'sı başlangıçta HBeAg (+) olarak kayıt edilmiştir. HBeAg (+) hastaların %29,5'inde HBeAg kaybı sağlanmış Antiviral ajanın tipinin, HBeAg kaybının kümülatif olasılığını etkilemediği görülmüştür [133]. Woo ve arkadaşlarının HBeAg (+) veya HBeAg (-) daha önce tedavi görmemiş KHB hastalarında LAM, pegile interferon, ADV, ETV, TBV ve TDF'nin monoterapi ya da kombinasyon şeklinde kullanılması ile yaptığı çalışmada ; HBeAg (+) tedavi görmemiş hastalarda, 1 yılın sonunda ETV ve TDF, HBeAg (-) tedavi görmemiş hastalarda TDF en etkili antiviral ilaç olarak bulunmuştur. HBeAg (+) hastalarda 48 hafta sonunda; HBeAg serokonversiyonu olasılığı; TDF ile %20, ETV ile %19 olarak bulunmuştur [134]. Batirel ve arkadaşlarının daha önce tedavi almamış, yüksek viral yükü olan, şuanda TDF veya ETV alan 195 hastanın kayıt altına alındığı retrospektif çalışmasında HBeAg (+) hastalarda HBeAg negatifleşmesi (TDF'de %24 ve ETV'de %44) ve serokonversiyon oranları (TDF'de %24 ve ETV'de %39) ETV grubunda relatif yükseklik olmasına rağmen iki grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiş olarak bulunmuştur [135].

Bizim çalışmamızda ise ; tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın antiviral tedavi sonrası 38'inde (%67,8) HBeAg'de negatifleşme tespit edilmiştir. ETV kullanan hastaların %65'inde, TDF kullananların %70'inde, LAM kullananların ise tamamında HBeAg de negatifleşme görülmüştür. Antiviraller arasında HBeAg negatifleşme oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Tedavi başlangıcında Anti-HBe'si (-) olan 97 hastanın antiviral tedavi sonrası 72'sinde (%74,2) Anti-HBe'de pozitifleşme tespit edilmiştir. ETV kullanan hastaların %81'inde, TDF kullananların %72'sinde, LAM kullananların tamamında Anti-HBe pozitifleşmesi

görülmüştür. Antivirallerin Anti-HBe pozitifleşmesi üzerine etkileri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Başlangıçta HBeAg (+) 56 hastanın takiplerde 38'inde HBeAg'de negatifleşme izlenmiştir. Bu hastalardan Anti-HBe'de pozitifleşme gösteren hasta sayısı 26'dır. Yani serokonversiyon gerçekleşme oranı %46,4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre HBeAg'de negatifleşme ve serokonversiyon oranları daha yüksek bulunmuş ancak oral antiviraller arasında etkinlik açısından farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

HBeAg serokonversiyonu sonrasında hastaların çoğunda hastalık durağan görünse de, hastalık ilerleyebilir ve çoğu hastalık ilişkili ölüm bu hastalarda görülür. 3233 KHB'li hastanın tedavisiz takibinin yapıldığı bir çalışmada takiplerde 512 (%40,2) hastada HBeAg serokonversiyonu izlenmiştir. İzlemede komplikasyon gelişen hastaların %73,5'inde anti-HBe pozitifliği izlenmiştir. HBeAg (+) hastalar ve anti-HBe (+) hastalar arasında komplikasyon gelişimi açısından kümülatif risk açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür [136].

Bizim çalışmamıza göre de siroz gelişen hastaların 12'sinin (%85,7) başlangıçta HBeAg'si negatif iken, 2 (%14,3) hastanın başlangıçta HBeAg'si pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca siroz gelişen hastaların hepsinin son HBeAg'leri negatifken, 13'ünün anti HBe'si (+) olarak izlenmiştir. HCC gelişen hastaların 7'sinin (%58,3) başlangıçta HBeAg'si negatif iken, 5 (%41,7) hastanın başlangıçta HBeAg'si pozitif olarak bulunmuştur. HCC gelişen hastaların 11'inin son HBeAg'leri negatifken, 1'inde HBeAg (+) olarak izlenmiştir. HCC gelişen 12 hastanın 10'unda anti HBe (+) iken 2'sinde anti HBe oluşumu izlenmemiştir.

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki devam eden HBV DNA yüksekliği karaciğer hastalığının ilerlemesinde, yüksek bir risk faktörüdür [137]. HBV DNA'nın >2000 IU/ml (10.000 kopya/ml) olması, siroz komplikasyonları ve HCC gelişimi açısından güçlü bir prediktif faktördür [138]. Bu bilgiler ışığında KHB tedavisinde güncel amaç, HBV DNA supresyonunun etkin biçimde sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'e bağlı siroz ve HCC gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca viral yükün etkin supresyonu ile kullanılan

antiviral ilaca karşı direnç gelişme olasılığı düşmekte ve son dönem KC hastalığına bağlı olarak yapılan KC nakil sayısı da dramatik olarak gerilemektedir [139]. Ming-Whei Yu ve arkadaşlarının daha önce HCC tanısı almamış 4841 HBV taşıyıcısı erkek hastada yaptığı prospektif çalışmada takiplerde 189 vakaya HCC tanısı konmuştur.

Başlangıçta plazma HBV DNA seviyesinin  $\leq 3,61 \log 10$  kopya/mL olduğu vakalarla, plazma HBV DNA seviyeleri  $\geq 4,23 \log 10$  kopya/mL olan vakalar karşılaştırıldığında HCC riskinde artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, artan plazma HBV DNA seviyeleri ile HCC riskinin arttığını gözlenmiştir [140]. Wang ve arkadaşlarının 60'ı TDF ile tedavi görmüş 146'sı tedavi görmemiş 206 KHB'li hastada yaptığı çalışmada zaman içinde HBV DNA'daki değişikliklerin TDF ile tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında önemli ölçüde farklı olduğunu, beklendiği gibi TDF ile tedavi edilen grupta zamanla daha hızlı bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur. TDF ile tedavi edilen hastaların %81,3'ü 1 yılda, %88,1'i 2 yılda ve %94,1'i 3 yılda HBV DNA  $< 20$  IU/ml 'ye düşerken, takip sonunda hepsinde HBV DNA  $< 2 \log_{10}$  IU/ml'ydi. Buna karşılık, tedavi edilmeyen hastaların yalnızca ~%25'inde 1 ila 3 yılda HBV DNA  $< 20$  IU/ml olarak tespit edilmiştir [141]. Kayaaslan ve arkadaşlarının 166 ETV ile 86 TDF ile tedavi edilen 252 hastada ETV tedavisinin 3. 6. ve 12. aylarında serum HBV DNA seviyesinde önemli ölçüde daha büyük bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin 12. ayından sonra ETV ve TDF grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir [142]. Güzelbulut ve arkadaşlarının ETV alan 24 hasta ve TDF tedavisi alan 20, tedavi naif KHB'li hastada yaptığı çalışmada 48 haftalık tedavi sonrasında virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak HBV DNA'da ETV grubunda  $6.93 \pm 1.54$  logkopya/ml, TNF grubunda  $6.89 \pm 1.22$  logkopya/ml düşme saptanmıştır. Saptanamaz HBV DNA'ya ulaşma, ETV grubunda %87.5, TDF grubunda %95 olarak saptanmıştır [143]. Bizim çalışmamızda ise oral antiviral tedavilerin KHB'li hastalarda tedavi öncesi HBV DNA seviyesi ile tedavi sonundaki HBV DNA seviyeleri arasında ciddi bir düşüş tespit edilmiştir. ETV, TDF, LAM kullanan

hastaların HBV DNA'daki azalma seviyeleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tedavi endikasyonu ve sonlanımı açısından kritik olan diğer bir önemli nokta ise ALT değerleri normalin bir veya iki katı üst sınırında olan hastaların, ALT değeri normalin üst sınırına yakın veya yarısının altında seyreden hastalara kıyasla daha yüksek sirotik komplikasyonlar ve HCC gelişme riski altında olduğu görülmektedir [129]. WonPark ve arkadaşlarının ETV (n = 200) veya TDF (n = 145) ile tedavi edilen 345 KHB hastasında yaptığı çalışmada başlangıçta yüksek serum ALT seviyeleri gösteren 184 hastanın 150'sinde (%81,5) ALT normalizasyonu gerçekleşmiştir [144]. Dachuan Cai ve arkadaşlarının daha önce NA almamış HBeAg (+) KHB'li hastalarda TDF ve ETV'nin uzun süreli etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yaptığı çalışmada toplam 144 haftalık takip sırasında, TDF ve ETV grubunda ALT normalizasyonu insidansı sırasıyla %86.30 ve %87.77 olarak bulunmuştur. Ve grupların takip edilen her gözlem noktasında, TDF ve ETV grubunda ALT normalizasyonunun insidansı neredeyse hiçbir anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir [145]. Min Yu ve arkadaşlarının TDF veya ETV ile tedavi edilen KHB'li hastalarda yaptığı çalışmada başlangıçta TDF grubunda anormal ALT'si olan 39 hasta ve ETV grubunda 43 hasta alınmış, 12 ayda, 31 (%79,5) hasta TDF grubunda ve 39 (%90,1) hasta ETV grubunda ALT normalizasyonuna ulaşmıştır. TDF ve ETV grupları arasında ALT düzeyindeki değişikliklerde fark olmadığı bulunmuştur [146]. Bizim çalışmamızda ise; tedavi başlangıcında ALT değeri 40 u/L ve üzeri olan hasta sayısı 64 (%31,4) olarak tespit edilmiştir. Antiviral tedavi sonrası bu 64 hastadan ALT normalizasyonu görülen hasta sayısı 54 (%84,3) olarak tespit edilmiştir. Bu 54 hastanın 17'si (%31,5) ETV, 34'ü (%63) TDF, 3'ünün (%4,5) LAM kullandığı tespit edilmiştir. ETV ve TDF kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. TDF ve lamuvidin kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ETV ve LAM kullanan hastaların ALT normalizasyonu açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

KHB tedavisinin amacı, uzun süreli viral replikasyonun supresyonu ile karaciğer yetmezliği, ölüm, siroz ve HCC gibi karaciğer ile ilgili komplikasyonların gelişmesini önlemektir [137]. HCC için en önemli risk faktörü sirozdur. Daha önce antiviral tedavi almamış KHB'li hastalarda 5 yıllık kümülatif siroz gelişme insidansı %8-20 arasında izlenmiştir [8]. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HCC oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir [147]. Siroz tanısı olmayan KHB hastalarında HCC insidansı yıllık yaklaşık %1dir [148]. Yuen ve arkadaşlarının 3233 tedavi almayan KHB'li hastada tedavisiz izlem ile yaptığı çalışmada toplam 170 (%5,3) hastada en az bir komplikasyon gelişmiştir. Bu hastalardan 95'inde (%2.9) HCC geliştiği tespit edilmiştir [136]. Hyun Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Nükleos(t)id analogu alan ve baskılanmış hepatit B virüsü varlığı gösteren toplam 1823 KHB hastası değerlendirilmiştir. En sık kullanılan antiviral ajan ET (%51,7) olarak tespit edilmiştir. Takiplerde 127 hastada (%7.0) HCC geliştiği saptanmıştır. HCC'nin kümülatif insidans oranı 3 ve 5 yılda sırasıyla %3.5 ve %6.2 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalar etkili antiviral tedavi altında olsa bile HCC gelişme riskinin mevcut olduğu gösterilmiştir [149]. Liav ve arkadaşlarının, LAM ile uzun süreli tedavi alan hastalarla plaseboyu karşılaştırdığı çalışmasında, LAM kullanımının KHB ve ilerlemiş fibrozis veya siroz hastalarında, hepatik dekompanasyon insidansını ve HCC riskini önemli ölçüde azaltarak klinik ilerlemeyi geciktirdiğini gözlemlemiştir [150]. Singal ve arkadaşlarının 49 çalışmayı dahil ettiği meta-analizde antiviral ajan kullanımının HCC gelişme riskini %51 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca antiviral ajanlar arasında HCC gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir [118]. Yapılan başka bir çalışmada antiviral tedavi (137 İnterferon, 163 Lamivudin, 80 Tenofovir, 46 Entekavir ve 19 Telbivudin ) alan 445 KHB'li hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmasında hastaların tedavi sürecinde 54 (%12.1) hastada siroz ve 4 (%0.9) hastada HCC geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada siroz prevalansı %12 ve HCC prevalansı %0.9 olarak hesaplanmıştır [151]. Yip ve arkadaşlarının en az 6 süreyle ETV veya TDF tedavisi alan 29,350 hastada yaptığı retrospektif kohort çalışmasında 28041 (95.5%) hasta ETV, 1,309 (4.5%) hasta TDF almakta iken,

HCC'nin 1, 3 ve 5 yıllık kümülatif insidansı %1.2 (%1.1-%1.3), %4.3 (%4.0-4.5) ve %6.8 (%6.4-7.1) yıl olarak bulunmuştur. TDF ile tedavi edilen 8(%0,6) ve ETV ile tedavi edilen 1.386 (%4,9) hastada HCC geliştiği tespit edilmiştir. TDF ile tedavi edilip HCC gelişen 8 hastanın öncesinde sirozu bulunmaktadır. ETV ile tedavi edilip HCC gelişen 1386 hastanın 740'ında başlangıçta siroz olduğu kaydedilmiştir. Sirozlu olmayan 25490 hastadan 24219'u (%95,0) ETV ve 1.271'i (%5,0) TDF tedavisi görmüş; Bunlardan ETV ile tedavi edilen hastaların 646'sında (%2,7) ve TDF ile tedavi edilen hastaların 2'sinde (%0,2) HCC gelişmiştir [152]. Sun ve arkadaşlarının nükleos(t)id analogları tedavisi alan hastaların sonuçlarını incelediği çalışmada tedavi süresi daha kısa olan hastalarda siroz ve HCC insidansı anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Benzer şekilde tedaviye uyum sağlamayan hastalarda siroz ve HCC insidansı da anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur [153]. Idilman ve arkadaşlarının daha önce tedavi görmemiş KHB'li hastalarda uzun süreli ETV ve TDF tedavisi üzerine yaptığı çalışmada 17 (%4,8) hastada HCC teşhisi konmuştur. HCC'nin sirozu olan hastalarda 16/139 (%11,5), sirozu olmayanlara göre 1/216 (%0,05) daha sık meydana geldiği tespit edilmiştir. HCC'li 17 hastanın 7'sinin ETV tedavisi, 10'unun TDF tedavisi aldığı tespit edilmiştir. HCC gelişimi açısından ETV ve TDF kullanan hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [133]. Kim ve arkadaşlarının ETV veya TDF tedavisi başlanan (daha önce tedavi görmemiş) 2,897 KHB'li [ ETV (n = 1,484) TDF (n = 1,413)] hastada yaptığı çalışmanın başlangıcında ETV grubundaki 499 hastanın (%33,6), TDF grubundaki 411 (%29,1) hastanın kompanse siroza sahip olduğu kayıt edilmiştir. 240 (%8,3) hastada takip sırasında HCC gelişmiştir. Bunların 138'i ETV grubunda ve 102'si TDF grubunda olarak tespit edilmiştir. ETV grubunda kümülatif HCC risk oranı 1, 3, 5. yıllarda sırasıyla %1, %4,8 ve %9,3 olarak tespit edilmiştir. TDF grubunda kümülatif HCC risk oranı 1, 3, 5. yıllarda sırasıyla % 1, %4.7, %7.7 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında HCC gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Sirozu olmayan hastalar arasında (n = 1.987), benzer bir genel sonuç paterni gözlemlenmiştir. 1, 3, 5. yılda kümülatif HCC gelişimi riski, ETV grubunda sırasıyla %0,2, %1,0 ve %2,9'du; TDF grubunda sırasıyla %0.5, %2.1 ve

%3.8 olarak tespit edilmiştir. HCC riski 2 grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır [154].

Bizim çalışmamızda ise; takiplerde antiviral tedavi altında 14 (%6,9) hastada siroz geliştiği tespit edilmiştir. Siroz gelişen hastaların ortanca yaşı 56 (46,5-65,75) yıl olarak bulunmuştur.

Takiplerinde antiviral tedavi altında 12 (%5,9) hastada HCC geliştiği tespit edilmiştir. ETV kullanan 67 hastanın 5'inde (%7,5) siroz gelişirken, 5'inde (%7,5) de HCC geliştiği tespit edilmiştir. TDF kullanan 6'sında (%4,8) siroz gelişirken, 7'sinde (%5,6) de HCC geliştiği tespit edilmiştir. LAM kullanan 2'sinde (%28,6) siroz gelişirken, hastaların hiçbirinde HCC tespit edilmemiştir. Çalışmamızda oral antiviraller arasında siroz ve HCC gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların antiviral tedavi sonucunda ortaya çıkan klinik gruplarının (siroz/HCC/tedavi ile kontrol altında) antiviral tedavi alım süreleri açısından karşılaştırıldığında tedaviyle kontrol altında olan hasta grubunun ortanca tedavi süresi 8(5-10) yıl, siroz gelişen hastaların ortanca tedavi süresi 5,5(5-12,25) yıl, HCC gelişen hasta grubunun ortanca tedavi süresi 5,5(4-10,75) yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %12'sinde siroz geliştiği 5 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %10'unda HCC gelişirken, 5 yıl üstü antiviral tedavi alan hastaların %4'ünde HCC geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 5 yıl üzeri antiviral tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %9'unda siroz geliştiği, 10 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %9'unda HCC gelişirken, 10 yıl üstü antiviral tedavi alan hastaların %3'ünde HCC geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 10 yıl üzeri antiviral

tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.



## 6. SONUÇLAR

En az 3 yıldır antiviral kullanan KHB hastalarının retrospektif olarak tedavi sonundaki klinik, serolojik, biyokimyasal, virolojik cevapları karşılaştırıldığında:

1. Antiviral tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grupta siroz gelişen hasta grubunun son WBC, PLT, AST, albümin, total bilirubin, İNR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu.
2. Tedavi başlangıcında HBeAg (+) olan 56 hastanın antiviral tedavi sonrası 38'inde (%67,8) HBeAg'de negatifleşme tespit edildi. ETV kullanan hastaların %65'inde, TDF kullanan hastaların %70'inde, LAM kullanan hastaların tamamında HBeAg de negatifleşme görülmüştür. Antiviraller arasında HBeAg'de negatifleşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.
3. HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastaların başlangıç HBV DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.
4. Anti-HBe'si (-) olan 97 hastanın antiviral tedavi sonrası 72'sinde (%74,2) Anti-HBe'de pozitifleşme tespit edildi. ETV kullanan hastaların %81'inde, TDF kullanan hastaların %72'sinde, LAM kullanan hastaların tamamında Anti-HBe pozitifleşmesi görülmüştür. Antiviraller arasında Anti-HBe pozitifleşmesi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

5. Başlangıçta HBeAg (+) 56 hastanın takiplerde 38'inde HBeAg'de negatifleşme izlenmiştir. Bu hastalardan Anti-HBe'de pozitifleşme gösteren hasta sayısı 26'dır. Yani serokonversiyon gerçekleşme oranı % 46,4 olarak saptanmıştır.
6. Tedavi başlangıcında 202 hastanın tamamında HBsAg pozitif, Anti HBs negatif olarak tespit edilmiştir. Tedavi süresinde hastaların ETV kullanan 67 hastanın 4'ünde(%6), TDF kullanan 126 hastanın 4'ünde (%3), LAM kullanan 7 hastanın 1'inde (%14) HBsAg negatifleşmesi görülmüştür. Tedavi süresinde 9 (%4,4), TDF kullanan 126 hastanın 5'inde (%4), ETV kullanan 67 hastanın 2'sinde (%3), LAM kullanan 7 hastanın 2'sinde (%29) anti HBs oluşumu izlenmiştir.
7. Antivirallerin hepsiyle de başlangıç HBV-DNA ve tedavi sonrası HBV-DNA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olarak fark bulunmuştur.
8. Tedavi başlangıcında ALT değeri 40 u/L ve üzeri olan hasta sayısı 64 (%31,4) olarak tespit edildi. İlaçlar arasında ALT normalizasyonu açısından anlamlı fark bulunmadı.
9. Takiplerinde antiviral tedavi altında 14 hastada siroz geliştiği görülmüştür.
10. Takiplerinde antiviral tedavi altında HCC gelişen 12 hasta görülmüştür. ETV kullanan 67 hastanın 57'sinde (%85) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 5'inde (%7,5) siroz gelişirken, 5'inde (%7,5) de HCC geliştiği tespit edilmiştir.
11. TDF kullanan 126 hastanın 113'ünde (%88,7) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 6'sında (%4,8) siroz gelişirken, 7'sinde (%5,6) de HCC geliştiği tespit edilmiştir.
12. LAM kullanan 7 hastanın 5'inde (%71,4) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 2'sinde (%28,6) siroz gelişirken, hastaların hiçbirinde HCC tespit edilmemiştir.

13. ETV ve TDF birlikte kullanan 2 hastanın 1'inde (%50) hastalık kontrol altında olarak bulunmuştur. Tedavi alanların 1'inde (%50) siroz gelişirken, hastaların hiçbirinde HCC tespit edilmemiştir.
14. Siroz ve HCC gelişim oranları açısından antiviraller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
15. Antiviral tedavi ile hastalığın kontrol altında olduğu grup ile takipleri sırasında HCC gelişen hastaların AFP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı fark bulunmuştur .
16. Tedaviyle kontrol altında olan hasta grubunun ortanca tedavi süresi 8(5-10) yıl, siroz gelişen hastaların ortanca tedavi süresi 5,5 (5-12,25) yıl, HCC gelişen hasta grubunun ortanca tedavi süresi 5,5 (4-10,75) yıl olarak bulunmuştur.
17. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanların %12'sinde siroz, %10'unda HCC gelişirken 5 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz, %4'ünde HCC gelişti. Çalışmaya alınan hastalardan 5 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 5 yıl üzeri antiviral tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
18. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanların % 9'unda siroz, % 9'unda HCC gelişirken 10 yıl üstü antiviral tedavi alanların %5'inde siroz, % 3'ünde HCC gelişti. Çalışmaya alınan hastalardan 10 yıl ve altında antiviral tedavi alanlar ile 10 yıl üzeri antiviral tedavi alanların siroz ve HCC gelişme oranları ve hastalığın kontrol altında olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Maynard, J., *Hepatitis B: global importance and need for control*. Vaccine, 1990. **8**: p. S18-S20.
2. Lee, W.M., *Hepatitis B virus infection*. New England journal of medicine, 1997. **337**(24): p. 1733-1745.
3. 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.
4. Organization, W.H., *Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth*. 2017: World Health Organization.
5. Han, Y., et al., *The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis*. International immunopharmacology, 2017. **42**: p. 168-175.
6. Lampertico, P., M. Maini, and G. Papatheodoridis, *Optimal management of hepatitis B virus infection—EASL Special Conference*. Journal of Hepatology, 2015. **63**(5): p. 1238-1253.
7. Hadziyannis, S.J. and D. Vassilopoulos, *Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B*. Hepatology, 2001. **34**(4): p. 617-624.
8. Liver, E.A.F.T.S.O.T., *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2017. **67**(2): p. 370-398.

9. Fattovich, G., F. Bortolotti, and F. Donato, *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*. Journal of hepatology, 2008. **48**(2): p. 335-352.
10. Varbobitis, I. and G.V. Papatheodoridis, *The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy*. Clinical and molecular hepatology, 2016. **22**(3): p. 319.
11. Liver, E.A.F.T.S.O.T., *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection*. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 167-185.
12. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B: update 2009*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 661-662.
13. Lai, C.L. and M.F. Yuen, *Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy*. Hepatology, 2013. **57**(1): p. 399-408.
14. Hosaka, T., et al., *Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection*. Hepatology, 2013. **58**(1): p. 98-107.
15. Tang, L.S., et al., *Chronic hepatitis B infection: a review*. Jama, 2018. **319**(17): p. 1802-1813.
16. Iloeje, U.H., et al., *Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load*. Gastroenterology, 2006. **130**(3): p. 678-686.
17. Chen, C.-J., U.H. Iloeje, and H.-I. Yang, *Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study*. Clinics in liver disease, 2007. **11**(4): p. 797-816.
18. Xu, B., et al., *Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2015. **30**(2): p. 372-378.
19. Boettler, T. and R. Thimme, *Antiviral therapy in hepatitis B virus-associated liver cirrhosis*. Digestive Diseases, 2015. **33**(4): p. 608-612.

20. Marcellin, P., et al., *Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study*. The Lancet, 2013. **381**(9865): p. 468-475.
21. Liaw, Y.F., et al., *Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 91-100.
22. Papatheodoridis, G.V., et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir*. Journal of hepatology, 2015. **62**(2): p. 363-370.
23. Vlachogiannakos, J. and G. Papatheodoridis, *Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2013. **19**(47): p. 8822.
24. Bond, W., et al., *Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week*. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week., 1981. **1**: p. 550-551.
25. Ganem, D. and A.M. Prince, *Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(11): p. 1118-1129.
26. McMahon, B.J., *The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B*. Hepatology international, 2009. **3**(2): p. 334-342.
27. McMahon, B.J., *Chronic hepatitis B virus infection*. Medical Clinics, 2014. **98**(1): p. 39-54.
28. Chu, C.J., M. Hussain, and A.S. Lok, *Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1756-1762.
29. Liu, C.-J. and J.-H. Kao. *Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J*. in *Seminars in liver disease*. 2013. Thieme Medical Publishers.
30. Liang, T., *Hepatitis B: the virus and disease*. Hepatology 49: S13–S21. 2009.

31. Koziel, M.J. and A. Siddiqui, *Hepatitis B virus and hepatitis delta virus*. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: p. 1864-90.
32. Seto, W.-K., et al., *Chronic hepatitis B virus infection*. The Lancet, 2018. **392**(10161): p. 2313-2324.
33. 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.
34. Altındış, M. and Ö. Yoldaş, *Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler*. Viral Hepatit, 2013: p. 161-80.
35. Organization, W.H., *Global hepatitis report 2017*. 2017: World Health Organization.
36. TOSUN, S., *The change in epidemiological pattern of hepatitis delta virus infection and the current situation in our country*. Viral Hepatit Dergisi, 2013. **19**(1).
37. Sunbul, M., *Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(18): p. 5427.
38. Sunbul, M. and H. Leblebicioğlu, *Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2005. **11**(13): p. 1976.
39. IgM, A.-D. and H. veya HDA, *Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi*.
40. Toy, M., et al., *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.
41. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, *Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection*. International journal of medical sciences, 2005. **2**(1): p. 50.
42. Ozdemir, D. and H. Kurt, *Hepatit B virusu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi*. Viral hepatit. 1st ed. Istanbul: Oban Matbaası, 2007: p. 108-117.
43. Organization, W.H., *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. 2018.

44. Yapali, S., N. Talaat, and A.S. Lok, *Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2014. **12**(1): p. 16-26.
45. Yıldır, N., *Kronik hepatit B hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin değerlendirilmesi/Evaluation of thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin levels in chronic hepatitis B patients*. 2018, Bezmialem Vakıf University.
46. Liaw, Y.-F., et al., *Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers*. The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(3): p. 354-359.
47. Deny, P. and F. Zoulim, *Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment*. Pathologie Biologie, 2010. **58**(4): p. 245-253.
48. Liaw, Y.-F. and C.-M. Chu, *Hepatitis B virus infection*. The lancet, 2009. **373**(9663): p. 582-592.
49. Raimondo, G. and T. Pollicino, *Occult HBV infection*. Hepatitis B virus in human diseases, 2016: p. 277-301.
50. Lai, C.L., et al., *Viral hepatitis B*. The Lancet, 2003. **362**(9401): p. 2089-2094.
51. Lok, A.S., *Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history*. 2018.
52. Foster, G., R. Goldin, and H. Thomas, *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis*. Hepatology, 1998. **27**(1): p. 209-212.
53. Aye, T.T., 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.
54. Terrault, N.A., et al., *Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance*. Hepatology, 2018. **67**(4): p. 1560-1599.

55. Sarin, S., et al., *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatology international, 2016. **10**(1): p. 1-98.
56. Liang, T.J., *Hepatitis B: the virus and disease*. Hepatology, 2009. **49**(S5): p. S13-S21.
57. Sherlock, S., *Virus hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System*. Ed: Sherlock S, Dooley J. 1997, Blackwell Science Ltd., Malden, Massachusetts, USA.
58. Terrault, N.A., et al., *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. Hepatology, 2016. **63**(1): p. 261-283.
59. Vivekanandan, P. and O.V. Singh, *Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B*. Expert review of molecular diagnostics, 2010. **10**(7): p. 921-935.
60. Michalak, T.I., et al., *Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis*. The Journal of clinical investigation, 1994. **93**(1): p. 230-239.
61. Hoofnagle, J.H., et al., *Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 1056-1075.
62. Chen, C.-J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. Jama, 2006. **295**(1): p. 65-73.
63. Bréchet, C., et al., *Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen*. New England Journal of Medicine, 1985. **312**(5): p. 270-276.
64. McMahon, B.J., *The natural history of chronic hepatitis B virus infection*. Hepatology, 2009. **49**(S5): p. S45-S55.
65. Ishak, K., *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. J hepatol, 1995. **22**: p. 696-699.
66. Liaw, Y.-F., et al., *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update*. Hepatology international, 2008. **2**(3): p. 263-283.
67. Chu, C.J., et al., *Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 444-451.

68. Sokal, E.M., et al., *Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Journal of hepatology, 2013. **59**(4): p. 814-829.
69. Anna SF Lok, M. *Hepatitis B virus: Overview of management*. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management> Apr 2021 Jul 02, 2019.
70. Khungar, V. and S.-H. Han, *A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B*. Current hepatitis reports, 2010. **9**(2): p. 75-90.
71. Fontana, R.J., *Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B*. Hepatology, 2009. **49**(S5): p. S185-S195.
72. Van BöMmel, F. and T. Berg, *Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection*. 2008.
73. Sheldon, J., et al., *Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir*. Antiviral therapy, 2005. **10**(6): p. 727.
74. Buti, M., et al., *Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection*. Digestive diseases and sciences, 2015. **60**(5): p. 1457-1464.
75. ASF, L. *Hepatitis B virüs: Overview of management*,. Jul 02, 2019.
76. O., Ö., *Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi*. stanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2018. 2018. 231-251.
77. C., E., *Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık)* Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara,, ed. L.H. Köksal G.
78. Sauvage, A.-S., G. Darcis, and M. Moutschen, *Update in HIV therapy: tenofovir alafenamide*. Revue medicale suisse, 2016. **12**(527): p. 1367-1369.

79. Fong, T.L., et al., *Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide*. Journal of viral hepatitis, 2019. **26**(5): p. 561-567.
80. Buster, E., et al., *Treatment of chronic hepatitis B virus infection-Dutch national guidelines*. Neth J Med, 2008. **66**(7): p. 292-306.
81. Schalm, S., et al., *Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial*. Gut, 2000. **46**(4): p. 562-568.
82. Jarvis, B. and D. Faulds, *Lamivudine*. Drugs, 1999. **58**(1): p. 101-141.
83. Saab, S., et al., *Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model*. Hepatology, 2007. **46**(4): p. 1049-1056.
84. Li, Y.H., et al., *Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2006. **106**(6): p. 1320-1325.
85. Pungpapong, S., W.R. Kim, and J.J. Poterucha. *Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians*. in *Mayo clinic proceedings*. 2007. Elsevier.
86. HS, G., *Kronik hepatit B hastalarında lamivudin ve adefovir dipivoksil tedavilerinin etkinlikleri ve güvenilirlikleri*. 2009, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları
87. Hsu, C.W., et al., *Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at week 24*. BMC gastroenterology, 2012. **12**(1): p. 1-8.
88. Wu, X., et al., *Potential effects of telbivudine and entecavir on renal function: a systematic review and meta-analysis*. Virology journal, 2016. **13**(1): p. 1-9.

89. Gane, E.J., et al., *Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2014. **146**(1): p. 138-146. e5.
90. Lai, C.-L., et al., *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(25): p. 2576-2588.
91. Wong, G.H., et al., *long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2018. **47**(6): p. 730-737.
92. İ., K., *Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı*. Viral hepatit 2013., ed. T.S. Tabak F. Vol. 1. 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği: İstanbul Tıp Kitabevi.
93. Ambang, T., et al., *Clinicopathological features of telbivudine-associated myopathy*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0162760.
94. Gane, E.J., et al., *Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B*. Liver International, 2011. **31**(5): p. 676-684.
95. Liang, Y., et al., *Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2011. **34**(3): p. 344-352.
96. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. 2015: McGraw-Hill Education.
97. 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.
98. Sherlock, S., *Hepatic cirrhosis*. Diseases of the liver and biliary system, 2002: p. 365-380.
99. Leon, D.A. and J. McCambridge, *Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data*. The Lancet, 2006. **367**(9504): p. 52-56.

100. Hastalarda, Ç.H.K.S.O., *Serum Visfatin, HbA1c, İnsülin, C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri*. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
101. Askgaard, G., et al., *Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study*. Journal of hepatology, 2015. **62**(5): p. 1061-1067.
102. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-851.
103. Williams, A.L. and J.H. Hoofnagle, *Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis*. Gastroenterology, 1988. **95**(3): p. 734-739.
104. Kim, M.Y., et al., *Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis*. Hepatology, 2012. **56**(3): p. 1053-1062.
105. Sandford, N.L., et al., *Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease?* Gastroenterology, 1985. **89**(1): p. 186-191.
106. Zhou, H.-y., et al., *Patterns of portosystemic collaterals and diameters of portal venous system in cirrhotic patients with hepatitis B on magnetic resonance imaging: Association with Child-Pugh classifications*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2015. **39**(3): p. 351-358.
107. Finn, J., et al., *Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography*. AJR. American journal of roentgenology, 1993. **161**(5): p. 989-994.
108. Christensen, E., et al., *Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1986. **21**(2): p. 163-174.
109. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. Journal of hepatology, 2006. **44**(1): p. 217-231.

110. O'Connor, S., et al., *Hepatocellular carcinoma-United States, 2001-2006*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2010. **59**(17): p. 517-520.
111. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-2576.
112. Uzunalimoğlu, Ö., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey*. Digestive diseases and sciences, 2001. **46**(5): p. 1022-1028.
113. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, *Diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Hpb, 2005. **7**(1): p. 26-34.
114. Yang, H.-I., et al., *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(3): p. 168-174.
115. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. S35-S50.
116. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
117. El-Serag, H.B., et al., *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1752-1763.
118. Singal, A., et al., *Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. **38**(2): p. 98-106.
119. Simonetti, R.G., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Digestive diseases and sciences, 1991. **36**(7): p. 962-972.
120. Zhang, B.-H., B.-H. Yang, and Z.-Y. Tang, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2004. **130**(7): p. 417-422.
121. Giordano, T.P., et al., *Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(21): p. 2349-2354.

122. Nam, C.Y., et al., *CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011. **9**(2): p. 161-167.
123. Gupta, S., S. Bent, and J. Kohlwes, *Test characteristics of  $\alpha$ -fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C: a systematic review and critical analysis*. *Annals of internal medicine*, 2003. **139**(1): p. 46-50.
124. Crissien, A.M. and C. Frenette, *Current management of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology & hepatology*, 2014. **10**(3): p. 153.
125. Roxburgh, P. and T.J. Evans, *Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress?* *Advances in therapy*, 2008. **25**(11): p. 1089-1104.
126. Nordenstedt, H., D.L. White, and H.B. El-Serag, *The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma*. *Digestive and Liver Disease*, 2010. **42**: p. S206-S214.
127. Lok, A., *Chronic hepatitis BN Engl. J. Med*, 2002. **346**(22): p. 1682-1683.
128. Lavanchy, D., *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures*. *Journal of viral hepatitis*, 2004. **11**(2): p. 97-107.
129. Yuen, M.F., et al., *HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1192-1199.
130. Koksall, I., B. Pakyurek, and G. Yilmaz, *P-026. HBsAg seroclearance in the chronic hepatitis B patients whom naïve and nucleos(t)ide analogue-treated: a long-term follow-up study*. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2019. **30**(suppl): p. S50-S50.
131. Kim, G.-A., et al., *HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability*. *Gut*, 2014. **63**(8): p. 1325-1332.
132. Yao, G., et al., *Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese*

- patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study.* Hepatology international, 2008. **2**(4): p. 486-493.
133. Idilman, R., et al., *Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting.* Journal of viral hepatitis, 2015. **22**(5): p. 504-510.
  134. Woo, G., et al., *Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses.* Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1218-1229. e5.
  135. Batirel, A., et al., *Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study.* International Journal of Infectious Diseases, 2014. **28**: p. 153-159.
  136. Yuen, M.-F., et al., *Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications.* Gut, 2005. **54**(11): p. 1610-1614.
  137. Ide, T., et al., *Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.* Hepatology international, 2010. **4**(3): p. 594-600.
  138. Lai, C.-L. and M.-F. Yuen, *Chronic hepatitis B—new goals, new treatment.* N Engl J Med, 2008. **359**(23): p. 2488-2491.
  139. Gish, R.G., *Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance.* Cleve Clin J Med, 2009. **76**(Suppl 3): p. S14-9.
  140. Yu, M.-W., et al., *Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men.* Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(4): p. 265-272.
  141. Wang, T., et al., *Hepatitis B virus (HBV) viral load, liver and renal function in adults treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. untreated: a retrospective longitudinal UK cohort study.* BMC Infectious Diseases, 2021. **21**(1): p. 1-14.
  142. Kayaaslan, B., et al., *A long-term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B*

- patients*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2018. **42**(1): p. 40-47.
143. Güzelbulut, F., et al., *Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B*. Hepato-gastroenterology, 2012. **59**(114): p. 477-480.
  144. Park, J.W., et al., *Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients*. BMC gastroenterology, 2017. **17**(1): p. 1-9.
  145. Cai, D., et al., *Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: A large, multicentre, randomized controlled trials*. Medicine, 2019. **98**(1).
  146. Yu, H.M., et al., *Virologic response and safety of tenofovir versus entecavir in treatment-naïve chronic Hepatitis B patients*. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association, 2015. **21**(3): p. 146.
  147. Hsu, Y.-S., et al., *Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B*. Hepatology, 2002. **35**(6): p. 1522-1527.
  148. Liaw, Y.-F., et al., *Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study*. Gastroenterology, 1986. **90**(2): p. 263-267.
  149. Oh, J.H., et al., *Controlled attenuation parameter value and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy*. Hepatology International, 2021. **15**(4): p. 892-900.
  150. Liaw, Y.-F., et al., *Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(15): p. 1521-1531.
  151. bulut, a., *uzmanlık tezi*. 2017.

152. Yip, T.C.-F., et al., *Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(1): p. 215-225. e6.
153. Sun, Y., et al., *Real-world study on clinical outcomes of nucleos (t) ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B*. *Epidemiology & Infection*, 2019. **147**.
154. Kim, S.U., et al., *A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea*. *Journal of hepatology*, 2019. **71**(3): p. 456-464.

## 8. TEZ ONAY SAYFASI

TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Rasim Şahin'e ait "Oral Antiviral Tedavi Alan Hepatit B Hastalarının Takiplerinde Siroz Ve Hepatosellüler Karsinom Gelişme Oranının Belirlenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan Dr.Öğrt.Üyesi Gülten CAN SEZGİN ..... İmza

Üye Prof. Dr.M.Alper YURCI .....İmza

Üye Prof. Dr. Ahmet KARAMAN.....İmza