



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK

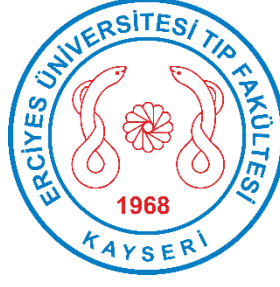
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TENOFOVİR-ALAFENAMİD TEDAVİSİ ALAN
KRONİK HEPATİT HASTALARINDA ETKİLİLİĞİN
VE GÜVENİRLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Nadir KAHVECİ

KAYSERİ - 2023



T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TENOFOVİR-ALAFENAMİD TEDAVİSİ ALAN
KRONİK HEPATİT HASTALARINDA ETKİLİLİĞİN
VE GÜVENİRLİLİĞİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Dr. Hüseyin Nadir KAHVECİ

KAYSERİ - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Orhan YILDIZ'a,

Asistanlık süreci boyunca her konuda destek olan, yardımlarını esirgemeyen ve kıymetli tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bilgehan AYGEN'e,

Benimle tecrübelerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ'a,

Asistanlık süreci boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE'ye,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve bir aile kadar yakın olduğumuz klinik ve poliklinikteki çalışma arkadaşlarıma hepsine,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yol arkadaşım, sevgili eşim Leyla PURTAŞ KAHVECİ'ye ve varlığıyla her daim yüzümü güldüren biricik oğlum Özgür'e,

Maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Nadir KAHVECİ
EKİM 2023, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı	3
2.2. Hepatit B Virüsünün Hücreye Girişi ve Replikasyonu.....	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Hepatit B Virüsünün Genotipleri.....	6
2.5. Epidemiyoloji.....	7
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	7
2.7. Tanı	10
2.7.1. Akut Hepatit B Tanısı.....	10
2.7.2. Kronik Hepatit B Tanısı.....	10
2.8. Tedavi.....	11
2.8.1. Akut Hepatit B Tedavisi	11
2.8.2. Kronik Hepatit B Tedavisi	11
2.9. Tedavi Yanıtı	16
2.10. Tedavi İzlemi	17

2.11. Tedavi Sonlanımı	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	20
3.2. İstatistiksel Analiz	20
3.3. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Demografik özellikler	23
4.2. HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi.....	25
4.3. Virolojik Yanıt	27
4.4. Biyokimyasal Parametrelerinin Zamanlara Göre İncelenmesi	28
4.5. Biyokimyasal Parametrelerinin HBeAg Durumuna Göre İncelenmesi	37
4.6. Biyokimyasal Yanıt	48
4.7. Serolojik Yanıt	50
4.8. Yan Etki.....	50
5. TARTIŞMA.....	53
5.1. Virolojik yanıt.....	53
5.2. Tedavi deneyimli hastalarda virolojik yanıt	55
5.3. ALT normalizasyonu ve biyokimyasal yanıt	55
5.4. Biyokimyasal parametreler	56
5.5. Serolojik yanıt ve fonksiyonel kür	57
5.6. Yan etki	58
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

ADV	: Adefovir
AFP	: Alfa Fetoprotein
AHB	: Akut Hepatit B
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Anti HBc IgG	: Hepatit B kor antijenine karşı IgG antikoru
Anti HBc IgM	: Hepatit B kor antijenine karşı IgM antikoru
Anti HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
BUN	: Kan Üre Azotu
cccDNA	: Covalently Closed Circular (Kovalent Kapalı Sirküler) DNA
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
EİA	: Enzim immunoassay
ETV	: Entekavir
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HB	: Hemoglobin
HBcAg	: Hepatit B c antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HSK	: Hepatosellüler kanser
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IFN	: İnterferon
KHB	: Kronik Viral Hepatit B
LAM	: Lamivudin
NA	: Nükleoz(t)id Analogları
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PLT	: Trombosit
pgRNA	: Pregenom Ribonükleik Asit
rcDNA	: Gev�sek Sirküler DNA
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliğ
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TBV	: Telbivudin
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.....	23
Tablo 2. HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi	25
Tablo 3. Başlangıç HBV DNA düzeyi pozitif ve negatif hastaların HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi	26
Tablo 4. Başlangıç HBV DNA düzeyi pozitif olan HBeAg pozitif ve negatif hastaların HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi	26
Tablo 5. Lökosit düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	28
Tablo 6. HB düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	29
Tablo 7. PLT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	29
Tablo 8. ALT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	30
Tablo 9. AST düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	30
Tablo 10. BUN düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	31
Tablo 11. Kreatinin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	31
Tablo 12. e-GFR ölçümlerinin zaman içerisinde incelenmesi	32
Tablo 13. Total bilirubin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	33
Tablo 14. Direkt bilirubin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	33
Tablo 15. GGT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	34
Tablo 16. ALP düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	34
Tablo 17. Albumin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi.....	35
Tablo 18. Total protein düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	35
Tablo 19. Kalsiyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	35
Tablo 20. Sodyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	36
Tablo 21. Potasyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	36
Tablo 22. AFP düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi	36
Tablo 23. AST, ALT, lökosit düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi.....	38
Tablo 24. HB, PLT, BUN düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi	40
Tablo 25. Kreatinin, E-Gfr, Total bilirubin düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi.....	41
Tablo 26. Direkt Bilirubin, GGT, ALP düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi	43
Tablo 27. Albumin, total protein, kalsiyum düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi.....	45

Tablo 28. Sodyum, Potasyum, AFP düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi	47
Tablo 29. ALT düzeyi >40 Ü/l olan hasta sayısının zamana göre değişimi.....	48
Tablo 30. Başlangıç ALT düzeyi yüksek (>40 Ü/l) olan HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi	49
Tablo 31. Yan etki sayıları.....	50
Tablo 32. Yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaşa göre karşılaştırılması	51
Tablo 33. Tedavi naif/deneyimli olmanın yan etki görülme sıklığı üzerine etkisi	51



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dane partikülü (17).	3
Şekil 2. Hepatit B genomu ve proteinleri (17).	4
Şekil 3: Hepatit B Virüsünün Hücreye Girişi ve Replikasyonu (17).	5
Şekil 4. HBV Genotiplerinin Coğrafik Dağılımı (33).	6
Şekil 5. HBV enfeksiyonun fazları (45).	8
Şekil 6. HBV enfeksiyonunda serolojik tanı (50).	11
Şekil 7. KHB hastalarında izlem ve tedavi kararı (50).	12
Şekil 8. Çalışmanın planlanması.....	22
Şekil 9. Tedavi deneyimli hastaların aldığı tedaviye göre dağılımları	24
Şekil 10. HBeAg pozitif ve negatif hasta oranları.....	24
Şekil 11. Takip sürelerine göre hasta sayıları	25
Şekil 12. Aylara göre virolojik yanıt oranları (%)	27
Şekil 13. HBeAg pozitif ve negatif hastaların aylara göre virolojik yanıt oranları (%)	28
Şekil 14. PLT düzeylerinin zamana göre seyri.....	29
Şekil 15. ALT düzeylerinin zamana göre seyri.....	30
Şekil 16. AST düzeylerinin zamana göre seyri	31
Şekil 17. Kreatinin düzeylerinin zamana göre seyri	32
Şekil 18. e-GFR ölçümlerinin zamana göre seyri.....	32
Şekil 19. Direkt bilirubin düzeylerinin zamana göre seyri.....	33
Şekil 20. GGT düzeylerinin zamana göre seyri	34
Şekil 21. AFP düzeylerinin zamana göre seyri	37
Şekil 22. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda AST'nin zamana göre seyri.....	39
Şekil 23. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda ALT'nin zamana göre seyri	39
Şekil 24. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda kreatinin'in zamana göre seyri	42
Şekil 25. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda e-GFR'nin zamana göre seyri.....	42
Şekil 26. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda total bilirubin'in zamana göre seyri	44
Şekil 27. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda direkt bilirubin'in zamana göre seyri	44
Şekil 28. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda albumin'in zamana göre seyri	46
Şekil 29. Aylara göre biyokimyasal yanıt oranları (%).....	48
Şekil 30. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt yüzdeleri..	49
Şekil 31. Yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamaları	51
Şekil 32. Tedavi naif ve deneyimli hastalarda yan etki görülme oranları	52

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik Hepatit B hastalığı dünya genelinde yaklaşık 296 milyon insanı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Yılda yaklaşık 820 bin insanın Kronik Hepatit B hastalığına bağlı sebeplerden dolayı hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Hepatit B hastalığının tedavisinde yıllardan beri kullanılan Pegile İnterferon (PegIFN) tedavisi son yıllarda yerini büyük ölçüde oral antiviral ilaçlar olan nükleoz(t)id analoglarına (NA) bırakmıştır. Entekavir (ETV), Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve Tenofovir alafenamid (TAF) dünyada ve ülkemizde en sık kullanılan nükleoz(t)id analogu antiviral ilaçlardır. TAF, ülkemizde özellikle 2018 yılından itibaren sık kullanılmaya başlanan yeni bir yüksek etkili antiviral ilaçtır. Bu çalışmada TAF tedavisi alan hastalarda etkililiğin ve güvenilirliğin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Erciyes Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine 1 Haziran 2018 – 1 Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran ve TAF tedavisi alan Kronik Hepatit B tanılı hastalar tarandı. Bu hastaların belirli aralıklarla yapılan poliklinik takiplerinden elde edilen biyokimyasal, serolojik ve moleküler parametreler kayıt altına alındı. Toplanan bu veriler değerlendirildi ve TAF kullanımına bağlı bu parametrelerde anlamlı değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Yine belirli aralıklarla yapılan poliklinik takipleri sırasında sorgulanan ve kayıt altına alınan anamnezler doğrultusunda hasta şikayetleri ve fizik muayene bulguları retrospektif olarak tarandı. Toplanan bu veriler değerlendirildi ve TAF kullanımı ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 55 idi ve %52,6'sı erkekti. Hipertansiyon en sık eşlik eden kronik hastalıktı (%29,5). Hastaların 39'u (%50) en az üç yıldır takip edilen hastalardı. Hastaların 58'i (%74,4) tedavi deneyimliydi. Hastaların 67'si (%85,9) HBeAg negatif hastalardan oluşuyordu. 12., 24. ve 36. aydaki virolojik yanıt oranları sırasıyla %88,5, %81,3 ve %100 olarak bulundu. 12., 24. ve 36. aylardaki biyokimyasal yanıt oranları sırasıyla %72,7, %90,9, %90,9 olarak bulundu. Bir (%1,3) hastada HBsAg negatifleşmesi (fonksiyonel kür) meydana geldi. 24. ve 36. aylarda, başlangıç ve diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak trombosit sayılarının düştüğü görüldü ($p=0,01$). GGT ve direkt bilirubin düzeylerinde 36. ayda diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme meydana geldiği saptandı ($p=0,01$). Başlangıç AFP

düzeylerinin diğer aylardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,04$). Hastaların %39.7'sinde ilaç yan etkisi ile ilişkilendirilebilecek toplam 44 belirti veya bulguya rastlandı. En sık görülen üç yan etki ile ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgu; kilo alımı (%20.5), kilo kaybı (%15.9), kaşıntı (%15.9) olarak saptandı. Bir (%1.3) hastada hiperlipidemi saptanması üzerine tedavi kesildi.

Sonuç: TAF KHB tedavisinde, hastalığın kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenmesinde etkili ve güvenli bir tedavi rejimidir. TAF tedavisinin metabolik etkilerinin araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir Alafenamid



ABSTRACT

Introduction and Aim: Chronic hepatitis B disease is a global public health problem, affecting approximately 296 million people worldwide. It is estimated that approximately 820,000 people die annually due to causes related to Chronic Hepatitis B. PegIFN therapy, which has been used for years in the treatment of Chronic Hepatitis B, has been largely replaced by nucleos(t)ide analogues (NA), which are oral antiviral drugs, in recent years. Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and Tenofovir alafenamide (TAF) are the most commonly used nucleos(t)ide analogue antiviral drugs in the world and in our country. TAF is a new highly effective antiviral drug that has been used frequently in our country, especially since 2018. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of patients receiving TAF therapy.

Patients and Methods: The study was designed retrospectively. Patients diagnosed with Chronic Hepatitis B who applied to Erciyes University Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic between 1 June 2018 and 1 June 2022 and received TAF treatment were screened. The biochemical, serological and molecular parameters obtained from the outpatient follow-up of these patients at regular intervals were recorded. These collected data were evaluated and it was investigated whether there were significant changes in these parameters related to the use of TAF. Also patient complaints and physical examination findings were reviewed retrospectively in line with the anamnesis that was questioned and recorded during outpatient follow-ups at regular intervals. These collected data were evaluated and its relationship with the use of TAF was investigated.

Results: Totally 78 patients were included in the study. The median age of the patients was 55 years, and 52.6% of them were men. Hypertension was the most frequent predisposing disease (29.5%). Thirty-nine (50%) of 78 patients were followed up for at least three years. Fifty-eight (74.4%) of the patients were treatment-experienced. 67 (85.9%) of the patients were HBeAg negative patients. Virological response rates at 12th, 24th, and 36th months were 88.5%, 81.3%, and 100%, respectively. Biochemical response rates at 12th, 24th, and 36th months were 72.7%, 90.9%, and 90.9%, respectively. HBsAg negativity (functional cure) occurred in one (1.3%) patient. Statistically significant decrease in platelet counts

was observed at 24th and 36th months compared to baseline and other months ($p=0.01$). A statistically significant increase occurred in GGT and direct bilirubin levels at 36 months compared to other months ($p=0.01$). Baseline AFP levels were found to be statistically significantly higher than the other months ($p=0.04$). In 39.7% of the patients, a total of 44 symptoms or findings that could be associated with drug adverse events were found. The three most common signs or symptoms that can be associated with adverse events are; weight gain (20.5%), weight loss (15.9%) and pruritus (15.9%). Treatment was discontinued due to the detection of hyperlipidemia in one (1.3%) patient.

Conclusion: TAF is an effective and safe treatment regimen in the treatment of CHB, controlling the disease and preventing complications. New studies are needed to investigate the metabolic effects of TAF treatment.

Key words: Chronic Hepatitis B, Tenofovir Alafenamid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridea ailesine mensup zarflı bir DNA virüsüdür (1). HBV, akut ve kronik hepatite sebep olan küresel bir halk sağlığı sorunudur (2). Dünya Sağlık Örgütü yaklaşık 296 milyon insanın Kronik Hepatit B (KHB) ile yaşadığını ve her yıl 1.5 milyon insanın HBV ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir. HBV çeşitli yollarla kişiden kişiye bulaşabilir. Yüksek prevalanslı bölgelerde en sık bulaş şekli anneden bebeğe bulaş, horizontal bulaş ve kan transfüzyonu iken, prevalansı düşük bölgelerde perkütan travma, korunmasız cinsel ilişki ve ilaç bağımlılarında ortak enjektör kullanımıdır (3).

HBV bulaşı sonrası Akut Hepatit B (AHB) enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Kişilerin %90-95'inde AHB enfeksiyonu sonrası viral klirens gelişir ve hastalığa karşı bağışıklık yanıtı oluşur. Ancak kişilerin %5-10'unda KHB'ye ilerler (4). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'nin kanda altı aydan uzun süre pozitif saptanması KHB tanısı koydurur (2).

KHB gelişme sıklığı yaşla ters orantılıdır. Erken çocukluk döneminde AHB enfeksiyonu sonrası KHB gelişme sıklığı %95'e kadar yükselebilirken, ileri yaşlarda bu oran %5'e kadar düşmektedir (5). Bu durum çocukluk dönemi aşılama programının hepatit B eliminasyonu için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

AHB enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur (6). Ancak KHB enfeksiyonu antiviral ilaçlarla tedavi edilebilir (7). Tedavi edilmeyen hastalar zamanla karaciğer yetmezliğine, siroza ve karaciğer kanserine ilerleyebilir (8). Antiviral tedavilerin bu ilerleyişi yavaşlattığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (9). Mevcut antiviral ilaçlar içerisinde KHB'de kür sağlayan bir tedavi rejimi yoktur. Amaç hastalığın ilerlemesini önlemek ve yaşam süresini uzatmaktır.

KHB tedavisinde en sık kullanılan ajanlar interferonlar (IFN) ve nükleoz(t)id analogları (NA) grubu antivirallerdir. NA'lar güçlü antiviral etki, düşük yan etki profili ve oral kullanımının getirdiği hasta uyumunun iyi olması nedeniyle son yıllarda ülkemizde ve dünyada kullanım sıklığı artan ilaçlardır (10). Lamivudin (LAM), adefovir (ADV), telbivudin (TBV), ETV, TDF ve TAF KHB tedavisinde kullanılan NA'lardır. IFN, ETV, TDF ve TAF güncel ulusal ve uluslararası rehberler tarafından önerilen ilk seçenek antiviral ilaçlardır (11, 12).

Adenozin 5'-monofosfat analogu olan TAF, HBV polimerazı inhibe ederek HBV replikasyonunu engeller (13). KHB tedavisinde günde bir defa yemeklerle birlikte oral yolla 25 mg dozunda kullanılması önerilir. %80 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır. TAF ile TDF'in karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda, TAF tedavisinin TDF tedavisine göre kemik mineral dansitesinde ve glomerüler filtrasyon hızında daha az azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (14). TAF ile tedavi edilen KHB hastalarında dislipidemi saptandığına dair çalışmalar mevcuttur (15). TAF ile tedavi edilen hastalarda saptanan bir diğer bulgu ise kilo alımıdır (16).

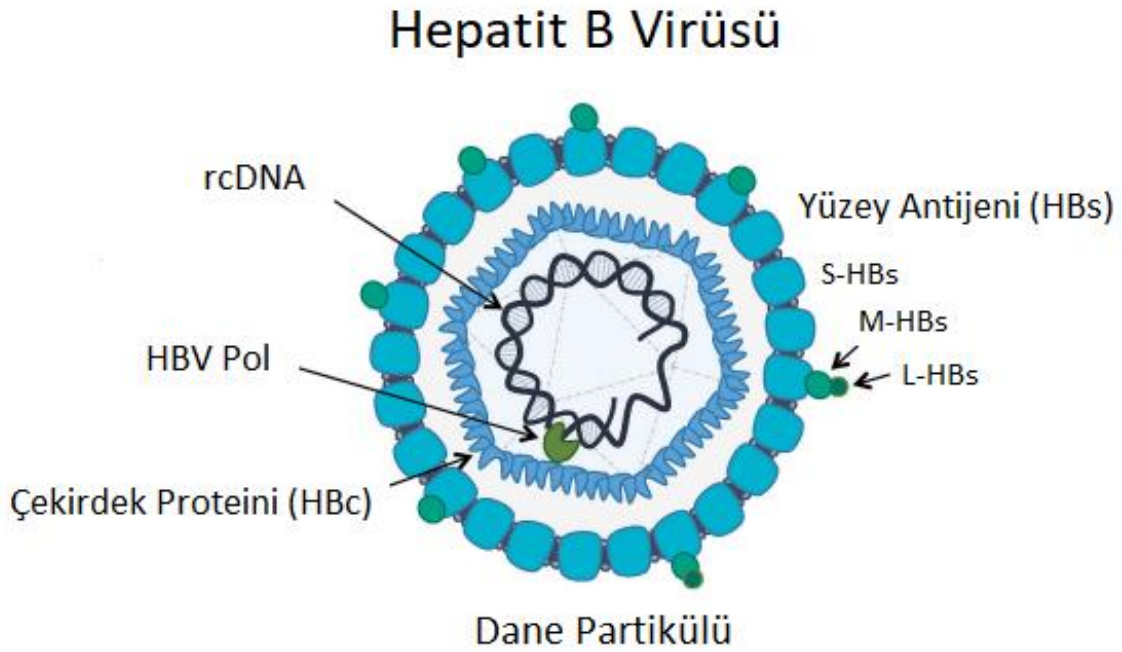
Tenofovir alafenamid, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ilk defa Kasım 2016'da ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde ise 28 Aralık 2018 tarihli ve 30639 sayılı mükerrer Resmî Gazete'de yayınlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ ile geri ödeme kapsamına alınmış ve kullanım sıklığı artmıştır.

Bu çalışmada en az bir yıl boyunca TAF ile tedavi edilen siroz ve HSK gelişmemiş KHB hastalarında etkililiği ve güvenilirliği analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

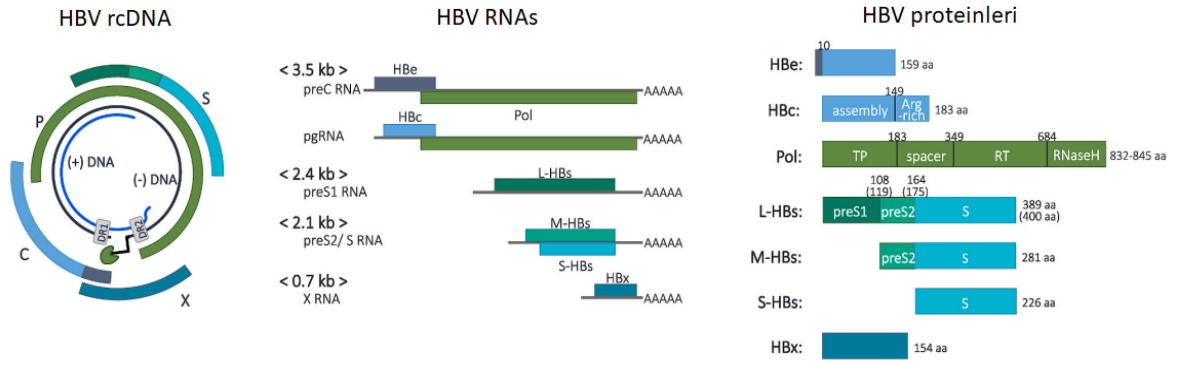
2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, Hepadnaviridea ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan zarflı bir DNA virüsüdür (1). Enfekte hastaların vücudunda en az üç tip HBV partikülü gözlenir. Bu partiküllerden biri olan Dane partikülü 42 nm çapındadır ve enfeksiyözdür. Dane partikülünün lipit membranında üç farklı yüzey antijeni (HBs) bulunur: Büyük (L-HBs), orta (M-HBs) ve küçük (S-HBs). Dane partikülünün nükleokapsid yapısı; hepatit B çekirdek proteini (HBc), viral polimeraz (Pol) ve viral genomdan oluşur (17).



Şekil 1. Dane partikülü (17).

HBV genomu 3.2 kb uzunluğunda kısmen çift sarmallı çembersel DNA'dan oluşur ve gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılır. rcDNA enfekte ettiği hücre içerisinde cccDNA (covalently closed circular DNA = cccDNA) dönüşür ve farklı uzunluklarda HBV RNA sentezler: preC RNA, pgRNA, preS1 RNA, preS2/S RNA, X RNA. Bu RNA'lardan da HBe, HBc, Pol, HBs, HBx proteinleri sentezlenir (17). HBx proteini, HBV ile ilişkili hepatoselüler karsinomun gelişiminde rol oynayan çok işlevli bir proteindir (18).



Şekil 2. Hepatit B genomu ve proteinleri (17).

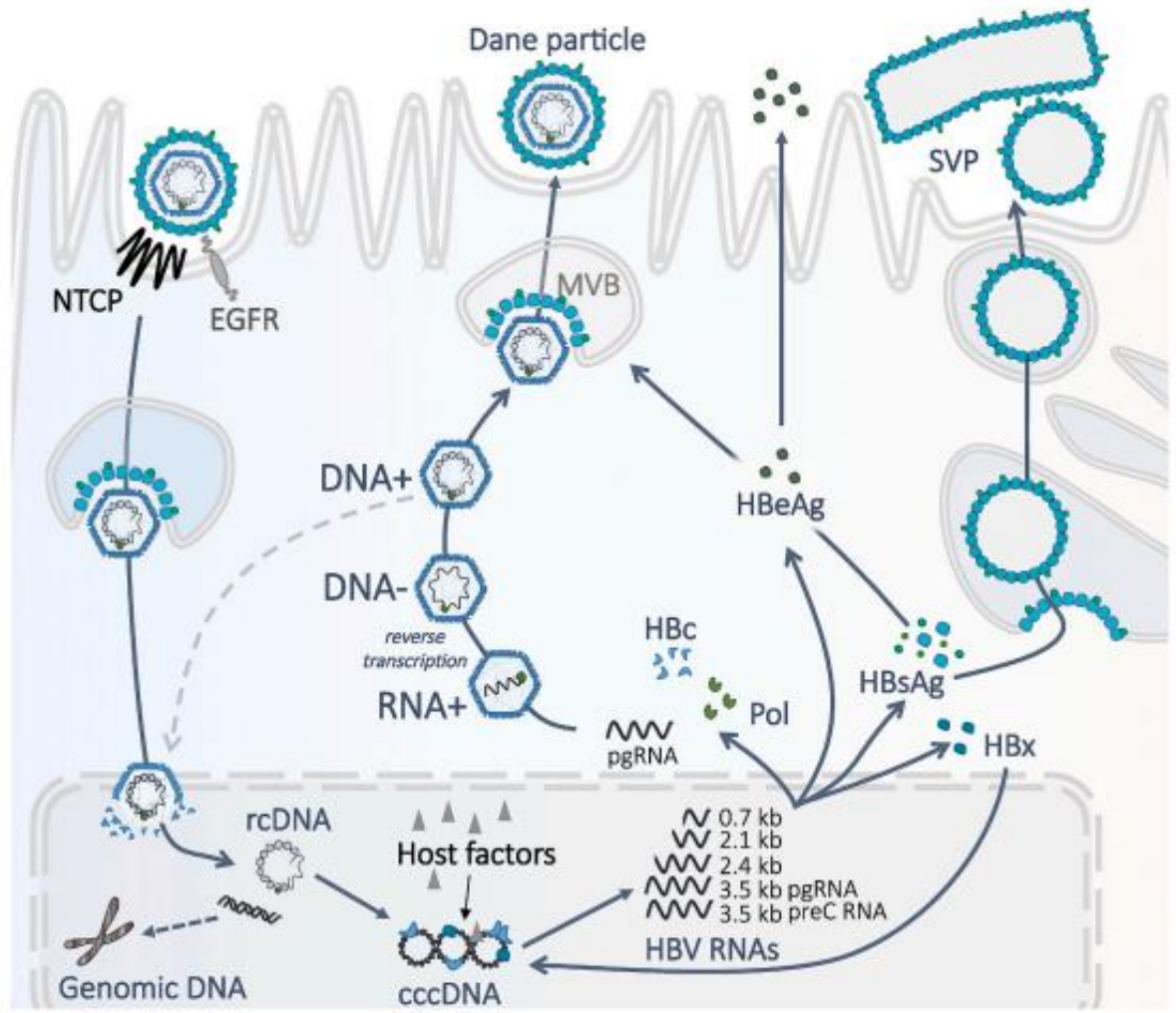
2.2. Hepatit B Virüsünün Hücreye Girişi ve Replikasyonu

HBV çeşitli reseptörler aracılığı ile hücreye girer. Karaciğerde sentezlenen ve safra tuzlarını hepatositlere alma işlevi gören sodyum taurokolat kotransporting peptidi (NTCP), 2012 yılında HBV'nin hücre içine giriş reseptörü olarak tanımlanmıştır (19). Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR), NTCP ile doğrudan etkileşim yoluyla HBV'nin hücre içine girişinde etkili olduğu bulunmuştur (20).

Virüsün hücreye girişi ile birlikte virüs genomu (rcDNA), hücre çekirdeğinde cccDNA'ya dönüşür. Bu dönüşüm sırasında bir kısım rcDNA konak hücre genomuna entegre olur. Bu entegrasyon virüsün replikasyonu için önemli değildir ancak HBV'ye bağlı erken dönem ve geç dönem HSK gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (21).

cccDNA'dan sentezlenen çeşitli uzunluktaki RNA'lar virüsün replikasyonunda ve protein sentezinde görev alırlar. Pregenomik RNA (pgRNA) hücre stoplazmasında viral polimeraz proteini ile bağlanır ve revers transkriptaz enzimleri aracılığı ile yeni DNA genomları sentezlenir. Yeni sentezlenen viral DNA genomları hücre çekirdeğine dönerek viral replikasyon döngüsüne katılır ya da zarf proteinleri ile kaplanarak nükleokapsid yapısında hücre dışına gönderilir (17).

Nükleokapsid yapıdaki olgun virionların dışında bazı enfeksiyöz olmayan subviral partiküller, çıplak kapsidler ve immatür HBV RNA/DNA içeren kapsidler de hücre dışına salınır. Enfeksiyöz olmayan ancak immünojenik yüzey proteini taşıyan bu partiküllerin antikor yanıtını yanıltmak için sentezlendiği düşünülmektedir (22).



Şekil 3: Hepatit B Virüsünün Hücreye Girişi ve Replikasyonu (17).

2.3. Patogenez

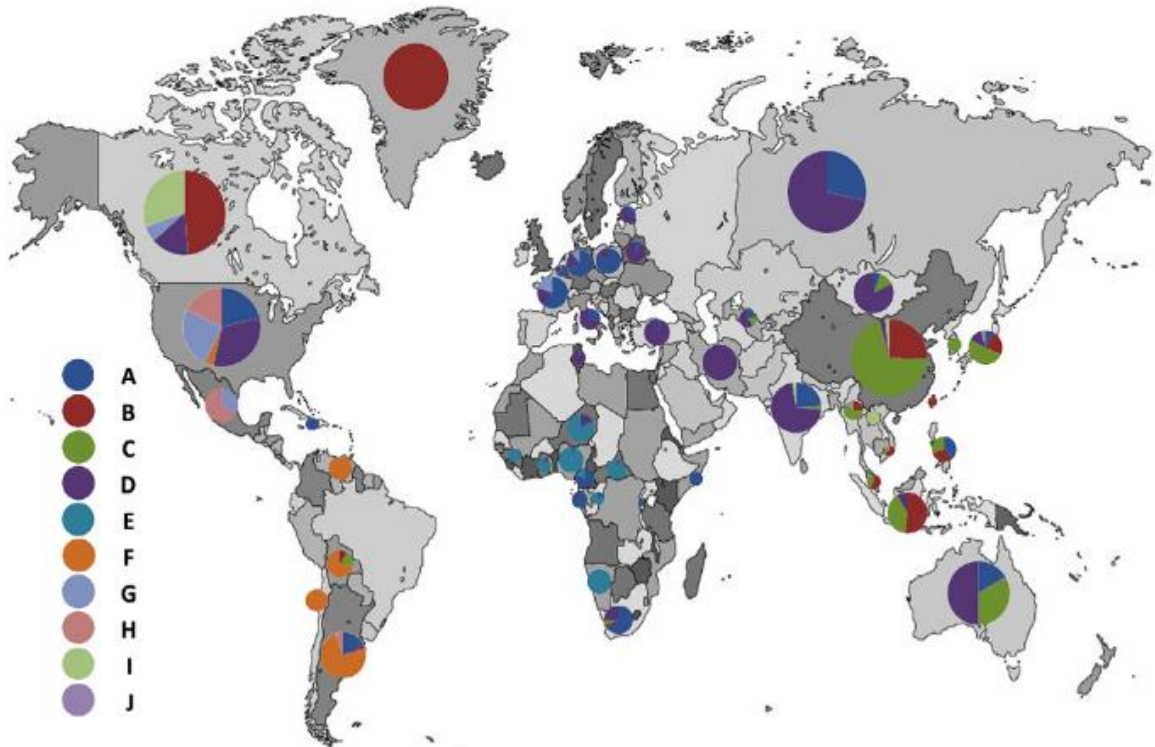
HBV genellikle sitopatik bir virüs değildir. Hastaların çoğunda viral yük ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında doğrudan bir ilişki yoktur (23).

HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezini çoğunlukla immün sistem aracılı mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Hem virüse karşı geliştirilen bağışıklıkta hem de karaciğer hasarının patogenezinde immün sistem etkin rol oynar. Enfeksiyonun erken evrelerinde immün sistem tarafından verilen güçlü T hücre yanıtı akut enfeksiyonun rezolüsyonunu sağlar. KHB enfeksiyonunda ise HBV spesifik T hücre yanıtının azaldığı saptanmıştır (24). Antiviral tedavi sonrası ya da spontan HBsAg kaybı görülen hastalarda T hücre ilişkili bağışıklık yanıtının yeniden yapılanması etkilidir. KHB hastalarında antiviral T hücre yanıtını artıracak yeni immün modülatör tedavilerin hastalığa karşı kür sağlayabileceği düşünülmektedir (25).

Fulminan Hepatit B'nin, enfekte hepatositlerin yoğun immün sistem aracılı yıkımından kaynaklandığına inanılmaktadır (26, 27).

2.4. Hepatit B Virüsünün Genotipleri

Bugüne kadar farklı coğrafi bölgelere dağılmış 10 farklı HBV genotipi tanımlanmıştır (28). Bu genotipler A'dan J'ye alfabetik olarak isimlendirilmiştir. Genotip A çoğunlukla Kuzey Amerika ve Avrupada görülürken, Çin ve Endonezyada genotip B ve C sık görülmektedir. Türkiye'de ise çoğunlukla genotip D saptanmaktadır (29, 30). HBV genotiplerinin hastalığın şiddeti, HBeAg serokonversiyonu, mutasyon paterni ve interferon tedavisine yanıt üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bazı HBV genotiplerinin subgenotipleri tanımlanmıştır. Afrikada görülen subgenotip A1, hızlı hastalık progresyonu ve yüksek HSK insidansı ile ilişkili bulunmuştur (31). Japonya'da yapılan bir çalışmada Bj subgenotipinin fulminan hepatit ile ilişkili olduğu görülmüştür (32).



Şekil 4. HBV Genotiplerinin Coğrafik Dağılımı (33).

2.5. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü yaklaşık 296 milyon insanın Kronik Hepatit B (KHB) ile yaşadığını tahmin etmektedir. KHB prevelansı bölgeden bölgeye göre değişmektedir. Prevelansı %2'den daha az olan bölgeler düşük prevelanslı, %2-8 arasında olan bölgeler orta prevelanslı, %8'den daha fazla olan bölgeler yüksek prevelanslı bölgeler olarak sınıflandırılmıştır.

Türkiye'de KHB prevelansını araştırmak için yapılan 5460 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada HBsAg pozitifliği oranı %4 olarak bulunmuştur (34). HBV aşısının 1998 yılında rutin aşılama programına alınması ile birlikte KHB prevelansının giderek azaldığı saptanmıştır (35). Bu durum etkin aşılama programının HBV eliminasyonunda kritik önem taşıdığını göstermektedir.

HBV çeşitli yollarla kişiden kişiye bulaşabilir. Yüksek prevelanslı bölgelerde en sık bulaş şekli anneden bebeğe bulaş, horizontal bulaş ve kan transfüzyonudur (36). Anneden bebeğe bulaş anne karnında, doğum sırasında veya doğumdan sonra gerçekleşebilir. Ancak HBV bulaşı çoğunlukla doğum sırasında olur. HBsAg pozitif anneden doğan yenidoğanlara ilk 12 saat içinde pasif ve aktif immünizasyon yapılmadığı takdirde HBV bulaş riski %95'e kadar yükselmektedir (37). Uygun profilaksi kullanılsa bile anneden bebeğe bulaş riski yine de vardır. Yüksek viral yük ve HBeAg pozitifliği anneden bebeğe bulaş riskini artıran durumlardır (38, 39).

Düşük prevelanslı bölgelerde perkütan travma, korunmasız cinsel ilişki ve ilaç bağımlılarında ortak enjektör kullanımı sık görülen bulaş yollarıdır. Düşük prevelanslı bölgelerde en sık bulaş sebebinin cinsel yolla bulaş olduğu düşünülmektedir (40). Ancak yakın zamanda Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir surveyans çalışmasında ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı HBV bulaşı için en sık risk faktörü olarak bulunmuştur (41). Nozokomiyal bulaş, hematopoietik kök hücre nakli yada solid organ transplantasyonu sonrası bulaş az görülen diğer bulaş yollarıdır.

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut HBV enfeksiyonu seyri asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatit tablosuna kadar giden geniş bir klinik dağılım gösterir. Bir ila dört ay süren inkübasyon dönemi sonrası prodromal dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sarılık ve sağ üst kadranda ağrısı görülebilir. Bu semptomlar genellikle bir ila üç ay arasında kaybolur. AHB sırasında sarılık görülme sıklığı küçük çocuklarda %10'dan daha azdır. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise sarılık görülme sıklığı %50'ye kadar yükselebilir (42).

Çoğu KHB hastası dekompanse karaciğer sirozu yada ekstrahepatik bulgular gelişmemiş ise asemptomatiktir. Bazı KHB hastalarında ise halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Dekompanse sirozlu hastalarda sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati bulunabilir.

Ekstrahepatik bulgulara dolaşımdaki immün komplekslerin aracılık ettiği düşünülmektedir. KHB'nin iki majör ekstrahepatik bulgusu poliarteritis nodosa ve glomerüler hastalıktır.

KHB enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %3-5'inde böbrek hastalığı ortaya çıkar (43). HBV, membranöz glomerülonefrite ve daha az sıklıkla membranoproliferatif glomerülonefrite sebep olur (44).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, alanin aminotransferaz (ALT) değerleri ve hepatit varlığı veya yokluğu dikkate alınarak şematik olarak beş faza ayrılmıştır (2):

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit

Faz 5: HBsAg negatif faz (okült HBV enfeksiyonu)

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBV DNA	>10 ⁷ iu/ml	10 ⁴ -10 ⁷ iu/ml	<2.000 iu/ml	>2.000 iu/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Nekroinflamatuvar aktivite	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBe negatif kronik hepatit

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni. ALT: Alanin aminotransferaz. HBV: Hepatit B virüsü.

Şekil 5. HBV enfeksiyonun fazları (45).

Yeni terminoloji, kronik hepatit B'nin iki ana tanımına dayanmaktadır: enfeksiyon ve hepatit. Bu isimlendirmelere rağmen, önemli sayıda hasta fazlardan birine uymayabilir. Bu nedenle hasta yönetiminin bireyselleştirilmesi gerekir. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları ardışık olmak zorunda değildir. Bazı hastalarda geriye dönüşler de olabilir.

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu, eski terminoloji ile immün toleran faz, HBeAg varlığı, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve ALT değerlerinin normal aralıkta olması ile karakterizedir (46). Bu fazda karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis minimaldir ya da hiç yoktur (47). Bu faz perinatal dönemde enfekte olan kişilerde daha sık ve uzundur. Bu fazda spontan HBeAg kaybı oranı çok düşüktür. Bu hastalar, yüksek HBV DNA seviyeleri nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır.

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit B, HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA seviyeleri ve yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğerde orta veya şiddetli nekroinflamasyon ve fibrozis vardır. Faz 1'den birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Yetişkinlik döneminde enfekte olan kişilerde daha sık ve/veya hızlı bir şekilde bu faza ulaşılır. Bu fazın sonucu değişkendir. Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu meydana gelir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girilir. Diğer hastalarda HBV kontrol altına alınamaz ve hastalar HBeAg negatif KHB fazına ilerler.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu, eski terminoloji ile inaktif taşıyıcı, hepatit B e antijenine karşı antikor (Anti HBe) varlığı, saptanamayan veya düşük (<2000 İÜ/ml) HBV DNA seviyeleri ve normal ALT düzeyleri ile karakterizedir. Bu fazdaki hastalarda minimal hepatik nekroinflamasyon ve düşük seviyede fibrozis olabilir. Hastalar, bu fazda kalırlarsa siroz veya HSK'ye ilerleme riski düşüktür. Ancak çoğunlukla HBeAg negatif kronik hepatit fazına ilerleme meydana gelir. Her yıl vakaların %1-3'ünde ise spontan olarak HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon meydana gelebilir (46).

Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit, Anti Hbe varlığı ve persistan veya dalgalı orta-yüksek serum HBV DNA seviyeleri ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır. Bu faz, düşük spontan hastalık remisyon oranları ile ilişkilidir (46).

Faz 5: HBsAg negatif faz, okült HBV enfeksiyonu olarak da bilinir. HBsAg yokluğu, Anti Hbc pozitifliği ve Anti Hbs varlığı veya yokluğu ile karakterizedir. Bu fazdaki hastalar normal ALT değerlerine ve her zaman olmasa da çoğunlukla saptanamayan serum HBV DNA'sına sahiptir. Ancak HBV DNA (cccDNA) karaciğerde saptanabilir. Siroz başlangıcından önceki HBsAg kaybı, minimal karaciğer sirozu, dekompanseasyon ve HSK gelişimi ile ilişkilidir. Ancak siroz HBsAg kaybından önce gelişmişse bu hastalar HSK riski altındadır ve bu nedenle HSK taramasına devam edilmelidir. İmmünsüpresyon, okült HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV reaktivasyonuna yol açabilir (46).

2.7. Tanı

2.7.1. Akut Hepatit B Tanısı

Akut HBV enfeksiyonu ile karakterize serolojik testler, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B kor antijenine karşı IgM antikor (Anti HBc IgM) pozitifliğiyle.

Ateş, baş ağrısı, halsizlik, anoreksiya, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, sarılık semptomlarının veya yüksek serum alanin transaminaz (ALT) düzeylerinin varlığı durumunda HBsAg ve Anti HBc IgM pozitifliği AHB tanısı koydurur. Enfeksiyonun erken dönemlerinde viral replikasyonu gösteren HBeAg ve HBV DNA kanda saptanır.

HBsAg, viral yüzey ile bağlantısı nedeniyle saptanan ilk virolojik belirteçtir. HBcAg ve HBeAg, nükleokapsid yapının immün aracılı yıkımı sonrası immün sistem tarafından tespit edilir ve antikor yanıtı oluşur (48).

Nadiren hastalar HBsAg ve Anti-HBs'nin negatif, Anti HBc IgM pozitif olduğu pencere döneminde başvurabilir. Virüs klirensinin daha hızlı olma eğiliminde olduğu fulminan hepatit B hastalarında, pencere dönemi daha yaygın görülür.

2.7.2. Kronik Hepatit B Tanısı

KHB tanısı HBsAg'nin kanda altı aydan uzun süre saptanması ile koyulur. KHB tanılı hastalardan ilk değerlendirmede ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Siroz belirti ve semptomları, alkol kullanım öyküsü, ailede hepatit ve HSK öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır (7).

İlk değerlendirmede istenecek laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, ALT, AST, total bilirubin, alkalen fosfataz, albümin ve INR (international normalized ratio = INR) mutlaka olmalıdır. Serolojik testlerden HBeAg ve Anti-HBe, viral yükün değerlendirilmesi için HBV DNA, koenfeksiyon açısından Anti-HCV, Anti-HDV ve Anti-HIV ilk değerlendirmede istenmesi gereken diğer testlerdir (7).

Her hasta HSK açısından ultrasonografi (USG) ya da alternatif yöntemler ile taranmalıdır. Alfa fetoprotein (AFP), HSK taranmasında faydalı olan biyokimyasal bir testtir. Karaciğer biyopsisi ise karaciğer fibrozisinin belirlenmesi sağlayan tanısal bir işlemdir. Ülkemizde tedavi başlanması için Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) tarafından belirlenen kriterlerden bir tanesidir.

İlk değerlendirme sonucunda hastalara tedavi başlanması açısından karar verilmelidir. Tedavi başlanmayan hastalar ilk yıl üç ayda bir, sonrasında hasta özelinde üç-altı aylık aralıklarla takiplere çağırılmalı ve bu kontrollerde tedavi başlanması açısından tekrar değerlendirilmelidir (49).

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 IU/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 IU/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

Şekil 6. HBV enfeksiyonunda serolojik tanı (50).

2.8. Tedavi

2.8.1. Akut Hepatit B Tedavisi

Akut HBV enfeksiyonunda antiviral tedavilerin faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (51). Hastaların semptomlarına yönelik destek tedavisi verilmesi ve yatak istirahati önerilmektedir. Bu hastalarda diyet kısıtlamasına gerek yoktur.

Hayatı tehdit eden şiddetli akut hepatit ve fulminan hepatit durumunda NA ile tedavi önerilir. Şiddetli akut hepatit; koagülopati (İNR > 1.5) , uzamış hastalık seyri (4 haftadan uzun süren sarılık) ve akut karaciğer yetmezliği (serum transaminaz değerlerinde yükseklik, hepatik ensefalopati vb.) bulgularının olmasıdır (2, 52). Fulminant hepatit; sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan klinik bir tablodur. Fulminan hepatit düşünülen hastalar mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze sevki planlanmalıdır (27, 53).

NA ile erken antiviral tedavinin akut karaciğer yetmezliğine ilerlemeyi, karaciğer transplantasyonunu veya mortaliteyi önleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. TDF, ETV veya LAM'ın akut şiddetli hepatit B'de güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Erken NA tedavisi kronik hepatit B gelişme riskini artırmaz (54).

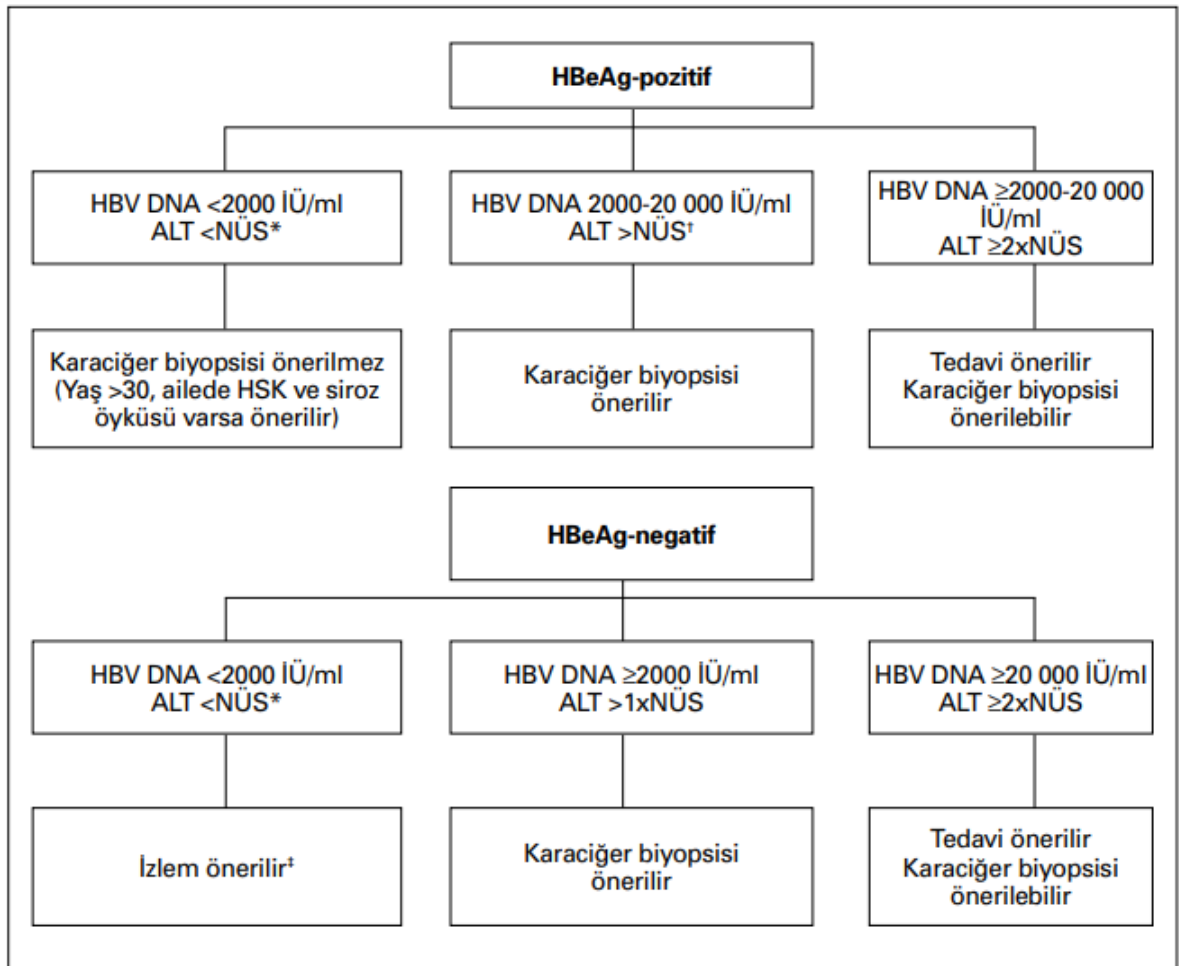
2.8.2. Kronik Hepatit B Tedavisi

KHB'li hastalarda tedavinin amacı HBV replikasyonunu baskılayarak hastalığın ilerlemesini ve dolayısıyla HSK, siroz ve karaciğer yetmezliği gelişimini önleyerek sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırmaktır. Mevcut tedavi rejimleri virüsün replikasyonunu baskılamada başarılıdır ancak hala HBV eradikasyonu mümkün değildir. Bunun sebebinin enfekte hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın eradike edilememesi olduğu bilinmektedir (55). Bu nedenle tedavi kesilmesi durumunda reaktivasyon görülebilmektedir.

Antiviral tedaviler ayrıca anneden bebeğe bulaşım, immünsüprese tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun ve HBV'ye bağlı ekstrahepatik bulguların önlenmesinde de faydalıdır (2, 56).

KHB tanısı alan her hasta tedavi başlanması açısından değerlendirilmelidir. Tedavi kararı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine, siroz ve HSK geliştirme risklerine göre bireyselleştirmelidir (57). HBeAg, HBV DNA, serum ALT düzeyleri, karaciğer histolojisi ve fibrozis derecesi tedavi başlanması için yol göstericidir.

Ülkemizde ve dünyada farklı derneklerin ve çalışma gruplarının hazırladığı Hepatit B tedavi rehberleri yayınlamaktadır. Bu rehberlerde tedavi endikasyonları benzer olmakla birlikte farklılıklar da gözlenmektedir.



Şekil 7. KHB hastalarında izlem ve tedavi kararı (50).

* 3-6 ay arayla en az 3 kez normalin üst sınırını geçmemesi.

† 3-6 ay arayla en az 2 kez normalin üst sınırını geçmesi.

‡ İleri karaciğer hastalığı olmayan veya HDV koinfeksiyonu / süperinfeksiyonu olmayan hastalarda.

Ülkemizde KHB tedavisi başlanmasında Sağlık Uygulama Tebliğ (SUT) tarafından belirlenen kriterler vardır. Hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir. Karaciğer sirozu yokluğunda ise:

- Erişkin hastalarda HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 İÜ/ml) veya üzerinde olması ve
- Karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olması durumunda tedavi başlanılabilir.

2017 yılında yayınlanan EASL kılavuzunda HBV DNA >20.000 İÜ/ml ve ALT >2 XNÜS olan hastalarda fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir (2).

Şuan KHB hastaları için iki ana tedavi seçeneği mevcuttur: NA veya pegile interferon alfa (PegIFN α) (2, 7). KHB tedavisi için kullanım onayı alan NA grubu ilaçlar; LAM, ADV, ETV, TBV, TDF, TAF' dır. Bunlardan LAM, ADV, TBV düşük direnç bariyerine sahip ilaçlar iken, ETV, TDF, TAF yüksek direnç bariyerine sahip ilaçlardır.

ETV, TDF, TAF gibi yüksek direnç bariyerine sahip bir NA ile tedaviye başlamanın avantajı, ilaçların öngörülebilir uzun süreli viral baskılama sağlayan güçlü antiviral etkinliğe ve olumlu güvenlik profiline sahip olmalarıdır (2, 7). Bu ilaçlar HBV ile enfekte olan herhangi bir hastada güvenle kullanılabilir. Dekompanse karaciğer hastalığı, karaciğer nakli, ekstrahepatik bulgular, akut hepatit B veya kronik HBV alevlenmesi gibi hasta alt gruplarında bu ilaçlar tek tedavi seçeneğidir (58-60). NA grubu ilaçlar ayrıca immünsüprese tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için de tek tedavi seçeneğidir (56, 61).

PegIFN α bazlı bir tedavi yaklaşımının mantığı, sınırlı bir tedavi süresi ile uzun vadeli immünolojik kontrol sağlamaktır. PegIFN α tedavisinin ana dezavantajları, tedavi yanıtının yüksek değişkenliğe sahip olması ve olumsuz güvenlik profiline sahip olmalarıdır (2, 7, 57).

Pegile interferon alfa (PegIFN α)

IFN'lerin antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır. IFN-alfa ve IFN-beta, ağırlıklı olarak antiviral etkiye sahipken, IFN-gamma daha çok immünomodülatör bir ajandır. IFN-alfa, HBV tedavisinde kullanım onayı olan tek interferondur. Başlangıçta kullanılan standart IFN'lerin yerini günümüzde pegile interferonlar (PegIFN) almıştır.

IFN'ler uzun yıllardır KHB tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizmaları hala net değildir. IFN'lerin spesifik genleri indükleyerek HBV yaşam döngüsüne müdahale ettiği düşünülmektedir (62). Ayrıca hücrel immüniteyi artırarak HBV ile enfekte hepatositlerin temizlenmesine yardımcı olur (63).

Pegile interferon alfa (PegIFN α) tedavisinin, NA göre daha yüksek Anti-HBe serokonversiyonu ve HBsAg kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46, 64, 65). Ancak tedavi sonuçları HBV genotipleri arasında farklılık göstermektedir.

PegIFN α için önerilen tedavi süresi 48 haftadır. Genç yetişkinler ve gelecekte gebe kalmayı planlayan kadınlar gibi sınırlı tedavi süresi isteyen, daha önce tedavi almamış hastalar için PegIFN α uygun bir tedavi seçeneği olabilir (66).

Dekompanse sirozu olan hastalarda pegile interferonlar kontrendikedir (2, 67). PegIFN α tedavisi ayrıca hafif mielosupresyon, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkilidir (2).

Lamivudin (LAM)

LAM ülkemizde 2000'li yılların başından itibaren KHB tedavisinde kullanılan sentetik bir nükleozid analogudur. LAM etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olmasına rağmen direnç gelişimi nedeniyle günümüzde KHB tedavisinde kullanım sıklığı azalmıştır. LAM direnci HBV polimeraz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Kliniğimizde yapılan 267 hastanın dahil edildiği bir çalışmada lamivudin'e primer direnç oranı %4 bulunmuştur (68). Uzun süreli lamivudin kullanımı sonrası ise %70'i bulan kazanılmış direnç oranları bildirilmiştir (2, 69). KHB hastalarında önerilen lamivudin dozu günde bir defa 100 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Adefovir (ADV)

ADV, bir nükleotit analogudur. Bir ön ilaç olan adefovir dipivoksil ilk olarak HIV tedavisi için araştırılmıştır. Ancak lamivudin dirençli KHB enfeksiyonunda etkili olduğu daha sonra bulunmuştur (70). LAM kıyasla ADV direnci daha az görülmektedir. Ancak uzun süreli ADV kullanan hastalarda 5 yılın sonunda %29 oranında direnç saptanmıştır (2). Adefovir dipivoksil dozu günde bir defa 10 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Telbivudin (TBV)

TBV sentetik bir nükleozid analogudur. Hücre içinde aktif trifosfat formuna fosforile edilir. Viral DNA polimeraz'ı inhibe ederek antiviral etki gösterir. TBV'nin, LAM ve ADV ile karşılaştırıldığında daha potent antiviral etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ancak artan ilaç direnci ve olumsuz yan etki profili nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Düzenli kullanım sonrası iki yılın sonunda %17 oranında direnç saptanmıştır (2). Günde bir kez 600 mg dozunda kullanılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)

Tenofovir, adenosin nükleotit analogudur ve oral yolla alındığında absorpsiyonu kötüdür. Bu nedenle bir ön ilaç olan TDF kullanılır. TDF hücre içinde tenofovire hidrolize edilir ve daha sonra aktif formu olan tenofovir difosfata dönüşerek viral DNA polimerazı inhibe eder (71). TDF, 2008 yılında KHB tedavisi için kullanım onayı almıştır. Tedavi dozu günde bir defa 300 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Tenofovir Alafenamid (TAF)

TAF bir tenofovir ön ilacıdır ve TDF gibi hücre içinde tenofovire dönüşerek etki gösterir. Her ne kadar TAF ve TDF'nin antiviral etki mekanizmaları aynı olsa da ilaç biyoyararlanım oranları, plazma konsantrasyonları ve dokulara geçiş miktarları farklılık göstermektedir. TAF, TDF'ye oranla daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Ayrıca TAF düşük plazma konsantrasyonlarına rağmen yüksek hücre içi ilaç konsantrasyonlarına ulaşır (72). Bu durum iki ilaç arasındaki yan etki profili ve dozaj farklılığının sebebini açıklamaktadır (73).

TAF'ın, TDF'ye kıyasla hem böbrek fonksiyonu hem de kemik mineral yoğunluğu üzerinde çok daha olumlu bir yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (74, 75). Tenofovir böbreklerden atılır. TDF'ye bağlı nefrotoksisite tenofovirin proksimal tübül üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır (76). Uzun süreli TDF kullanımı sonrası kemik mineral yoğunluğunda görülen azalmanın proksimal tübülden fosfat kaybına bağlı olduğu tespit edilmiştir (77, 78).

TAF dozu günde bir defa 25 mg'dır. Kreatinin klirensi >15 ml/dk ve rutin hemodiyaliz hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyalize girmeyen son dönem böbrek yetmezliği hastalarında TAF önerilmemektedir.

Entekavir (ETV)

ETV, hücre içinde guanozin trifosfata fosforile edilerek viral polimerazı inhibe eden nükleozid analogudur. ETV, TDF ve TAF ile birlikte uluslararası rehberler tarafından KHB tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (2, 7, 12). ETV dozu yetişkinlerde günde bir defa 0.5 mg'dır. Dekompanse karaciğer sirozunda tedavi dozu günde bir defa 1 mg'dır. Daha önce LAM tedavisi almış olan hastalarda da günlük entekavir dozu 1 mg olarak önerilmektedir. Ancak bu hastalarda ETV yerine tenofovir tercih edilmelidir (2, 7). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir.

Uzun süreli ETV veya tenofovir monoterapisi sonrası karaciğer hastalığının ilerlemesinin durduğu, histolojik nekroinflamasyon ve fibrozun iyileştiği ve siroz gelişmiş hastalarda sirozun gerilediği görülmüştür (46, 79). Dekompanse siroz hastaları, dekompanse sirozun erken bir aşamasında ise siroza bağlı komplikasyonların ve karaciğer transplantasyon ihtiyacının azaldığı saptanmıştır (46). Uzun süreli ETV veya tenofovir monoterapisi sonrası HSK görülme insidansında da azalma gösterilmiştir (80).

2.9. Tedavi Yanıtı

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak yapılabilir. Uluslararası rehberlerin terminolojileri benzer olmakla birlikte farklılıklar da göstermektedir.

NA ile tedavi edilen hastalarda HBV DNA düzeyinin saptanamaması virolojik yanıt olarak edilir. Tedavinin üçüncü ayında HBV DNA düzeyinde 1 log İÜ/ml'den daha az düşüş olması virolojik başarısızlıktır. Tedavinin altıncı ayında HBV DNA düzeyinde 1 log İÜ/ml'den daha fazla düşüş mevcut ancak HBV DNA hala saptanabilir düzeyde ise bu durum kısmi virolojik yanıt olarak kabul edilir (2, 12).

PegIFN ile tedavi edilen hastalarda HBV DNA düzeyinin <2000 İÜ/ml olması virolojik yanıt kabul edilir. Tedavi bittikten 12 ay sonra HBV DNA düzeyi hala <2000 İÜ/ml ise bu durum kalıcı virolojik yanıt olarak adlandırılır. (2, 12).

HBeAg pozitif olgularda HBeAg kaybı ve Anti-HBe serokonversiyonu olması serolojik yanıttır. HBsAg kaybı ve Anti-HBs serokonversiyonu olması da yine serolojik yanıt kabul edilir (2, 12).

Biyokimyasal yanıt; serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir (2, 12).

Histolojik yanıt; tedavi öncesi karaciğer biyopsisine kıyasla fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın histolojik aktivite indeksinde en az iki puan azalma olması veya Metavir evrelemesi ile fibrozda en az bir puan azalma olmasıdır (12).

KHB'li hastalarda Anti-HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın HBsAg kaybı olması fonksiyonel kür olarak adlandırılır (81). HBsAg kaybı antiviral tedavi sonrası ya da spontan gerçekleşebilir. PegIFN ile tedavi edilen hastalarda HBsAg kaybı NA ile tedavi edilenlere göre daha sık görülür (7).

2.10. Tedavi İzlemi

NA ile tedavi edilen hastaların karaciğer fonksiyon testleri ilk yıl üç ayda bir, sonrasında altı ayda bir izlenmelidir. Serum HBV DNA düzeyleri ise ilk yıl üç ayda bir, sonrasında ise altı ila on iki ayda bir takip edilmelidir. HBV DNA düzeyleri saptanamaz durumda olan hastalardan yılda bir defa HBsAg bakılmalıdır. HBsAg'de negatifleşme saptanması durumunda Anti-HBs istenmelidir (2).

ETV ve TDF ile uzun süreli tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarında minimal bir düşüş olduğu bildirilmiştir ancak TDF'nin nefrotoksisite potansiyeli daha yüksektir. Bu nedenle, TDF ile tedavi edilen tüm KHB hastaları serum kreatinin ve serum fosfat seviyeleri ile böbrek fonksiyonları açısından izlenmelidir (2, 12).

Kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dekompanse siroz ve nefrotoksik ilaç kullanımı olan hastalar nefrotoksisite açısından yüksek risklidir. Bu hasta grubu herhangi bir NA ile tedavi ediliyorsa böbrek fonksiyonları açısından takip edilmelidir (2). Renal izlem sıklığı, ilk yıl boyunca her üç ayda bir sonrasında kötüleşme olmazsa altı ayda bir olmalıdır.

PegIFN α ile tedavi edilen hastalar ayda bir tam kan sayımı ve serum ALT düzeyi, üç ayda bir TSH ile takip edilmelidir. PegIFN α tedavisinin 3. 6. ve 12. aylarında ve tedaviden sonra 6. ve 12. aylarda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve Anti-HBe bakılmalıdır (2, 12).

PegIFN α ile tedavi sonrası HBV DNA değerleri saptanamayan ve HBeAg negatif olan hastalardan yılda bir defa HBsAg bakılmalıdır. HBsAg negatif ise Anti-HBs istenmelidir.

2.11. Tedavi Sonlanması

NA ile tedavi edilen hastalar için kesin bir tedavi süresi yoktur. Uluslararası rehberlerin benzer önerileri olmakla birlikte farklılıklar da mevcuttur. Tıpkı tedavi

başlanmasında olduğu gibi tedavi kesilmesinde de karar her hasta özelinde bireyselleştirilmelidir. NA ile uzun süre tedavinin dezavantajları; süresiz tedavinin getirdiği uyum sorunu, ilaç direnci ve ilaç maliyeti iken, tedavi kesilmesinin dezavantajları ise virolojik relaps, hepatik dekompanseasyon, kanser ve ölüm riskidir (7).

NA ile tedavi edilen sirozlu kişilerde dekompanseasyon ve ölüm riski nedeniyle tedavinin kesilmesi önerilmez (7). Sirotik olmayan HBeAg negatif KHB hastalarında HBsAg kaybı olması durumunda tedavi kesilebilir (2). Tedavisi kesilen hasta üçer ay aralıklarla en az bir yıl takip edilmelidir. Anti-HBe serokonversiyonu gelişen HBeAg pozitif KHB hastalarında en az 12 ay boyunca kalıcı ALT normalliği ve HBV DNA negatifliği olduğu takdirde tedavi kesilebilir (2, 7). Tedavisi kesilen hasta üçer ay aralıklarla en az bir yıl takip edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde 1 Haziran 2018 ve 1 Haziran 2022 tarihleri arasında KHB tanısıyla takip edilen ve Tenofovir alafenamid tedavisi alan 133 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların verilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı ve veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızın şartlarına uyan 78 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olmak
- Bir yıl ve üzerinde Tenofovir alafenamid tedavisi almak
- Tedavi naif veya tedavi deneyimli olmak

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Tenofovir alafenamid tedavisini düzenli kullanmamak
- Karaciğer sirozu tanısı almış olmak
- HCV, HDV ve HIV ile koenfekte olmak
- Tedavi alırken poliklinik takiplerini bırakmak, rutin laboratuvar takibi yapılamamış olmak
- KHB tedavisinde kullanılan diğer antiviral ilaçlarla birlikte kombine tedavi almak

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, tedavi deneyimli veya deneyimsiz olması, tedavi deneyimli hastalarda kullanılan tedaviler ve ilaç yan etkileri ile ilgili bilgiler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden edinildi. Rutin poliklinik takiplerinde alınan anamnezler doğrultusunda hastalar halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, ishal, kilo kaybı, kilo alımı, kaşıntı ve döküntü yan etkileri açısından tarandı. Hastaların tedavi başlangıcında ve sonrasında (3., 6., 12., 24. ve 36. ay) ölçülen HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG-IgM, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HEV, Anti-HCV, HBV DNA, hemoglobin (HB), lökosit, trombosit (PLT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alfa fetoprotein (AFP), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), direkt bilirubin, total bilirubin, BUN, kreatinin, albümin, total protein, serum sodyum, serum potasyum, serum kalsiyum değerleri retrospektif olarak tarandı.

Hastaların mevcut verileri ile tedavi başlangıcı ve tedavi sürecindeki viral yükleri, tam kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik parametreleri karşılaştırıldı. Tedavi yanıtları veya yan etkileri karşılaştırmak için gerekli olan anamnez, fizik muayene veya laboratuvar testleri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Rutin biyokimyasal testler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser ve Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitlerle ve spektrofotometri yöntemiyle ölçüldü. Hepatit göstergeleri üçüncü kuşak enzim immünassay (EIA) yöntemiyle (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, antiHBs, anti-HCV; Cobas; Roche, USA), HBV DNA seviyesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi (Abbott Real Time HBV; Abbott Laboratories, Germany) ile ölçüldü.

3.1. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi virolojik yanıt olarak değerlendirildi. Tedavinin üçüncü ayında HBV DNA düzeyinde 1 log İÜ/ml'den daha az düşüş olması virolojik başarısızlık kabul edildi. Tedavinin altıncı ayında HBV DNA düzeyinde 1 log İÜ/ml'den daha fazla düşüş mevcut ancak HBV DNA hala saptanabilir düzeyde ise bu durum kısmi virolojik yanıt olarak kabul edildi (2, 12).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi ile ölçülen HBV DNA tespit sınırı 10 İÜ/ml'dir. Çalışmamızda HBV DNA düzeyi 10 İÜ/ml'den daha düşük olan hastaların HBV DNA düzeyi negatif kabul edildi.

HBeAg pozitif olgularda HBeAg kaybı ve Anti-HBe serokonversiyonu olması serolojik yanıt olarak değerlendirildi. HBsAg kaybı ve Anti-HBs serokonversiyonu olması da yine serolojik yanıt olarak değerlendirildi (2, 12).

Serum ALT seviyesinin normal aralığa (< 40 Ü/l) gerilemesi biyokimyasal yanıt olarak değerlendirildi (12).

Anti-HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın HBsAg kaybı olması fonksiyonel kür olarak değerlendirildi (81).

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi konusunda; Tanımlayıcı istatistiksel ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada ölçümlerinin farklı zamanlara göre incelenmesinde Friedman testi ve farklı olan ölçümlerde farkın incelenmesi için wilcoxon işaret testi

yapılmıştır. HBV DNA düzeylerinin farklı zamanlarda farklı düzeylerde olup olmadığını saptamak için Mcnemar testi yapılmıştır. Çalışmada Anti-HBe ve HBeAg düzeylerine göre incelemelerde Mann Whitney U testi analizi yapılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

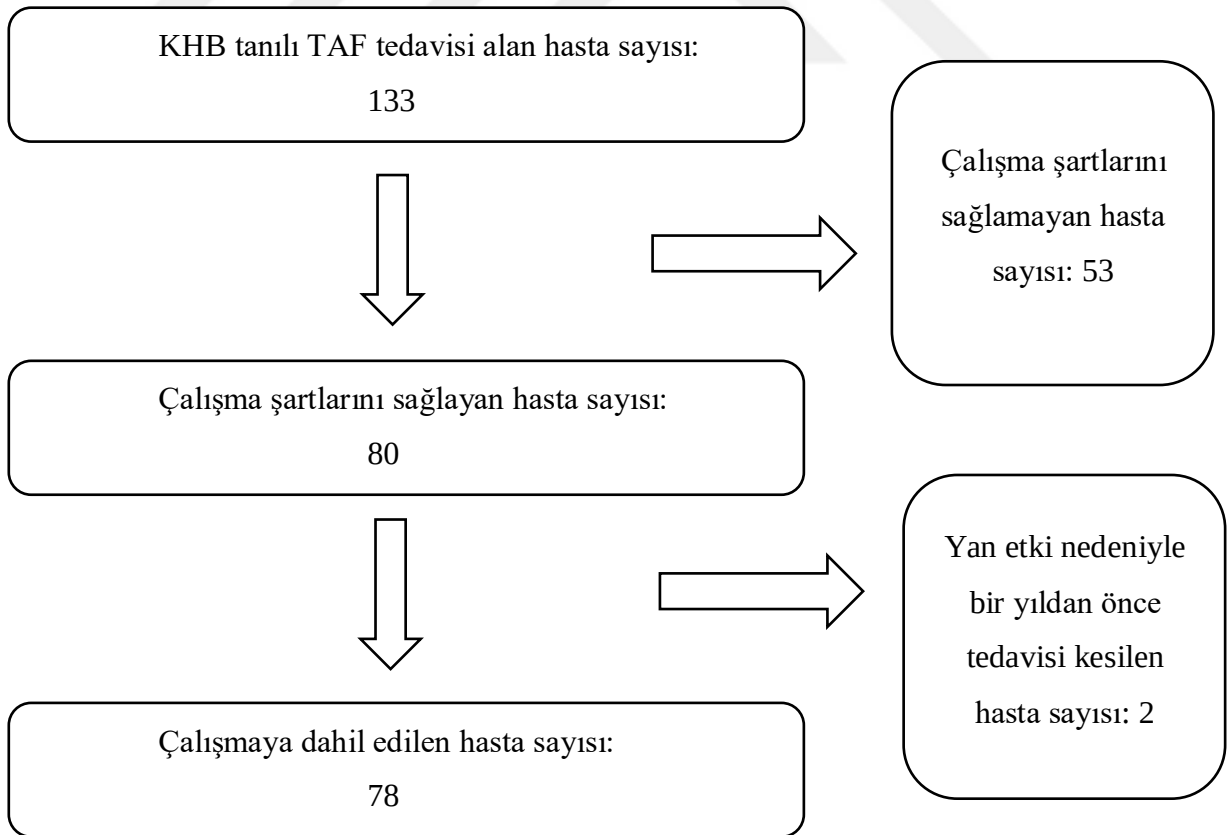
Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (25 Mayıs 2022 tarihli ve 2022/352 sayılı karar) alındı.



4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B tanılı hastalardan TAF tedavisi alanlar hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı. Bu şartları sağlayan 133 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Ölen, karaciğer sirozu tanısı olan, HCV ile koenfekte olan ve rutin poliklinik takiplerine düzenli gelmediği tespit edilen 53 hasta çalışmadan çıkarıldı.

80 hastadan ikisinde tedavi başladıktan sonra ilk bir ay içerisinde gelişen yan etkiler nedeniyle TAF tedavisinin kesildiği görüldü. Bu hastalardan ilki 55 yaşındaki bir kadındı. Karın ağrısı, döküntü ve kaşıntı şikayetleri nedeniyle TAF tedavisi 10. günde kesildi. İkincisi 70 yaşındaki bir kadındı. Bulantı, kusma, halsizlik ve döküntü yan etkileri nedeniyle TAF tedavisinin 30. gününde sonlandırıldığı saptandı. Kalan 78 hasta ile çalışmanın verileri analiz edildi.



Şekil 8. Çalışmanın planlanması

4.1. Demografik özellikler

78 hastanın 41'i (%52.6) erkek, 37'si (%47.4) kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 55,8±11,8 yıl (min. 35- maks. 83), kadın hastaların yaş ortalaması 54,1±15,2 yıl (min. 24- maks. 84) olduğu saptanmıştır. Erkek hastaların yaşı ile kadınların yaşı arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,54).

Hastaların 43'ünde (%55.1) eşlik eden hastalık öyküsü mevcuttu. Hipertansiyon 23 (%29.5), diyabetes mellitus 10 (%12.8), koroner arter hastalığı 6 (%7.7), kronik böbrek yetmezliği 3 (%3.8), kronik obstrüktif akciğer hastalığı/astım 5 (%6.4), malignite 8 (%10.3) hastada saptandı.

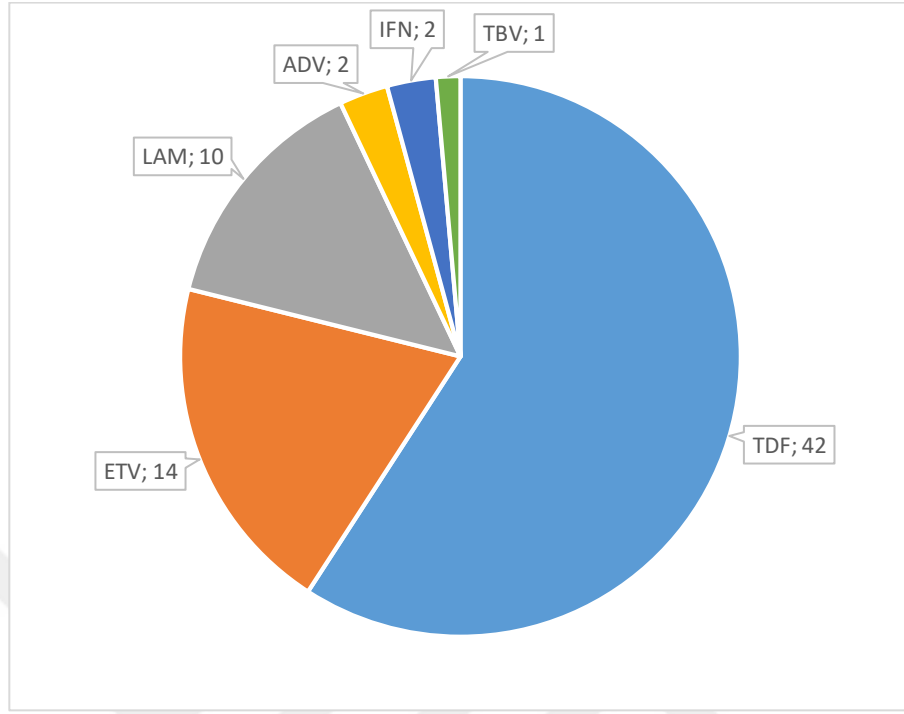
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler		n=78
Yaş	Kadın, yıl, (ort, ±ss)	54,1±15,2
	Erkek, yıl, (ort, ±ss)	55,8±11,8
Cinsiyet	Kadın, n, (%)	37 (47.4)
	Erkek, n, (%)	41 (52.6)
Tedavi deneyimi	Naif, n, (%)	20 (25.6)
	Tedavi deneyimli, n, (%)	58 (74.4)
Eşlik eden hastalık	Hipertansiyon, n, (%)	23 (29.5)
	Diyabetes mellitus, n, (%)	10 (12.8)
	Koroner arter hastalığı, n, (%)	6 (7.7)
	Kronik böbrek yetmezliği, n, (%)	3 (3.8)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/astım, n, (%)	5 (6.4)
	Malignite, n, (%)	8 (10.3)
	Diğer, n, (%)	18 (23.1)

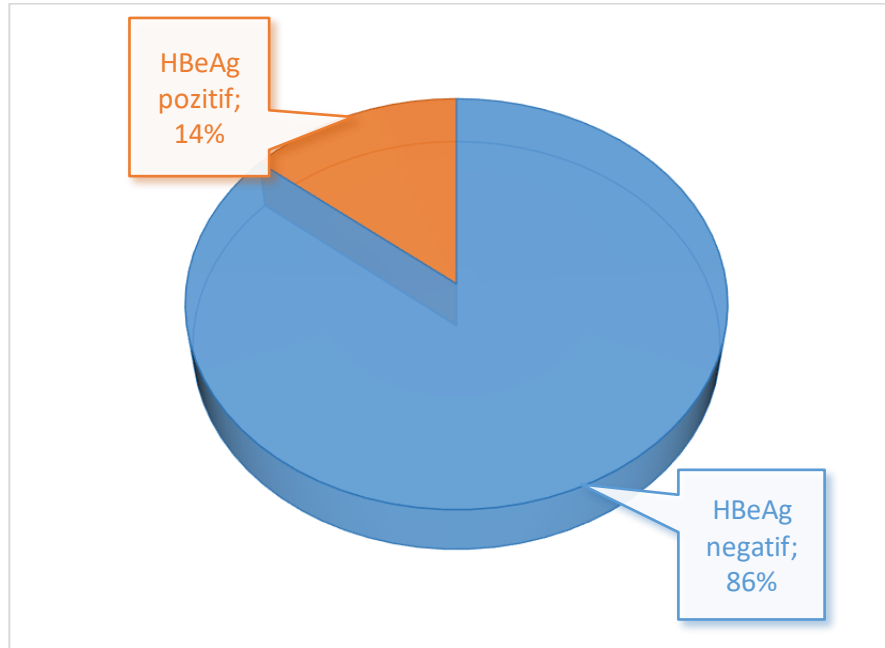
Hastaların 20'si (%25.6) tedavi naif, 58'i (%74.4) tedavi deneyimliydi. TDF deneyimli hasta sayısı 42 (%53.8), ETV deneyimli hasta sayısı 14 (%17.9), LAM deneyimli hasta sayısı 10 (%12.8), IFN deneyimli hasta sayısı iki (%2.5), ADV deneyimli hasta sayısı iki (%2.5), TBV deneyimli hasta sayısı bir idi (%1.3) (Şekil 9).

Hastaların 11'inde (%14.1) HBeAg pozitifliği mevcuttu (Şekil 10).

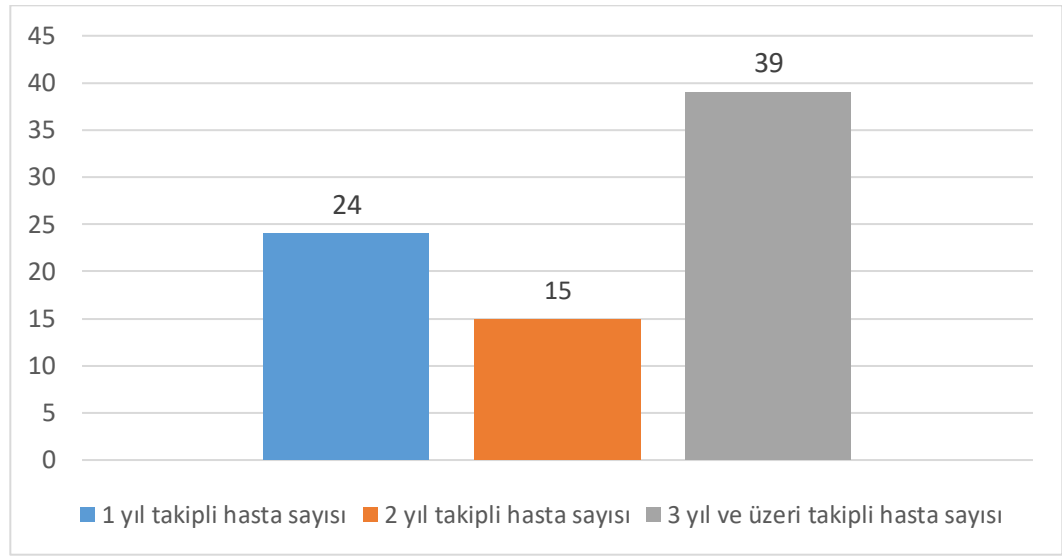
78 hastanın 39'u (%50) en az üç yıldır takip edilen hastalardı. Hastaların 15'i (%19.2) iki yıldır, 24'ü (%30.8) ise bir yıldır takip edilen hastalardan oluşuyordu (Şekil 11).



Şekil 9. Tedavi deneyimli hastaların aldığı tedaviye göre dağılımları



Şekil 10. HBeAg pozitif ve negatif hasta oranları



Şekil 11. Takip sürelerine göre hasta sayıları

4.2. HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi

HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 2. HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi

HBV DNA		N	%	p	fark
Başlangıç	Pozitif	26	33,3	0,01*	0>3-6>12-24>36
	Negatif	52	66,7		
3.Ay	Pozitif	9	11,5		
	Negatif	69	88,5		
6.Ay	Pozitif	7	9		
	Negatif	71	91		
12.Ay	Pozitif	3	3,8		
	Negatif	75	96,2		
24.Ay	Pozitif	3	5,6		
	Negatif	51	94,4		
36.Ay	Pozitif	0	0		
	Negatif	39	100		

Çalışmamızda HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre farklı oranlarda olduğu belirlenmiştir. Tedavi başlangıcında HBV DNA düzeyleri daha yüksek oranda pozitif iken 36. ayda yüksek oranda negatif bulunmuştur (p=0,01).

Tablo 3. Başlangıç HBV DNA düzeyi pozitif ve negatif hastaların HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi

HBV DNA		HBV DNA Başlangıç				p
		Pozitif (n=26)		Negatif (n=52)		
		n	%	n	%	
3.Ay	Pozitif	9	34,6	0	0	0,01*
	Negatif	17	65,4	52	100	
6.Ay	Pozitif	6	23,1	1	1,9	0,01*
	Negatif	20	76,9	51	98,1	
12.Ay	Pozitif	3	11,5	0	0	0,04*
	Negatif	23	88,5	52	100	
24.Ay	Pozitif	3	18,7	0	0	0,03*
	Negatif	13	81,3	38	100	
36.Ay	Pozitif	0	0	0	0	-
	Negatif	11	100	28	100	

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 4. Başlangıç HBV DNA düzeyi pozitif olan HBeAg pozitif ve negatif hastaların HBV DNA düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi

HBV DNA		HBeAg				p
		Pozitif (n=7)		Negatif (n=19)		
		n	%	n	%	
Başlangıç	Pozitif	7	100	19	100	-
	Negatif	0	0	0	0	
3.Ay	Pozitif	4	57.1	5	26.4	0,04*
	Negatif	3	42.9	14	73.6	
6.Ay	Pozitif	4	57.1	2	10.5	0,01*
	Negatif	3	42.9	17	89.5	
12.Ay	Pozitif	3	42.9	0	0	0,01*
	Negatif	4	57.1	19	100	
24.Ay	Pozitif	3	42.9	0	0	0,01*
	Negatif	4	57.1	10	100	
36.Ay	Pozitif	0	0	0	0	-
	Negatif	5	100	7	100	

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Çalışmamızda başlangıç HBV DNA düzeyleri pozitif olan HBeAg pozitif ve negatif hastaların HBV DNA negatifleşme oranları değerlendirildi.

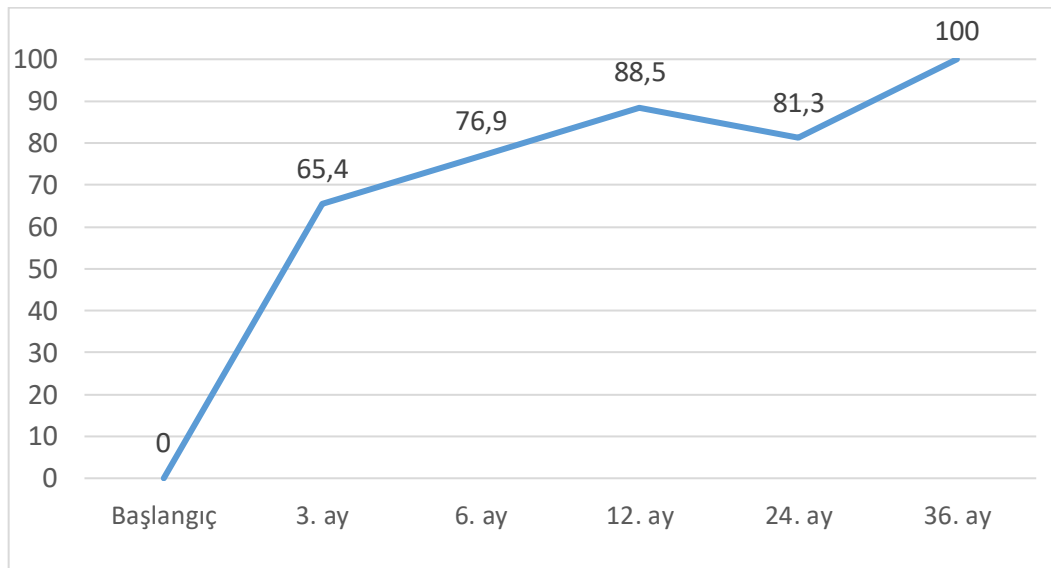
HBeAg negatif hasta grubunda sırasıyla 3., 6., 12. ve 24. aylarda daha fazla hastada HBV DNA negatifliği saptandı ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.01$).

36. ayda her iki hasta grubunda (HBeAg negatif ve pozitif) da HBV DNA negatifleşme oranı %100 idi.

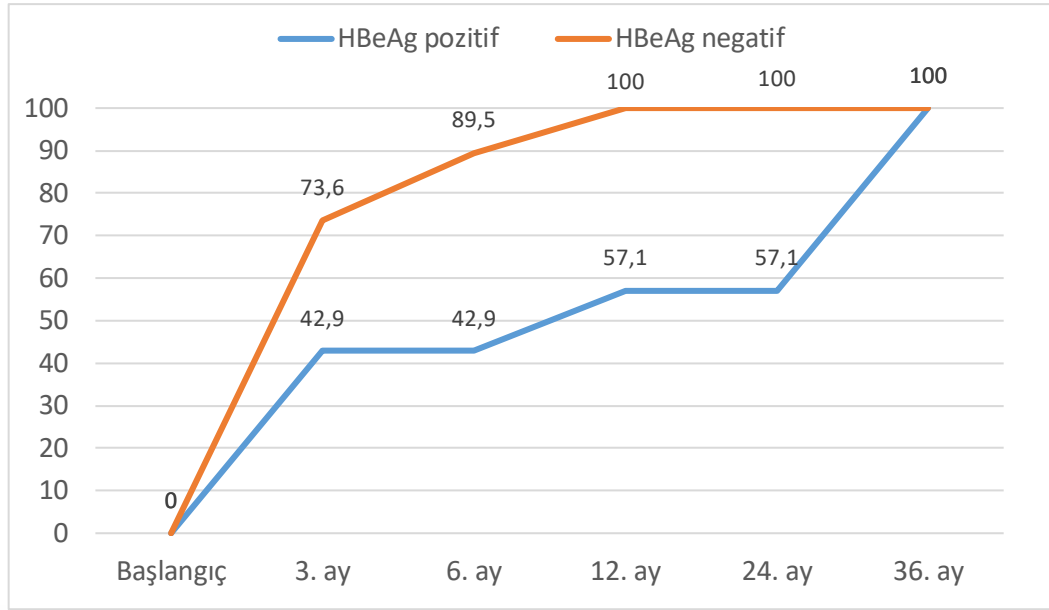
4.3. Virolojik Yanıt

TAF tedavisinin başlangıcında kanda saptanabilir viremi (HBV DNA düzeyi >10 İÜ/ml) olan hasta sayısı 26 (%33.3) idi. Başlangıçta HBV DNA düzeyi negatif olan 52 (%66.7) hastadan sadece birinde tedavinin 6. ayında HBV DNA düzeyi 15 İÜ/ml ölçülmüş ve pozitifleşmişti. İlk bir yılın sonunda sadece üç (HBV DNA pozitif hastaların %11.5'i) hastada kanda saptanabilir viremi mevcuttu. 36. ayın sonunda ise tüm hastaların HBV DNA düzeyi negatif olarak saptandı.

Hastaların 12. 24. ve 36. aydaki virolojik yanıt oranları sırasıyla %88.5, %81.3 ve %100 olarak saptandı (Şekil 12). HBeAg pozitif ve negatif hastaların virolojik yanıt oranları 36. ayda her iki hasta grubunda da %100 idi. Ancak HBeAg negatif hasta grubunda virolojik yanıtın daha hızlı olduğu görüldü. Örneğin 6. ayda HBeAg negatif hastalarda virolojik yanıt oranı %89.5 iken HBeAg pozitif hastalarda bu oran %42.9 idi (Şekil 13).



Şekil 12. Aylara göre virolojik yanıt oranları (%)



Şekil 13. HBeAg pozitif ve negatif hastaların aylara göre virolojik yanıt oranları (%)

4.4. Biyokimyasal Parametrelerinin Zamanlara Göre İncelenmesi

Hastaların tedavi başlangıcında ve sonrasında (3., 6., 12. ve 24. aylarda) ölçülen lökosit, PLT, ALT, AST, AFP, GGT, ALP, direkt bilirubin, total bilirubin, BUN, kreatinin, albümin, total protein, serum sodyum, serum potasyum, serum kalsiyum değerleri değerlendirilmeye alındı. Bu biyokimyasal parametrelerin zaman içerisindeki değişimi incelendi. Sonuçlar tablolarda belirtildi.

Tablo 5. Lökosit düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	Ort $\pm$ s.s.	p	Fark
Başlangıç	8328,85 $\pm$ 9492,83		
3.Ay	8910,64 $\pm$ 14349,53		
6.Ay	7939,77 $\pm$ 7342,98		
12.Ay	7572,66 $\pm$ 4628,48	0,19	-
24.Ay	8097,78 $\pm$ 11213,43		
36.Ay	7836,25 $\pm$ 7922,83		

Çalışmada hastaların lökosit düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,19, p>0,05).

Tablo 6. HB düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

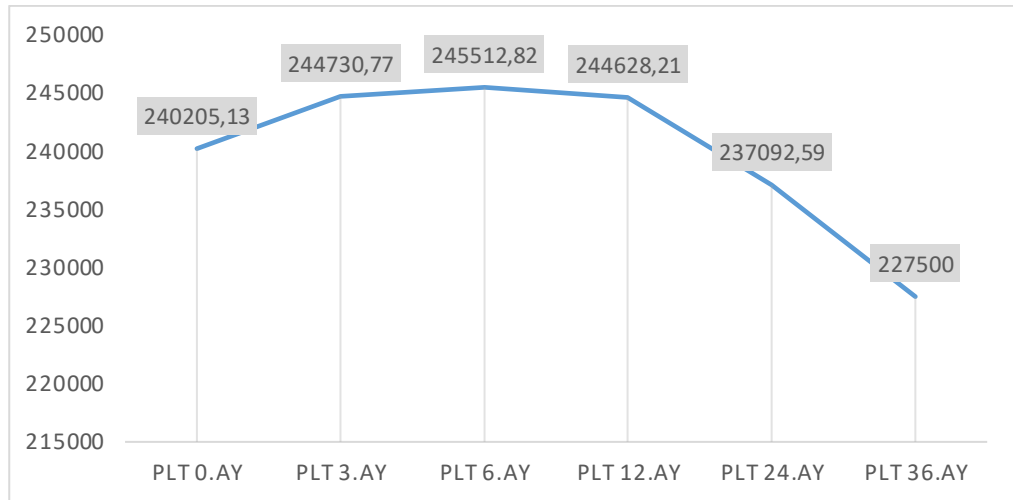
HB (g/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	14,45±1,78		
3.Ay	14,32±1,78		
6.Ay	14,37±1,84		
12.Ay	14,43±1,86	0,27	-
24.Ay	14,49±1,72		
36.Ay	14,59±1,36		

Çalışmada hastaların HB düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,27, p>0,05).

Tablo 7. PLT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

PLT (10 ³ /µl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	240205,13±69395,98		
3.Ay	244730,77±72884,12		
6.Ay	245512,82±68641,69		
12.Ay	244628,21±67263,02	0,01*	0-3-6-12>24-36
24.Ay	237092,59±65499,9		
36.Ay	227500±71571,02		

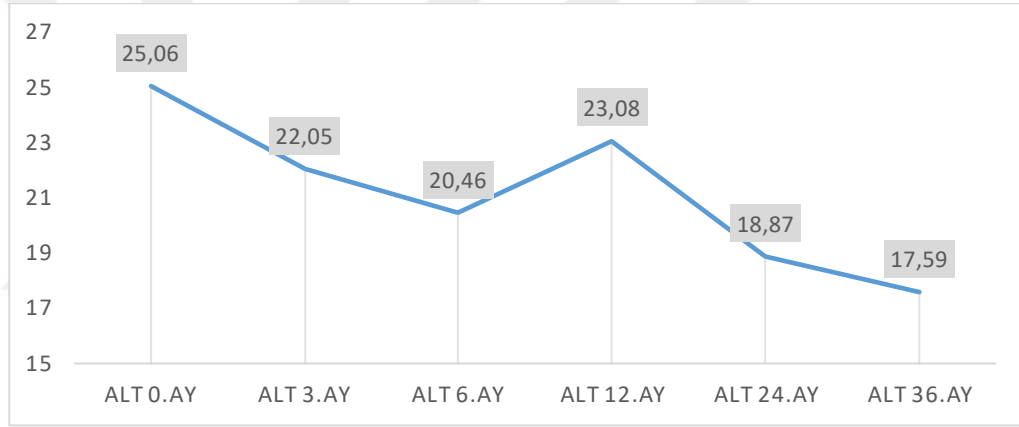
Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen PLT düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. Başlangıç, 3. 6. ve 12. aylardaki PLT düzeylerinin yüksek olduğu ancak 24. ve 36. aylarda PLT düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü görüldü (p=0,01).

**Şekil 14.** PLT düzeylerinin zamana göre seyri

Tablo 8. ALT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

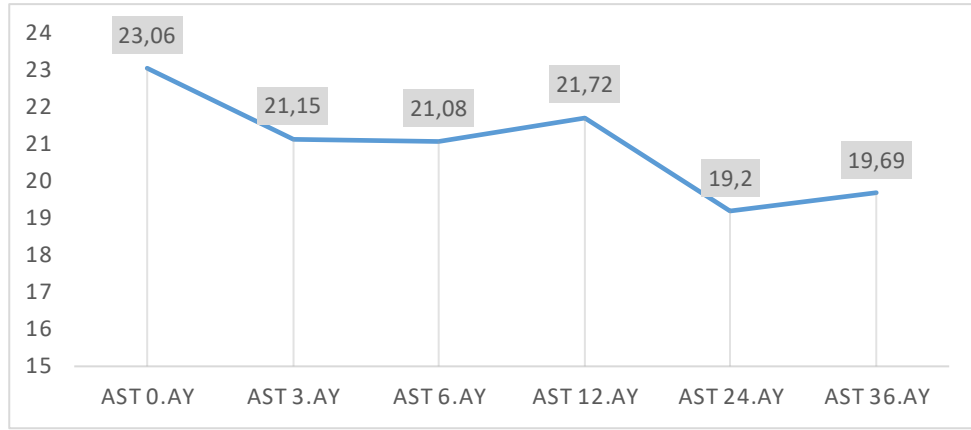
ALT (Ü/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	25,06±18,85		
3.Ay	22,05±13,87		
6.Ay	20,46±9,94	0,01*	0>3-6-12>24-36
12.Ay	23,08±25,79		
24.Ay	18,87±8,19		
36.Ay	17,59±10,94		

Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen ALT düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. Başlangıçtaki ALT düzeyleri yüksek iken, 3. ve 6. aylarda ALT düzeylerinin azaldığı görüldü. 24-36. aylarda ise ALT düzeylerinin en düşük seviyede olduğu saptandı (p=0,01).

**Şekil 15.** ALT düzeylerinin zamana göre seyri**Tablo 9.** AST düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

AST (Ü/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	23,06±11,36		
3.Ay	21,15±7,11		
6.Ay	21,08±9,25	0,01*	0>3-6-12>24-36
12.Ay	21,72±13,11		
24.Ay	19,2±6,57		
36.Ay	19,69±10,62		

Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen AST düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. Başlangıçtaki AST düzeyleri yüksek iken, 3. ve 6. aylarda AST düzeylerinin azaldığı görüldü. 24. ve 36. aylarda ise AST düzeylerinin en düşük seviyede olduğu saptandı (p=0,01).



Şekil 16. AST düzeylerinin zamana göre seyri

Tablo 10. BUN düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

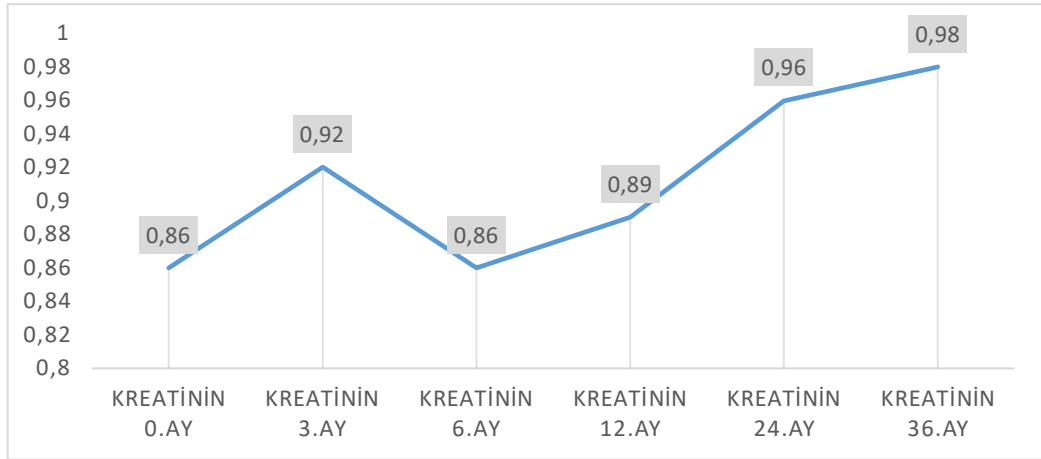
BUN (mg/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	13,87±5,47		
3.Ay	14,92±7,52		
6.Ay	13,88±5,04	0,19	-
12.Ay	14,43±6,28		
24.Ay	13,98±5,85		
36.Ay	13,7±5,07		

Çalışmada hastaların BUN düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,19, p>0,05).

Tablo 11. Kreatinin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Kreatinin (mg/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	0,86±0,56		
3.Ay	0,92±0,77		
6.Ay	0,86±0,56	0,34	-
12.Ay	0,89±0,79		
24.Ay	0,96±0,84		
36.Ay	0,98±0,73		

Çalışmamızda 24 ve 36. aylardaki kreatinin düzeylerinin başlangıç düzeylerine göre yüksek olduğu görüldü. Ancak hastaların kreatinin düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (p=0,34, p>0,05).

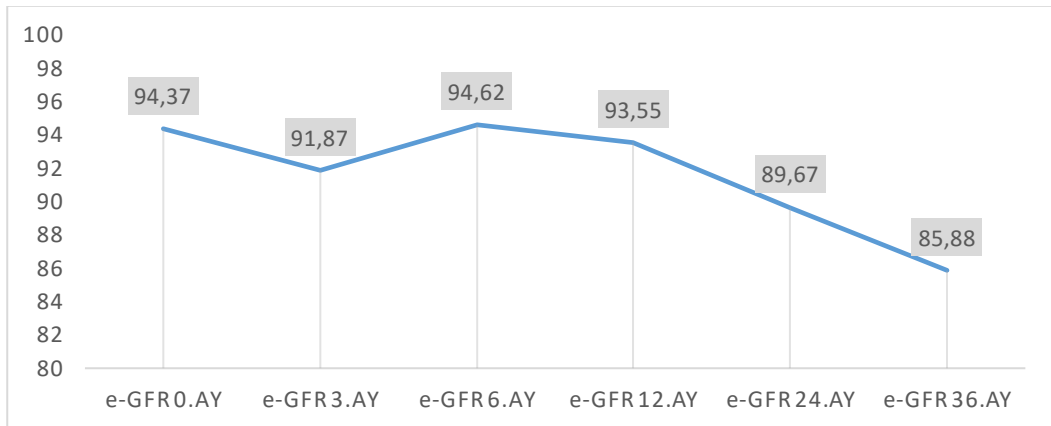


Şekil 17. Kreatinin düzeylerinin zamana göre seyri

Tablo 12. e-GFR ölçümlerinin zaman içerisinde incelenmesi

e-GFR (mL/min/1.73 m2)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	94,37±20,39		
3.Ay	91,87±20,25	0,25	-
6.Ay	94,62±19,45		
12.Ay	93,55±20,33		
24.Ay	89,67±20,58		
36.Ay	85,88±19,5		

Çalışmamızda 24. ve 36. aylardaki e-GFR ölçümlerinin başlangıç düzeylerine göre düşük olduğu görüldü. Ancak hastaların e-GFR ölçümlerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı. (p=0,25, p>0,05).



Şekil 18. e-GFR ölçümlerinin zamana göre seyri

Tablo 13. Total bilirubin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

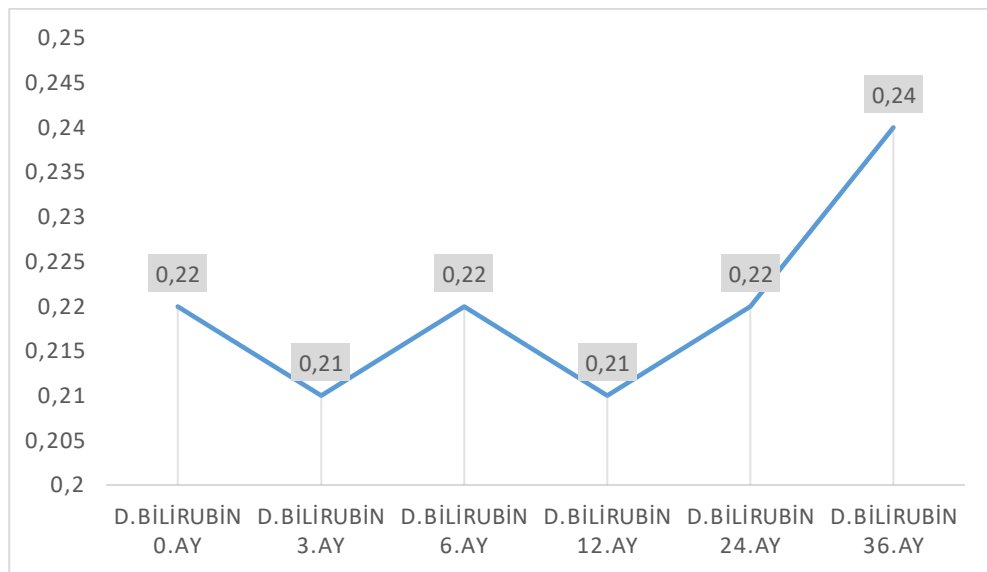
Total bilirubin (mg/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	0,54±0,28		
3.Ay	0,51±0,26		
6.Ay	0,53±0,27	0,39	-
12.Ay	0,49±0,23		
24.Ay	0,54±0,28		
36.Ay	0,57±0,39		

Çalışmada hastaların total bilirubin düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,39, p>0,05).

Tablo 14. Direkt bilirubin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Direkt Bilirubin (mg/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	0,22±0,09		
3.Ay	0,21±0,09		
6.Ay	0,22±0,08	0,01*	36>0-3-6-12-24
12.Ay	0,21±0,07		
24.Ay	0,22±0,09		
36.Ay	0,24±0,12		

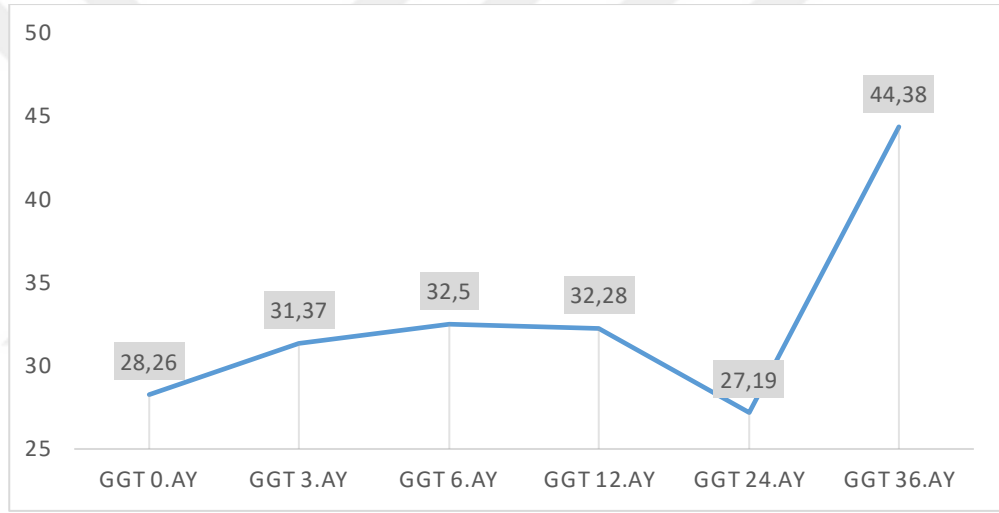
Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen direkt bilirubin düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. 36. aydaki ölçümlerin diğer zamanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,01).

**Şekil 19.** Direkt bilirubin düzeylerinin zamana göre seyri

Tablo 15. GGT düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

GGT (Ü/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	28,26±65,03		
3.Ay	31,37±75,77		
6.Ay	32,5±79,09	0,01*	36>0-3-6-12-24
12.Ay	32,28±63,18		
24.Ay	27,19±43,21		
36.Ay	44,38±102,26		

Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen GGT düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. 36. aydaki ölçümlerin diğer zamanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,01).

**Şekil 20.** GGT düzeylerinin zamana göre seyri**Tablo 16.** ALP düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

ALP (Ü/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	84,31±60,61		
3.Ay	83,81±62,84		
6.Ay	82,9±60,46	0,45	-
12.Ay	83,79±48,17		
24.Ay	84,87±52,02		
36.Ay	85,78±67,52		

Çalışmada hastaların ALP düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,45, p>0,05).

Tablo 17. Albumin düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Albumin (g/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	4,59±0,39		
3.Ay	4,54±0,36		
6.Ay	4,56±0,33	0,56	-
12.Ay	4,52±0,4		
24.Ay	4,54±0,34		
36.Ay	4,55±0,33		

Çalışmada hastaların albumin düzeylerinin 0,3,6,12,24 ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,56, p>0,05).

Tablo 18. Total protein düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Total protein (g/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	7,43±0,52		
3.Ay	7,31±0,48		
6.Ay	7,35±0,48	0,29	-
12.Ay	7,42±0,49		
24.Ay	7,33±0,52		
36.Ay	7,34±0,5		

Çalışmada hastaların total protein düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,29, p>0,05).

Tablo 19. Kalsiyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Kalsiyum (mg/dl)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	9,55±0,42		
3.Ay	9,47±0,36		
6.Ay	9,49±0,42	0,46	-
12.Ay	9,48±0,42		
24.Ay	9,5±0,39		
36.Ay	9,5±0,31		

Çalışmada hastaların kalsiyum düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,46, p>0,05).

Tablo 20. Sodyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

Sodyum (mmol/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	140,96±2,49		
3.Ay	140,29±2,43		
6.Ay	140,03±2,46	0,57	-
12.Ay	140,22±1,96		
24.Ay	139,96±2,31		
36.Ay	140,15±2,54		

Çalışmada hastaların sodyum düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,57, p>0,05).

Tablo 21. Potasyum düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

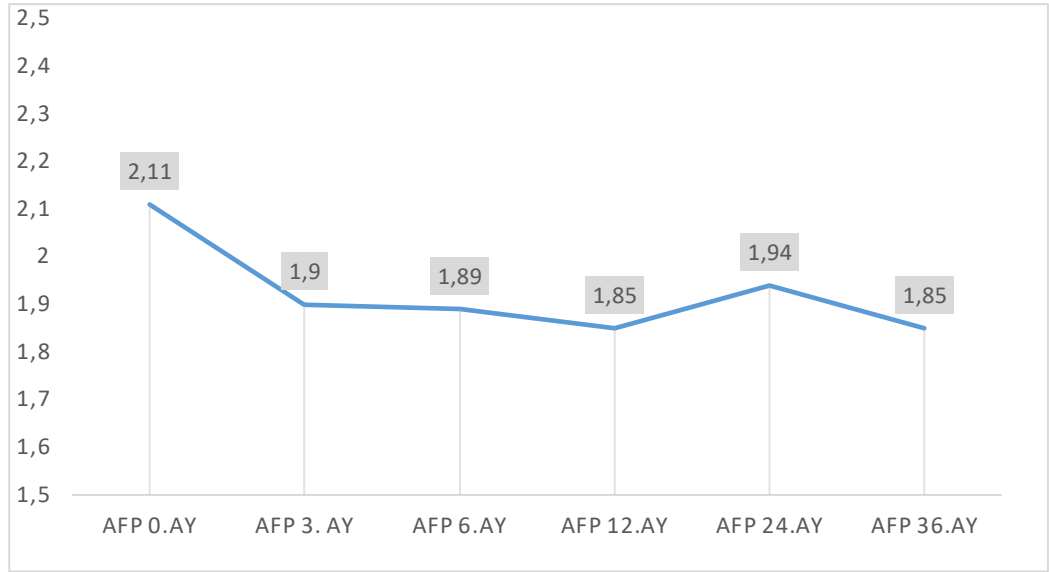
Potasyum (mmol/l)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	4,47±0,42		
3.Ay	4,45±0,3		
6.Ay	4,44±0,33	0,48	-
12.Ay	4,48±0,43		
24.Ay	4,45±0,42		
36.Ay	4,49±0,34		

Çalışmada hastaların potasyum düzeylerinin başlangıç, 3. 6. 12. 24. ve 36. aylarda farklılık göstermediği saptandı (p=0,57, p>0,05).

Tablo 22. AFP düzeylerinin zaman içerisinde incelenmesi

AFP (Ü/ml)	Ort±s.s.	p	Fark
Başlangıç	2,11±1,06		
3.Ay	1,9±0,92		
6.Ay	1,89±0,83	0,04*	0>3-6-12-24-36
12.Ay	1,85±0,85		
24.Ay	1,94±0,93		
36.Ay	1,85±0,77		

Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen AFP düzeylerinin farklılık gösterdiği saptandı. Başlangıçtaki ölçümlerinin diğer zamanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,04).



Şekil 21. AFP düzeylerinin zamana göre seyri

4.5. Biyokimyasal Parametrelerinin HBeAg Durumuna Göre İncelenmesi

Hastaların tedavi başlangıcında ve sonrasında (3., 6., 12. ve 24. aylarda) ölçülen lökosit, PLT, ALT, AST, AFP, GGT, ALP, direkt bilirubin, total bilirubin, BUN, kreatinin, albümin, total protein, serum sodyum, serum potasyum, serum kalsiyum değerleri değerlendirmeye alındı. Başlangıçta HBeAg pozitif ya da negatif olma durumuna bağlı olarak biyokimyasal parametrelerin zaman içerisindeki değişimi incelendi. Sonuçlar tablolarda belirtildi.

Tablo 23. AST, ALT, lökosit düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
AST (Ü/l)	Başlangıç	21,39±7,84	33,27±21,32	0,01*
	3.Ay	20,69±7,37	24±4,56	0,15
	6.Ay	20,55±9,43	24,27±7,72	0,22
	12.Ay	21,75±14,01	21,55±5,39	0,96
	24.Ay	18,57±6,73	22±5,25	0,14
	36.Ay	19,24±11,11	22,8±6,14	0,49
ALT (Ü/l)	Başlangıç	21,82±13,1	44,82±33,22	0,01*
	3.Ay	20,76±13,99	29,91±10,53	0,04*
	6.Ay	19,46±9,82	26,55±8,71	0,03*
	12.Ay	22,52±27,23	26,45±14,56	0,04*
	24.Ay	17,43±6,83	25,2±10,83	0,01*
	36.Ay	16,38±9,88	25,8±15,35	0,07
Lökosit (10³/µl)	Başlangıç	8682,69±10167,34	6173,64±2377,74	0,42
	3.Ay	9300,9±15451,03	6533,64±1617,64	0,56
	6.Ay	8143,76±7891,7	6697,27±1469,98	0,55
	12.Ay	7602,05±4941,02	7393,64±1945,44	0,89
	24.Ay	8369,09±12413,88	6904±1501,45	0,71
	36.Ay	7876,18±8586,43	7610±1716,46	0,94

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

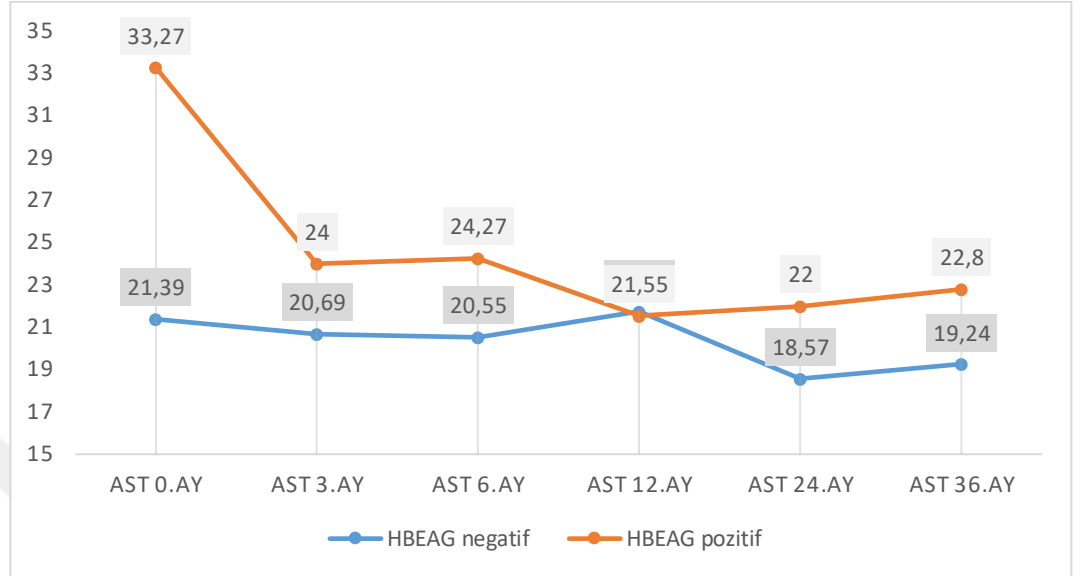
HBeAg pozitif hastaların başlangıç AST düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,01).

AST değerlerinin 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

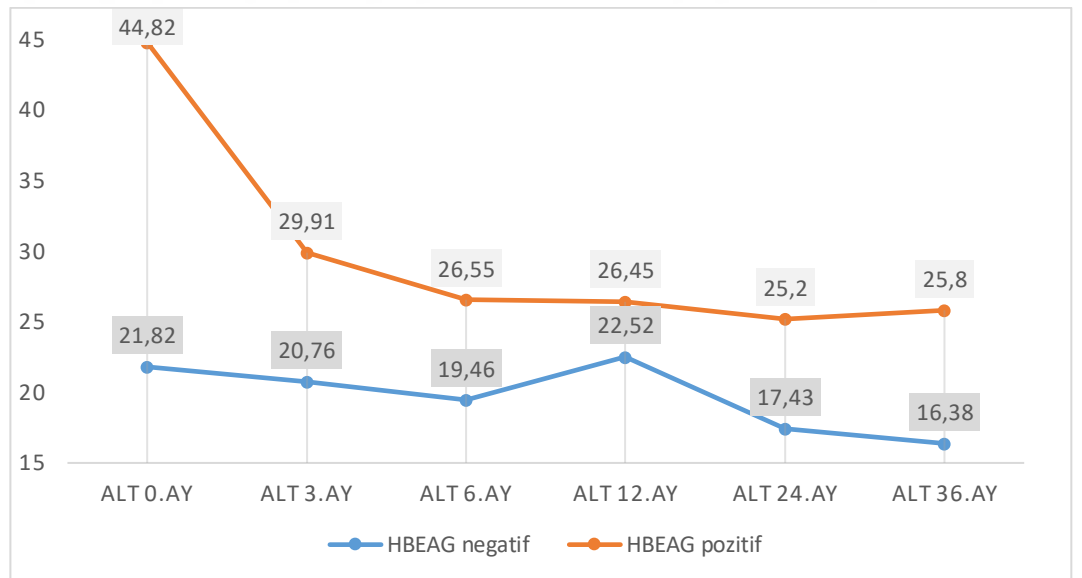
HBeAg pozitif hastaların başlangıç, 3., 6., 12. ve 24. aylardaki ALT düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,01, p=0,04, p=0,03, p=0,04, p=0,01).

ALT değerlerinin 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı (p=0,07).

Lökosit değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 22. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda AST'nin zamana göre seyri



Şekil 23. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda ALT'nin zamana göre seyri

Tablo 24. HB, PLT, BUN düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
HB (g/dl)	Başlangıç	14,34±1,76	15,13±1,86	0,18
	3.Ay	14,18±1,81	15,15±1,38	0,09
	6.Ay	14,24±1,85	15,15±1,65	0,13
	12.Ay	14,28±1,9	15,35±1,32	0,08
	24.Ay	14,34±1,74	15,17±1,5	0,17
	36.Ay	14,43±1,38	15,5±0,83	0,07
PLT (10³/µl)	Başlangıç	239611,94±70086,08	243818,18±68156,9	0,85
	3.Ay	240865,67±74127,84	268272,73±62664,33	0,25
	6.Ay	242910,45±69980,89	261363,64±60298,05	0,41
	12.Ay	241238,81±68740,86	265272,73±55717,31	0,27
	24.Ay	232409,09±68268,39	257700±49177,8	0,27
	36.Ay	219235,29±68810,26	274333,33±74888,36	0,08
BUN (mg/dl)	Başlangıç	14,12±5,67	12,36±3,88	0,33
	3.Ay	15,26±8,01	12,82±2,52	0,32
	6.Ay	14,25±5,19	11,64±3,38	0,11
	12.Ay	14,84±6,53	11,91±3,83	0,15
	24.Ay	14,45±6,34	11,9±1,79	0,22
	36.Ay	14,09±5,29	11,5±3,02	0,25

HB değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

PLT değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

BUN değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 25. Kreatinin, E-Gfr, Total bilirubin düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Kreatinin (mg/dl)	Başlangıç	0,88±0,6	0,78±0,2	0,59
	3.Ay	0,93±0,83	0,83±0,16	0,70
	6.Ay	0,86±0,6	0,83±0,16	0,88
	12.Ay	0,9±0,85	0,8±0,22	0,69
	24.Ay	0,99±0,93	0,86±0,16	0,67
	36.Ay	0,99±0,79	0,93±0,17	0,86
E-Gfr (mL/min/1.73 m2)	Başlangıç	92,06±19,64	108,45±20,03	0,01*
	3.Ay	90,13±20,08	102,45±18,76	0,06
	6.Ay	93,16±19,46	103,45±17,72	0,10
	12.Ay	91,4±19,65	106,64±20,39	0,02*
	24.Ay	87,14±20,97	100,8±14,97	0,06
	36.Ay	83,56±18,88	99±19,21	0,07
Total bilirubin (mg/dl)	Başlangıç	0,53±0,27	0,64±0,31	0,22
	3.Ay	0,50±0,25	0,62±0,28	0,16
	6.Ay	0,51±0,25	0,67±0,34	0,07
	12.Ay	0,48±0,22	0,58±0,26	0,18
	24.Ay	0,54±0,27	0,57±0,35	0,71
	36.Ay	0,50±0,30	0,99±0,59	0,01*

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

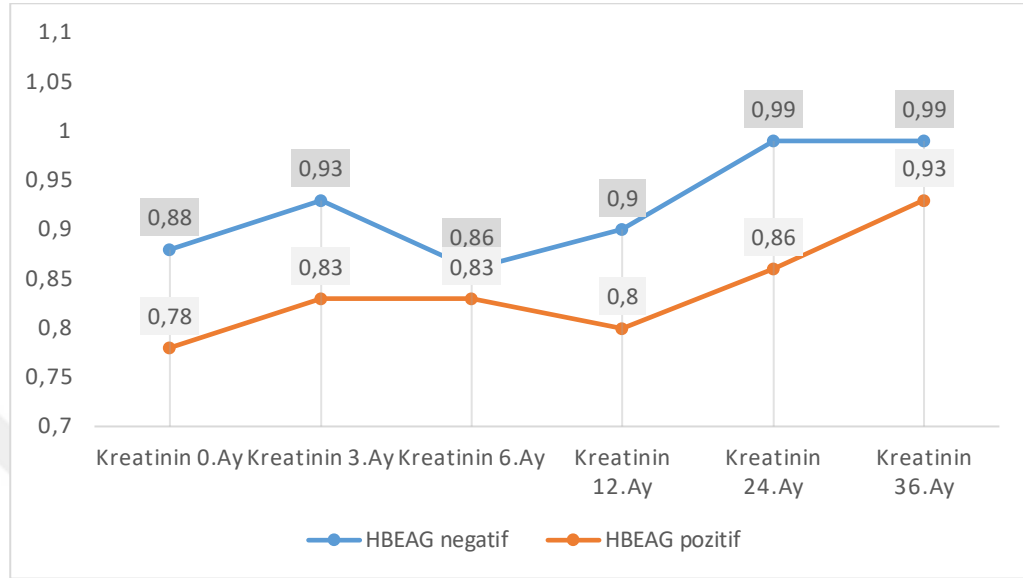
Kreatinin değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı (p>0,05).

HBeAg pozitif hastaların başlangıç ve 12. aydaki e-GFR ölçümlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,01, p=0,02).

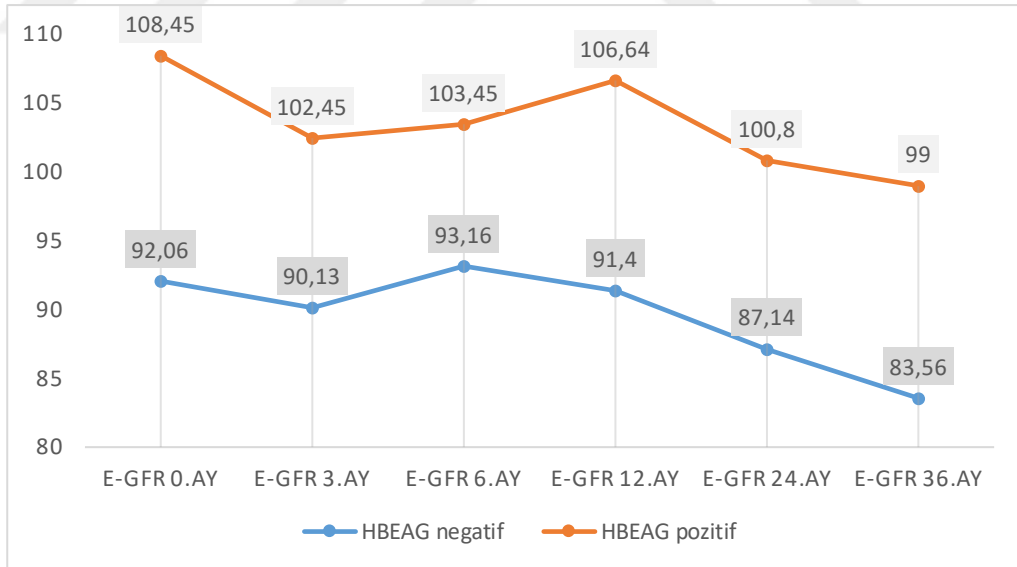
E-Gfr ölçümlerinin 3., 6., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı (p>0,05).

Total bilirubin değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12. ve 24. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

HBeAg pozitif hastaların 36. aydaki total bilirubin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,01$)



Şekil 24. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda kreatinin'in zamana göre seyri



Şekil 25. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda e-GFR'nin zamana göre seyri

Tablo 26. Direkt Bilirubin, GGT, ALP düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Direkt Bilirubin (mg/dl)	Başlangıç	0,22±0,09	0,24±0,09	0,58
	3.Ay	0,21±0,09	0,23±0,08	0,44
	6.Ay	0,21±0,08	0,24±0,07	0,26
	12.Ay	0,2±0,07	0,23±0,09	0,31
	24.Ay	0,23±0,09	0,21±0,07	0,71
	36.Ay	0,22±0,11	0,34±0,14	0,03*
GGT (Ü/l)	Başlangıç	29,64±70,09	19,82±7,18	0,65
	3.Ay	33,27±81,61	19,82±9,1	0,59
	6.Ay	34,58±85,18	19,82±8,6	0,57
	12.Ay	34,39±67,91	19,45±9,43	0,47
	24.Ay	28,68±47,64	20,6±9,77	0,60
	36.Ay	47,32±110,77	27,67±13,78	0,67
ALP (Ü/l)	Başlangıç	86,37±64,8	71,73±19,3	0,46
	3.Ay	86,28±67,2	68,73±17,48	0,39
	6.Ay	85,39±64,48	67,73±20,4	0,37
	12.Ay	86,97±50,77	64,45±19,52	0,15
	24.Ay	90,05±55,96	62,1±16,41	0,13
	36.Ay	90,03±72,24	61,67±17,34	0,35

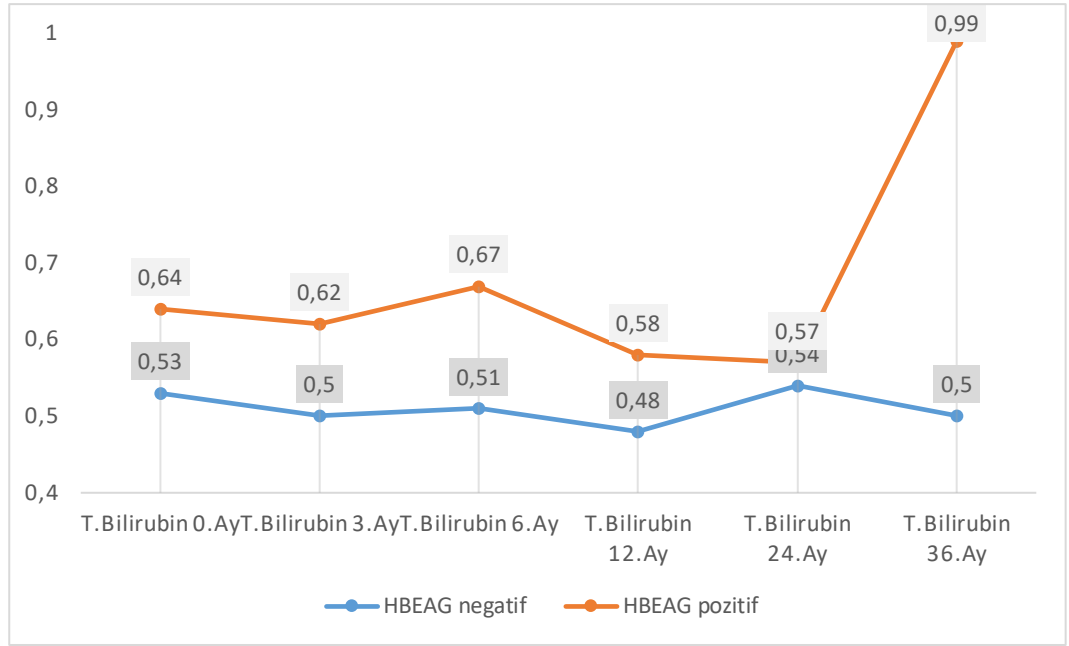
*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Direkt bilirubin değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12. ve 24. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

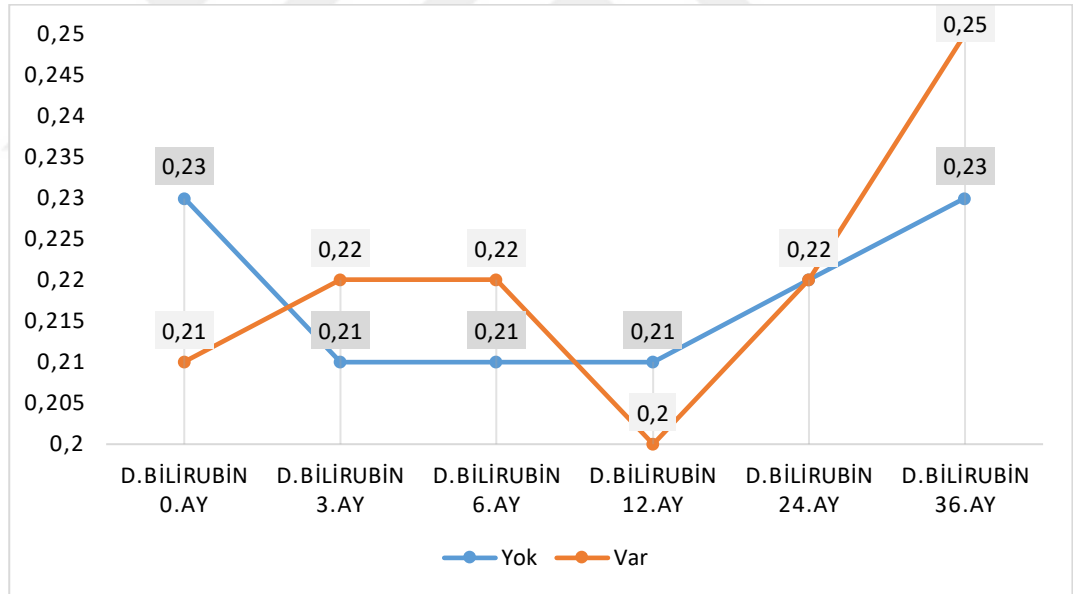
HBeAg pozitif hastaların 36. aydaki direkt bilirubin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$)

GGT değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

ALP değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 26. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda total bilirubin'in zamana göre seyri



Şekil 27. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda direkt bilirubin'in zamana göre seyri

Tablo 27. Albumin, total protein, kalsiyum düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Albumin (g/dl)	Başlangıç	4,57±0,39	4,77±0,34	0,04*
	3.Ay	4,51±0,37	4,73±0,26	0,04*
	6.Ay	4,52±0,33	4,79±0,23	0,01*
	12.Ay	4,47±0,39	4,85±0,28	0,01*
	24.Ay	4,49±0,35	4,74±0,22	0,04*
	36.Ay	4,52±0,34	4,7±0,21	0,21
Total protein (g/dl)	Başlangıç	7,42±0,51	7,51±0,63	0,61
	3.Ay	7,3±0,51	7,39±0,33	0,57
	6.Ay	7,34±0,49	7,47±0,41	0,40
	12.Ay	7,39±0,5	7,64±0,4	0,12
	24.Ay	7,3±0,56	7,44±0,3	0,45
	36.Ay	7,31±0,52	7,5±0,33	0,41
Kalsiyum (mg/dl)	Başlangıç	9,54±0,41	9,65±0,49	0,43
	3.Ay	9,45±0,35	9,63±0,38	0,12
	6.Ay	9,47±0,44	9,56±0,32	0,51
	12.Ay	9,48±0,43	9,46±0,33	0,90
	24.Ay	9,49±0,4	9,55±0,37	0,67
	36.Ay	9,47±0,31	9,67±0,22	0,15

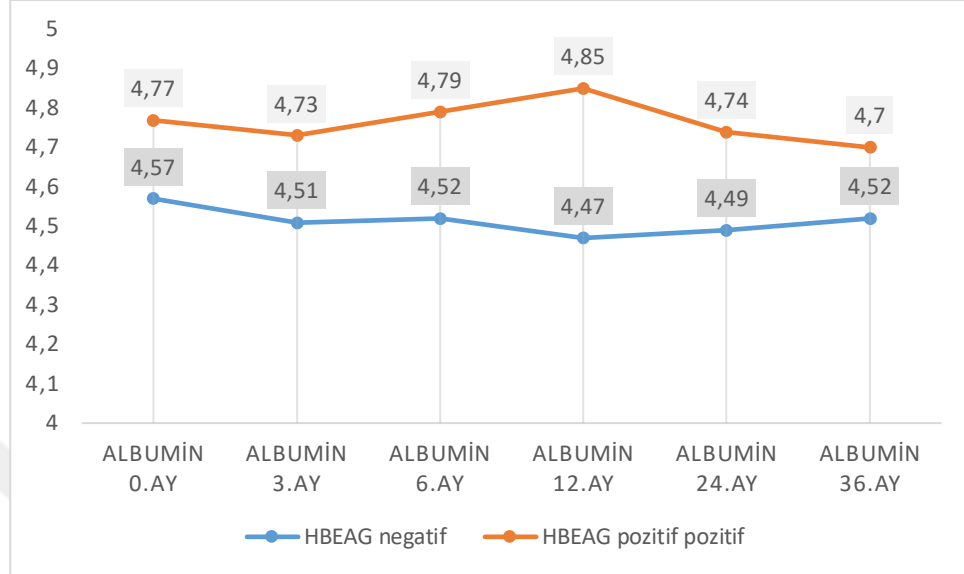
*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

HBeAg pozitif hastaların başlangıç, 3., 6., 12. ve 24. ay albumin düzeylerinin, anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,04, p=0,04, p=0,01, p=0,01, p=0,04).

Albumin değerlerinin 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı (p=0,21).

Total protein değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı (p>0,05).

Kalsiyum değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 28. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda albumin'in zamana göre seyri

Tablo 28. Sodyum, Potasyum, AFP düzeylerinin HBeAg durumuna göre incelenmesi

		HBeAg		p
		Negatif (n=67)	Pozitif (n=11)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Sodyum (mmol/l)	Başlangıç	140,90±2,51	141,36±2,46	0,57
	3.Ay	140,22±2,56	140,73±1,42	0,53
	6.Ay	140,00±2,61	140,18±1,25	0,82
	12.Ay	140,21±2,02	140,27±1,62	0,92
	24.Ay	139,86±2,49	140,4±1,26	0,51
	36.Ay	140,06±2,57	140,67±2,5	0,60
Potasyum (mmol/l)	Başlangıç	4,47±0,43	4,48±0,36	0,92
	3.Ay	4,45±0,29	4,45±0,36	0,96
	6.Ay	4,42±0,34	4,54±0,30	0,30
	12.Ay	4,50±0,44	4,32±0,32	0,19
	24.Ay	4,42±0,42	4,59±0,43	0,26
	36.Ay	4,48±0,35	4,57±0,3	0,56
AFP (Ü/ml)	Başlangıç	2,07±1,04	2,37±1,2	0,39
	3.Ay	1,89±0,85	1,98±1,33	0,77
	6.Ay	1,89±0,84	1,88±0,77	0,98
	12.Ay	1,85±0,89	1,88±0,62	0,90
	24.Ay	1,94±0,99	1,94±0,64	0,99
	36.Ay	1,83±0,81	1,92±0,47	0,81

Sodyum değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Potasyum değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

AFP değerlerinin başlangıç, 3., 6., 12., 24. ve 36. ay ölçümlerinin HBeAg durumuna göre anlamlı şekilde farklı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

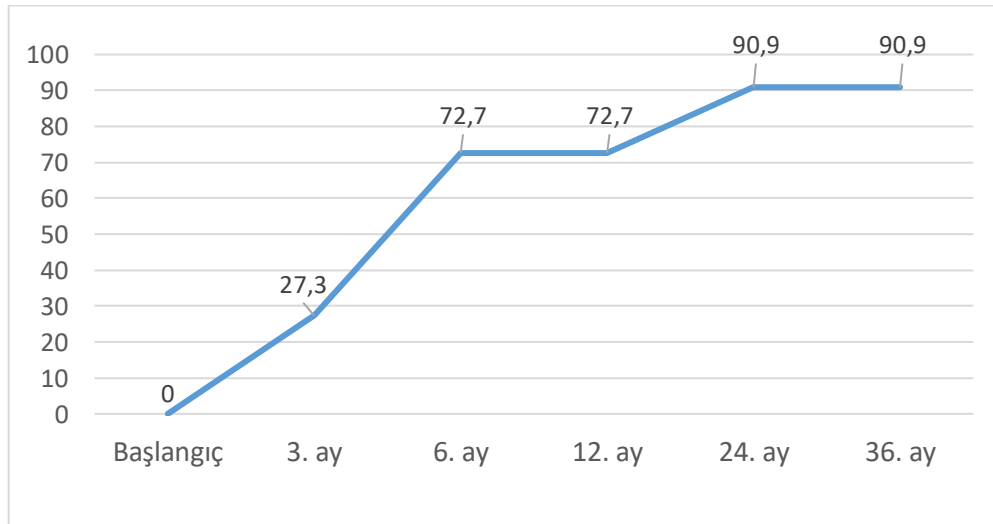
4.6. Biyokimyasal Yanıt

TAF tedavisinin başlangıcında ALT düzeyi 40 Ü/l üstünde olan 11 (%14.1) hasta mevcuttu. Başlangıçta ALT düzeyi 40 Ü/l altında olan 67 (%85.9) hasta değerlendirmeye alınmadı. 36. ayın sonunda 11 hastadan sadece birinde ALT normalizasyonun elde edilemediği görüldü.

Hastaların 12., 24. ve 36. aylardaki biyokimyasal yanıt oranları sırasıyla %72.7, %90.9, %90.9 idi.

Tablo 29. ALT düzeyi >40 Ü/l olan hasta sayısının zamana göre değişimi

	ALT düzeyi >40 Ü/l hasta sayısı n, (%)
Başlangıç	11 (100)
3. ay	8 (72.7)
6. ay	3 (27.3)
12. ay	3 (27.3)
24. ay	1 (9.1)
36. ay	1 (9.1)



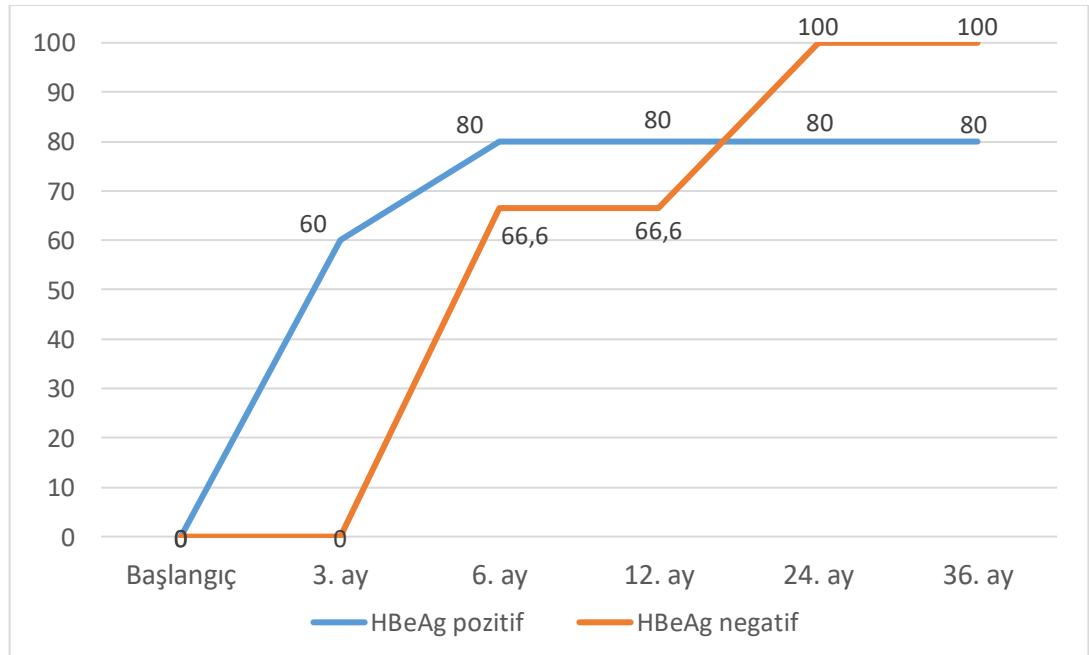
Şekil 29. Aylara göre biyokimyasal yanıt oranları (%)

Tablo 30. Başlangıç ALT düzeyi yüksek (>40 Ü/l) olan HBeAg pozitif ve negatif hastaların ALT düzeylerinin zamanlara göre incelenmesi

ALT		HBeAg				p
		Pozitif (n=5)		Negatif (n=6)		
		n	%	N	%	
Başlangıç	Yüksek	5	%100	6	%100	-
	Normal	0	%0	0	%0	
3.Ay	Yüksek	2	%40	6	%100	0,02*
	Normal	3	%60	0	%0	
6.Ay	Yüksek	1	%20	2	%33.3	0,18
	Normal	4	%80	4	%66.7	
12.Ay	Yüksek	1	%20	2	%33.3	0,18
	Normal	4	%80	4	%66.7	
24.Ay	Yüksek	1	%20	0	%0	0,23
	Normal	4	%80	6	%100	
36.Ay	Yüksek	1	%20	0	%0	0,23
	Normal	4	%80	6	%100	

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

HBeAg pozitif ve negatif hasta gruplarında ALT normalizasyonu oranları karşılaştırıldığında 3. ayda HBeAg pozitif hasta grubunda ALT düzeylerinin daha hızlı normal sınırlara gerilediği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.02).



Şekil 30. HBeAg pozitif ve negatif hastalarda aylara göre biyokimyasal yanıt yüzdeleri

4.7. Serolojik Yanıt

Hastaların TAF tedavisi başlandıktan sonra takiplerinde HBsAg ve HBeAg kaybı veya serokonversiyon gelişip gelişmediği değerlendirildiğinde, bir (%1.3) hastada HBsAg kaybı meydana geldiği saptandı. Ancak hiçbir hastada Anti-HBs serokonversiyonu saptanmadı.

Çalışmamızda başlangıçta HBeAg pozitif olan 11 hasta vardı. Bu hastalardan ikisinde (%18.2) HBeAg kaybı ile birlikte Anti-HBe serokonversiyonu meydana geldiği saptandı.

4.8. Yan Etki

Hastaların 31'inde (%39.7) TAF tedavisi sırasında, tedavi yan etkisi olarak ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgular mevcuttu. 31 hastada toplam 44 belirti veya bulgu saptandı. Sadece bir (%1.3) hastada yan etki nedeniyle TAF tedavisinin kesildiği görüldü. Tedavisi kesilen hasta 24 yaşında tedavi naif bir kadındı ve TAF tedavisinin birinci yılında hiperlipidemi saptanması üzerine tedavi kesilmesi kararı verildi.

Çalışmamızda en sık görülen üç yan etki ile ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgu; kilo alımı (%20.5), kilo kaybı (%15.9), kaşıntı (%15.9) idi.

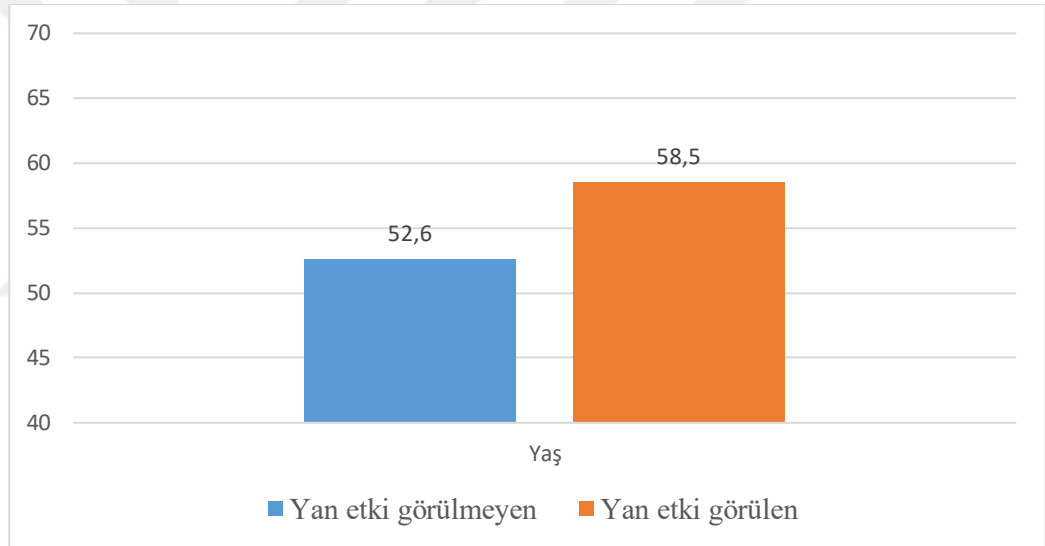
Tablo 31. Yan etki sayıları

	n=44, (%)
Kilo Alımı	9 (20.5)
Kilo Kaybı	7 (15.9)
Kaşıntı	7 (15.9)
Halsizlik	6 (13.6)
Karın ağrısı	4 (9.1)
Baş Ağrısı	3 (6.8)
Döküntü	3 (6.8)
Hiperlipidemi	3 (6.8)
Uykusuzluk	2 (4.5)

	YAN ETKİ		p
	Yok	Var	
	Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Yaş	52,6±12,7	58,5±19,9	0,18

Tablo 32. Yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaşa göre karşılaştırılması

Yan etki görülen hastaların yaş ortalaması görülmeyenlere göre daha yüksekti. Ancak hastalarının yaşlarının yan etki görülme sıklığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,18).

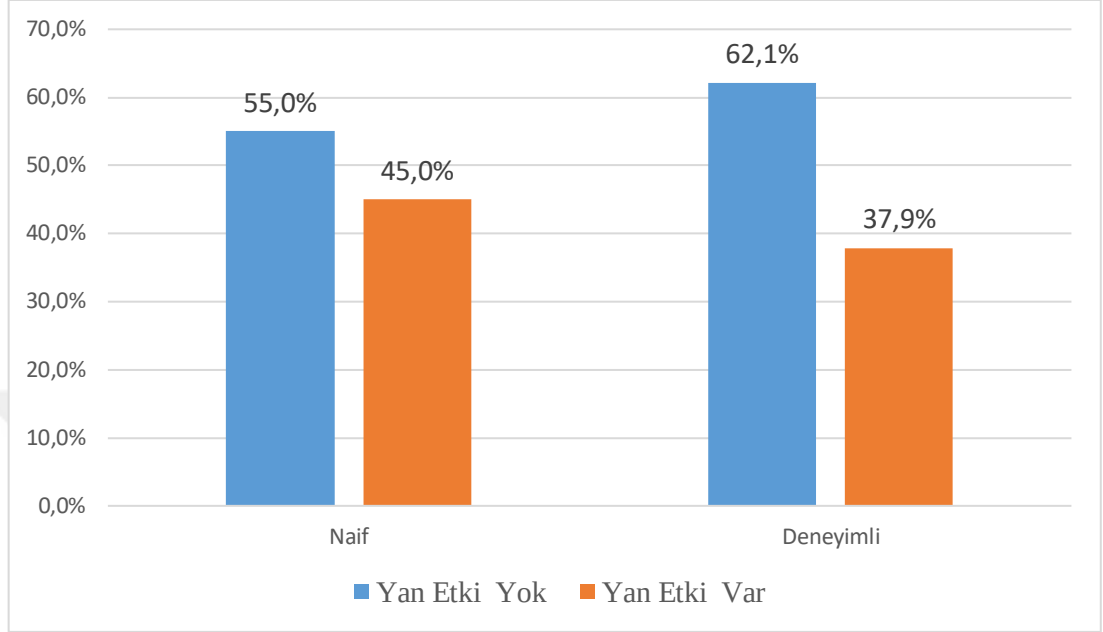


Şekil 31. Yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaş ortalamaları

Tablo 33. Tedavi naif/deneyimli olmanın yan etki görülme sıklığı üzerine etkisi

Tedavi		YAN ETKİ		p
		Yok	Var	
Naif	n, (%)	11 (55)	9 (45)	0,57
Deneyimli	n, (%)	36 (62,1)	22 (37,9)	

Tedavi naif hastalarda yan etki görülme sıklığı deneyimli hastalara göre daha yüksek bulundu görüldü. Ancak tedavi naif ya da deneyimli olma durumunun yan etki görülme sıklığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,57$).



Şekil 32. Tedavi naif ve deneyimli hastalarda yan etki görülme oranları

5. TARTIŞMA

HBV, kronik viral hepatitin başlıca nedenidir. Dünya genelinde 296 milyon insanın KHB ile yaşadığı, her yıl 800 binden fazla insanın ise KHB ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (82). KHB tedavisinde kullanılan antiviral tedaviler hastalığı kontrol altına almaya çalışarak bu komplikasyonları önlemeyi ve yaşam süresini uzatmayı amaçlamaktadır. Günümüzde KHB’de kür sağlayan bir tedavi rejimi olmadığı için hastaların çoğu ömür boyu antiviral tedavi kullanmak durumunda kalmaktadır. Uzun süreli ilaç kullanımının hastalar üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. TAF, ülkemizde KHB tedavisinde 2018 yılında itibaren kullanılmaya başlanan görece yeni bir tedavi rejimidir. Çalışmamızda bu yeni tedavi rejiminin hastalar üzerindeki etkililiği ve güvenirliliği araştırılmış ve elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

5.1. Virolojik yanıt

İlk kullanılmaya başlandığı 2013 yılından bu yana TAF tedavisinin KHB hastalarında etkililiğine ve güvenirliliğine dair çeşitli çalışmalar yapılmış ve ilk geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalar 2016 yılında yayınlanmıştır.

Buti ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, çift kör, faz-III çalışmasında TAF, KHB tedavisinde rüştünü ispatlamış bir ilaç olan TDF ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 18 yaş üzerindeki HBeAg negatif, HBV DNA düzeyleri >20.000 İÜ/ml olan KHB hastaları dahil edilmiştir. Çalışmanın 48. hafta sonuçlarında HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml’den düşük olan hastaların oranı %94 bulunmuştur (64).

Çalışmamızda başlangıçta HBV DNA düzeyi pozitif olan (>10 İÜ/ml) HBeAg negatif hastaların (n=19) tamamının 12. ayda HBV DNA düzeyleri negatifleşmiş ve bu hasta grubunda 12. aydaki virolojik yanıt oranı %100 bulundu.

Chan ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer randomize, çift kör, faz-III çalışmasında ise TAF yine TDF ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 18 yaş üzerindeki HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyleri >20.000 İÜ/ml olan KHB hastaları dahil edilmiştir. Çalışmanın 48. hafta sonuçlarında HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml’den düşük olan hastaların oranı %64 bulunmuştur (65).

Çalışmamızda başlangıçta HBV DNA düzeyi pozitif olan (>10 İÜ/ml) HBeAg pozitif yedi hastanın dördünde 12. ayda HBV DNA düzeyleri negatifleşmiş ve bu hasta grubunda 12. aydaki virolojik yanıt oranı %57.1 bulundu.

Çalışmamızın 12. ay virolojik yanıt oranları Buti ve arkadaşları ve Chan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzer ve bu çalışmalar ile uyumludur.

Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2018 yılında yayınlanan çalışmada TAF tedavisi alan hastaların 96. hafta sonuçları paylaşılmıştır. Bu sonuçlara göre 96. haftada HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml'den düşük olan hastaların oranı HBeAg negatif hasta grubunda %90, HBeAg pozitif hasta grubunda ise %73 bulunmuştur (14).

Çalışmamızda ise 24. ayda HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml'den düşük olan hastaların oranı HBeAg negatif hasta grubunda %100, HBeAg pozitif hasta grubunda ise %71.4 idi. Çalışmamızın 24. ay sonuçları Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzer ve bu çalışma ile uyumludur.

Hou ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada TAF tedavisi alan hastaların 144. hafta sonuçları paylaşılmıştır. Bu sonuçlara göre 144. haftada HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml'den düşük olan hastaların oranı HBeAg negatif hasta grubunda %93, HBeAg pozitif hasta grubunda ise %83 bulunmuştur (83).

Charlton ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir derlemede de TAF tedavisi alan hastaların 144. hafta sonuçları paylaşılmıştır. Bu sonuçlara göre 144. haftada HBV DNA düzeyleri 29 İÜ/ml'den düşük olan hastaların oranı HBeAg negatif hasta grubunda %87, HBeAg pozitif hasta grubunda ise %74 bulunmuştur (84).

Çalışmamızda ise HBeAg pozitif ve negatif tüm hastaların 36. ay HBV DNA düzeyleri negatif olarak bulundu ve 36. ay virolojik yanıt oranı %100 olarak saptandı.

Hiçbir hastamızda takipler sırasında anlamlı HBV DNA yükselmesi görülmedi. Bu nedenle hiçbir hastadan direnç testi çalışılmadı. Sadece bir hastada tedavinin 6. ayında HBV DNA düzeyi negatiften 15 İÜ/ml'ye yükseldi ve pozitifleşti. Ancak daha sonraki takiplerinde HBV DNA yeniden negatif olarak ölçüldü. Bu sonuçlar ile hiçbir hastamızda TAF tedavisi altında direnç gelişmediğini söylemek mümkündür.

5.2. Tedavi deneyimli hastalarda virolojik yanıt

Ogawa ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2022 yılında yayınlanan çalışmada tedavi deneyimli hastalar TAF monoterapisine geçilmiş ve hastalar 144. haftaya kadar takip edilmiştir. Çalışmaya daha önce ETV kullanan 174, TDF kullanan 116, kombinasyon tedavisi kullanan 101 hasta olmak üzere toplam 391 hasta dahil edilmiştir. Hastalar virolojik ve biyokimyasal yanıt düzeylerinin yanı sıra lipid profili ve böbrek fonksiyonu açısından da değerlendirilmiştir (85).

Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasında 12., 24. ve 36. aylardaki HBV DNA düzeyi <10 İÜ/ml olan hastaların oranı sırasıyla %97.4, %98.5, %99 bulunmuştur (85).

Bizim çalışmamızda da tedavi deneyimli hasta grubunda (n=58) 12., 24. ve 36. aylardaki HBV DNA düzeyi negatif (<10 İÜ/ml) olan hastaların oranı sırasıyla %98.3, %97.2, %100 bulundu. Çalışmamızın sonuçları, Ogawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzer ve uyumludur.

5.3. ALT normalizasyonu ve biyokimyasal yanıt

Buti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına göre tedavi başlangıcında ALT düzeyleri normalin üstünde olan HBeAg negatif 236 hastanın 196'sında (%83) 48. haftada ALT normalizasyonu meydana gelmiştir (64). Chan ve arkadaşları ise tedavi başlangıcında ALT düzeyleri normalin üstünde olan HBeAg pozitif 537 hastanın 284'sında (%72) 48. haftada ALT normalizasyonu meydana geldiğini bulmuşlardır (65). Bizim çalışmamızda ise 12. ay sonunda biyokimyasal yanıt oranları HBeAg negatif hasta grubunda %66.7, HBeAg pozitif hasta grubunda %80 idi.

Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 96. hafta sonuçlarına göre tedavi başlangıcında ALT düzeyleri normalin üstünde olan HBeAg negatif hastalarda ALT normalizasyonu oranı %81 iken, HBeAg pozitif hastalarda bu oran %75 olarak bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda ise 24. ay sonunda biyokimyasal yanıt oranları HBeAg negatif hasta grubunda %100, HBeAg pozitif hasta grubunda %80 idi.

Hou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 144. hafta sonuçlarına göre başlangıcında ALT düzeyleri 40 Ü/l üstünde olan HBeAg negatif hastalarda ALT normalizasyonu oranı %86 iken, HBeAg pozitif hastalarda bu oran %78 olarak bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda ise 36. ay sonunda biyokimyasal yanıt oranları HBeAg negatif hasta grubunda %100, HBeAg pozitif hasta grubunda %80 idi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece 11'inde (%14.1) başlangıçta ALT yüksekliği mevcuttu. Biyokimyasal yanıt oranları 11 hasta üzerinden hesaplandı. Çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki farkın sebebi, çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısının düşük olmasına bağlandı.

5.4. Biyokimyasal parametreler

Çalışmamızda hastaların rutin poliklinik takiplerinden elde edilen biyokimyasal parametreler zamanlara ve HBeAg durumuna göre ayrı ayrı değerlendirilmiş ve sonuçlar bulgular kısmında paylaşılmıştır.

Hepatosit hasarı ve inflamasyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan parametreler olan AST ve ALT düzeylerinin zamanla birlikte normal sınırlara gerilemesi düzenli antiviral tedavi kullanan hastalarda beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızda da AST ve ALT düzeyleri zamanla birlikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı.

Trombositopenin KHB takibinde karaciğer sirozu gelişimini öngörme açısından önemli bir yeri vardır. "AST to Platelet Ratio Index" (APRI)'nin 1'in üzerinde hesaplanması karaciğer sirozunu öngörmeye %76 duyarlılığa ve %72 özgüllüğe sahiptir (86). Surana ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu bir çalışmada trombosit sayısının karaciğer sirozunu saptamada kullanılması önerilmiş ve sirozu saptamada optimal sınır değer $143 \times 10^9/L$ bulunmuştur (87).

Çalışmamızın sonuçlarına göre PLT değerlerinde 24. ve 36. aylarda, başlangıç 3., 6. ve 12. aylara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Ancak hastalarımızdan hiçbirinde TAF tedavisi alırken karaciğer sirozu gelişmedi.

Çalışmamızda 36. aydaki GGT ve direkt bilirubin düzeylerinde diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler saptandı. Ancak literatür taramasında yada ilaç etiket bilgilerinde TAF tedavisinin kolestaza neden olabileceğine dair kanıta ulaşılamadı.

TAF tedavisinin TDF'ye kıyasla olumlu renal profile sahip olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak TAF, bir tenofovir ön ilacıdır ve nefrotoksisite potansiyeline sahiptir. TAF içeren tedavi rejimleri kullanan hastalarda akut böbrek yetmezliği, fanconi sendromu, proksimal tübüler nefropati ve renal tübüler nekroz gibi renal yan etkiler bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda hastaların başlangıç kreatinin değerlerinin ortalaması 0.86 mg/dL idi. 36. ay verilerinde ise kreatinin ortalamasının 0.98 mg/dL yükseldiği görüldü. e-GFR ölçümlerinin ortalaması ise başlangıçta 94 mL/min/1.73m² iken 36. ay verilerinde 85

mL/min/1.73m² düştüğü görüldü. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TAF tedavisinin etkililiğinin ve güvenirliliğin araştırıldığı çeşitli çalışmaların 48., 96. ve 144. hafta sonuçlarında e-GFR düzeyleri başlangıç seviyelerden düşük saptanmıştır (14, 64, 65, 83). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer ve uyumludur.

AFP, HSK erken tanısında klinik önemi olan bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda başlangıç AFP düzeylerinin diğer aylardan istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Bu TAF tedavisi sonrası AFP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü şeklinde yorumlanabilir. Literatürde interferon ve lamivudin tedavisi sonrası AFP düzeylerinin düştüğünü gösteren yayınlar mevcuttur (89, 90). Ancak TAF tedavisi alan hastalarda AFP düzeyinin değişimine dair bir çalışma literatür taramasında bulunamamıştır.

5.5. Serolojik yanıt ve fonksiyonel kür

Çalışmamızda 36. ay sonunda sadece bir (%1.3) hastada HBsAg kaybı meydana geldi ve fonksiyonel kür kabul edildi. Hou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 144. hafta sonuçlarına göre HBsAg kaybı hastaların %3.1’inde görülmüştür. HBeAg kaybı ve Anti-HBe serokonversiyonu oranları ise sırasıyla %23 ve %17 olarak bulunmuştur (83).

Çalışmamızda başlangıçta HBeAg pozitif olan 11 hasta vardı. 36. ay sonunda bu hastalardan 2’sinde (%18.2) HBeAg kaybı ile birlikte Anti-HBe serokonversiyonu meydana geldiği görüldü.

KHB tedavisinde kullanılan diğer direkt etkili antiviral tedaviler gibi, uzun süreli TAF tedavisinin de virolojik ve biyokimyasal yanıt başarısı çok iyi olmakla birlikte fonksiyonel kür başarısı oldukça düşüktür. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar göstermektedir ki, uzun süreli antiviral tedavi alan hastaların tedavi kesildikten sonra HBsAg kaybı ve Anti-HBs serokonversiyonu oranları artmaktadır. Ancak tedavisi kesilen hastalarda hastalık aktivasyonu riski vardır ve bu hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir (91, 92).

TAF ve diğer NA ile uzun süreli tedavi edilen ve kalıcı viral baskılanma elde edilen hastalarda tedavinin kesilip hastaların yakın takip edilmesi, fonksiyonel kür şansını artıran ve hastaları ömür boyu antiviral tedavi kullanmaktan kurtaran önemli bir seçenektir. Bu tedavi seçeneği ile ilgili yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.6. Yan etki

Çalışmamızda TAF tedavisinin herhangi bir zamanında kayıt altına alınan ve tedavi yan etkisi ile ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgular hasta dosyaları incelenerek saptandı. Çalışmamıza dahil edilen sadece bir (%1.3) hastada hiperlipidemi gelişmesi üzerine tedavi kesildi.

TAF tedavisinin ilk bir ayında yan etki gelişmesi nedeniyle tedavisi kesilen iki hasta, bir yıl ve üzerinde TAF tedavisi almadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız TAF tedavisinin uzun dönem etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak erken dönemde görülen yan etkiler için uyarı olması açısından bu iki hastanın bilgilerini paylaşmak faydalı olacaktır. Bu hastalardan ilki 55 yaşındaki bir kadındı. Karın ağrısı, döküntü ve kaşıntı şikayetleri nedeniyle TAF tedavisi 10. günde kesildi. İkincisi 70 yaşındaki bir kadındı. Bulantı, kusma, halsizlik ve döküntü yan etkileri nedeniyle TAF tedavisinin 30. gününde sonlandırıldığı saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 31'inde (%39.7) ilaç yan etkisi ile ilişkilendirilebilecek toplam 44 belirti veya bulguya rastlandı. Çalışmamızda en sık görülen üç yan etki ile ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgu; kilo alımı (%20.5), kilo kaybı (%15.9), kaşıntı (%15.9) idi.

Buti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 48. hafta sonuçlarına göre en sık görülen üç yan etki; baş ağrısı (%14), nazofarenjit (%11), üst solunum yolu enfeksiyonu (%12) bulunmuştur. Bu çalışmada üç (%1) hastada yan etki nedeniyle TAF tedavisi sonlandırılmıştır (64).

Chan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 48. hafta sonuçlarına göre en sık görülen üç yan etki; nazofarenjit (%10), üst solunum yolu enfeksiyonu (%9), baş ağrısı (%7) bulunmuştur. Bu çalışmada altı (%1) hastada yan etki nedeniyle TAF tedavisi sonlandırılmıştır (65).

Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın 96. hafta sonuçlarına göre en sık görülen üç yan etki; baş ağrısı (%12), nazofarenjit (%12), üst solunum yolu enfeksiyonu (%11) bulunmuştur. Bu çalışmada 13 (%2) hastada yan etki nedeniyle TAF tedavisi sonlandırılmıştır (14).

Hou ve arkadaşları tarafından çalışmanın 144. hafta sonuçlarına göre en sık görülen üç yan etki; nazofarenjit (%32), üst solunum yolu enfeksiyonu (%23), öksürük (%9) bulunmuştur. Bu çalışmada hiçbir hastada yan etki nedeniyle TAF tedavisi sonlandırılmıştır (83).

Çalışmamızda hiperlipidemi toplam üç hastada tespit edildi. Bunlardan ikisinde tedavi kesilmesine gerek duyulmadı. Bu hastalarda diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile takip edilme kararı verildi. Bir hastada ise endokrinoloji bölümünün de önerisi ile tedavi kesilmesi kararı alındı.

Suzuki ve arkadaşları tarafından yapılan TDF' den TAF' a geçilen hastaların lipid profili incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarında TAF tedavisine geçilen hastalarda dislipidemi artışı saptanmış ve riskli hasta grubunda lipid düzeylerinin yakın takip edilmesi önerilmiştir (15).

Jeong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TDF ve TAF alan hastalar, HBV ile enfekte olmayan sağlıklı bireylerin ve inaktif KHB ile ilaçsız takipli hastaların dahil edildiği kontrol grubu ile lipid profili yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, TAF tedavisi alan hastaların lipid profilinde anlamlı kötüleşme olmamıştır. TAF tedavisi alan ve kontrol grubundaki sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, TDF tedavisi alan hastaların daha olumlu lipid profiline sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun TDF'nin lipid düşürücü etkiye sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (93).

Çalışmamızda yan etki ile ilişkilendirilebilecek en sık belirti veya bulgu hastaların tedavi sürecinde vücut ağırlığında meydana gelen değişikliklerdir. Hastaların %20.5'inde kilo alımı, %15.9'unda kilo kaybı saptandı. Ancak bu sonuçlar hasta anamnezleri sonucu elde edildi. Çoğu hastada tedavi başlangıcında ve takiplerinde düzenli kilo ölçümü takibi yapılmadı.

HIV ile yaşayan bireylerde TAF içeren bir rejime geçildikten sonra vücut ağırlığında artış meydana geldiği birçok çalışmada bildirilmiştir (94-96). Bazı çalışmalarda TAF'a geçilen hastalarda görülen bu kilo artışının sebebinin TDF'nin kilo verdirici etkisinin ortadan kalkması olduğu düşünülmüştür (95).

TAF tedavisi alan KHB hastalarında vücut ağırlığını değerlendiren çok fazla çalışma yoktur. Yeh ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada diğer NA'lardan TAF tedavisine geçilen 121 hasta en az bir yıl takip edilmiştir. 12. ayın sonunda hastaların ortalama vücut ağırlığının 66.4 ± 11.8 'dan 67.8 ± 12.3 kilograma yükseldiği tespit edilmiş ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (97). Bu çalışmada hastaların TAF tedavisi öncesinde TDF ya da diğer NA ile tedavi edilmiş olmasının vücut ağırlığı üzerindeki etkisi karşılaştırmıştır. TAF öncesi tedavinin TDF olup olmasının farklılık göstermediği bildirilmiştir.

TAF tedavisinin vücut ağırlığı üzerine artırıcı etkisi, diğer NA'lardan TAF'a geçilen hastalarda bildirilen bir durumdur. Bu durumun mekanizmasının araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması, COVID-19 pandemisinin etkisiyle hastaların rutin poliklinik takiplerini aksatmaları sebebiyle birçok hastanın çalışmadan çıkarılması, lipid profili testlerinin hastaların çoğunda başlangıç ve erken dönem takiplerinde eksik olması nedeniyle değerlendirilememiş olması, hastaların kilo takibinin düzenli yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir.

Çalışmamızda TAF ile uzun dönem tedavi edilen 78 KHB hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıt oranları ile TAF tedavisinin etkililiği araştırılmıştır. Tedavi boyunca takip edilen biyokimyasal parametreler ile TAF tedavisinin uzun dönem etkileri incelenmiştir. Ayrıca hastaların tedavi sürecindeki aktif şikayetleri ve bulguları muhtemel yan etki açısından incelenmiş ve TAF tedavisinin güvenirliliği değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları incelendiğinde TAF'ın yüksek başarı oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ve daha önce yapılan benzer çalışmaların sonuçları incelendiğinde TAF'ın KHB tedavisinde, hastalığın kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenmesinde etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları yan etki ve güvenlik açısından değerlendirildiğinde TAF tedavisinin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Bununla birlikte özellikle TAF tedavisinin metabolik etkilerinin araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız önemli sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. 12., 24. ve 36. aydaki virolojik yanıt oranları sırasıyla %88.5, %81.3 ve %100 idi.
2. HBeAg negatif hasta grubunda HBeAg pozitif hasta grubuna göre virolojik yanıtın daha hızlı olduğu saptandı.
3. Tedavi deneyimli hasta grubunda 12., 24. ve 36. aylardaki HBV DNA düzeyi negatif hastaların oranı sırasıyla %98.3, %97.2, %100 bulundu.
4. 12., 24. ve 36. aylardaki biyokimyasal yanıt oranları sırasıyla %72.7, %90.9, %90.9 idi.
5. 36. ay sonunda sadece bir (%1.3) hastada HBsAg negatifleşti ve fonksiyonel kür meydana geldi.

6. Başlangıçta HBeAg pozitif olan 11 hastadan ikisinde (%18.2) HBeAg kaybı ile birlikte Anti-HBe serokonversiyonu meydana geldiği saptandı (serolojik yanıt).
7. 24. ve 36. aylarda, başlangıç ve diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak trombosit sayılarında düşme meydana geldiği görüldü ($p=0,01$).
8. GGT ve direkt bilirubin düzeylerinde 36. ayda diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme meydana geldiği saptandı ($p=0,01$).
9. TAF tedavisi ile birlikte başlangıç AFP düzeylerinin diğer aylara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü görüldü ($p=0,04$).
10. Hastaların %39.7'sinde ilaç yan etkisi ile ilişkilendirilebilecek toplam 44 belirti veya bulgu saptandı.
11. Çalışmamızda en sık görülen üç yan etki ile ilişkilendirilebilecek belirti veya bulgu; kilo alımı (%20.5), kilo kaybı (%15.9), kaşıntı (%15.9) idi.
12. Sadece bir (%1.3) hastada hiperlipidemi nedeniyle tedavi kesildi.

7. KAYNAKLAR

1. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017;67(6):1281-97.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
3. Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S28-34.
4. Jusczyk J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine*. 2000;18 Suppl 1:S23-5.
5. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):381-96.
6. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. *Clin Liver Dis*. 2021;25(4):711-24.
7. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
8. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *Jama*. 2018;319(17):1802-13.
9. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1067-77.
10. Tabak F, Yurdaydin C, Kaymakoglu S, Akarsu M, Akinci EG, Akkiz H, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 2):73-83.
11. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):297-318.
12. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
13. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):942-52.
14. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(4):672-81.
15. Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, Abiko S, Kinoshita K, Miyamoto S, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261760.
16. Lee BT, Chang M, Lim C, Bae HS, Fong TL. Bone and renal safety profile at 72 weeks after switching to tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients. *JGH Open*. 2021;5(2):258-63.
17. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*. 2020;182:104925.
18. Salerno D, Chiodo L, Alfano V, Floriot O, Cottone G, Paturel A, et al. Hepatitis B protein HBx binds the DLEU2 lncRNA to sustain cccDNA and host cancer-related gene transcription. *Gut*. 2020;69(11):2016-24.
19. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;3.
20. Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, et al. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(17):8487-92.

21. Yan H, Yang Y, Zhang L, Tang G, Wang Y, Xue G, et al. Characterization of the genotype and integration patterns of hepatitis B virus in early- and late-onset hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;61(6):1821-31.
22. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*. 2017;9(3).
23. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(14):1486-500.
24. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int*. 2015;35 Suppl 1:121-8.
25. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S71-s83.
26. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952-5.
27. Aydin M, Aygen B, Mistik R, Oncul M, Tuna N, Tuncer-Ertem G, et al. Management of Fulminant Hepatitis B: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *KLIMIK JOURNAL*. 2013;26(1).
28. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):97-102.
29. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427-34.
30. Atalay MA, Gokahmetoglu S, Aygen B. Genotypes of hepatitis B virus in Central Anatolia, Kayseri, Turkey. *Saudi medical journal*. 2011;32(4):360-3.
31. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol*. 2005;75(4):513-21.
32. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2006;44(2):326-34.
33. Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol*. 2013;16:355-61.
34. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
35. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoc Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(47).
36. Aygen B, Çelen M, Köksal I, Tosun S, Karabay O, Yamazhan T, et al. The prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in Turkey Türkiye'de hepatit B virüs ve hepatit C virus koenfeksiyonu prevalansı {dotless} ve epidemiyolojik özellikleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2013;33(5).
37. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3 Suppl 1(Suppl 1):S7-s12.
38. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1141-7.
39. Tekin Koruk S, Batirel A, Kose S, Cetin Akhan S, Aygen B, Tulek N, et al. Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(12):1870-6.
40. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(2):1-24.
41. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):584-92.
42. Thuener J. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care*. 2017;44(4):621-9.

43. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(5):343-51.
44. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1529-33.
45. ÜNAL HÜ, SARUÇ M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış.
46. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
47. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):986-98.e4.
48. Tripathi N, Mousa OY. Hepatitis B. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
49. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39.
50. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
51. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd011645.
52. Wondra J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047-81.
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
54. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)ide analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol*. 2016;54(12):1306-11.
55. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652-7.
56. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal A, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(3):259-69.
57. Ghany MG. Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):299-309.
58. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306.
59. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57(2):442-50.
60. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis*. 2016;48(7):780-4.
61. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *Jama*. 2015;313(16):1617-8.
62. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):645-65.
63. Gill US, Peppas D, Micco L, Singh HD, Carey I, Foster GR, et al. Interferon Alpha Induces Sustained Changes in NK Cell Responsiveness to Hepatitis B Viral Load Suppression In Vivo. *PLoS Pathog*. 2016;12(8):e1005788.
64. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic

- hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):196-206.
65. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-95.
 66. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2016;23(3):154-69.
 67. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
 68. Yıldız O, Aygen B, Demirtürk N, Demirdal T, Inan D, Yıldırım T, et al. Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D. *World J Gastroenterol*. 2011;17(45):4987-92.
 69. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714-22.
 70. Roediger R, Smyth EK, Dieterich D. Adefovir for lamivudine-resistant hepatitis B. *Antivir Ther*. 2022;27(2):13596535211067605.
 71. Nucleoside Analogues. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 72. Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(5):1898-906.
 73. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52-8.
 74. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(1):58-64.
 75. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
 76. Stray KM, Bam RA, Birkus G, Hao J, Lepist EI, Yant SR, et al. Evaluation of the effect of cobicistat on the in vitro renal transport and cytotoxicity potential of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4982-9.
 77. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908.
 78. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *Aids*. 2016;30(9):1423-31.
 79. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016;36(12):1755-64.
 80. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017;66(5):1444-53.
 81. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Hepatology*. 2017;66(4):1296-313.
 82. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383-403.

83. Hou J, Ning Q, Duan Z, Chen Y, Xie Q, Wang FS, et al. 3-year Treatment of Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic HBV Infection in China. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):324-34.
84. Charlton MR, Alam A, Shukla A, Dashtseren B, Lesmana CRA, Duger D, et al. An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia. *J Gastroenterol*. 2020;55(9):811-23.
85. Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, Ooho A, Furusyo N, Kajiwaru E, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(4):713-22.
86. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
87. Surana P, Hercun J, Takyar V, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Platelet count as a screening tool for compensated cirrhosis in chronic viral hepatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2021;12(3):40-50.
88. Inc GS. Vemlidy (tenofovir alafenamide) [prescribing information]: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA; 2022 [Available from: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy_pi.pdf].
89. Yao FY. Dramatic reduction of the alpha-fetoprotein level after lamivudine treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):440-2.
90. Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M, Celiński K, Szczerbiński M. Impact of interferon-alpha therapy on the serum level of alpha-fetoprotein in patients with chronic viral hepatitis. *Rocz Akad Med Białymst*. 2003;48:74-7.
91. van Bömmel F, Stein K, Heyne R, Petersen J, Buggisch P, Berg C, et al. A multicenter randomized-controlled trial of nucleos(t)ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2023;78(5):926-36.
92. Berg T, Simon KG, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol*. 2017;67(5):918-24.
93. Jeong J, Shin JW, Jung SW, Park EJ, Park NH. Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: A propensity score-matched analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(2):254-64.
94. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):758-67.
95. Lake JE, Trevillyan J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(3):148-51.
96. Wood BR, Huhn GD. Excess Weight Gain With Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: What Is the Mechanism and Does It Matter? *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab542.
97. Yeh ML, Liang PC, Trinh S, Huang CI, Huang CF, Hsieh MY, et al. Body weight changes in treated hepatitis B patients switching to tenofovir alafenamide(☆). *J Formos Med Assoc*. 2022;121(7):1273-82.