



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

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI GASTROENTEROLOJİ
BÖLÜMÜNDE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFVİR VE
ENTEKAVİRİN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE
UZUN DÖNEM YAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Jihat KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK

DIYARBAKIR – 2019



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI GASTROENTEROLOJİ
BÖLÜMÜNDE KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFOVİR VE
ENTEKAVİR'İN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE
UZUN DÖNEM YAN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Jihat KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK

DIYARBAKIR – 2019

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a, Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a, Prof. Dr. Muhsin KAYA'ya, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN'a, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN'a, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK'a, Dr. Öğrt. üyesi Abdullah KARAKUŞ'a, Dr. Öğrt. üyesi Zuhat URAKÇI'ya, Dr. Öğrt. üyesi Zafer PEKKOLAY'a, Dr. Öğrt. üyesi Emre Aydın'a, Uz. Dr. Hüseyin KAÇMAZ'a, Uz. Dr. Halis YERLİKAYA'ya, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Belma Özlem BALSAK'a, Uzm. Dr. Berat EBİK'e ve Uzm. Dr. Hikmet SOYLU'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin bütün aşamalarında her konuda, her fırsatta desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK'a ve daha önemlisi birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan yalnızca tezimde değil bütün adımlarımda bana yardımcı olan canım eşim Dr. Delyadil KARAKAŞ KILIÇ'a ve dünya tatlısı biricik güzel kızım Nefel KILIÇ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve amaç: Hepatit B virusu (HBV) dünya genelinde karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebidir. Hepatit B virusunun orta derecede endemik olduğu ülkemizde kronik hepatit B (KHB) önemli bir sağlık sorunudur. KHB tedavisinde yüksek etkili ve yüksek direnç bariyerine sahip entekavir (ETV) ve tenafovir disoproksil (TDV) gibi nükleoz(t)id analogları (NAs) kullanılmaktadır. Nükleotid analaogları (tenofovir ve adefovir) uzun dönem kullanımında nefrotoksisite ile ilişkili olabilmektedir. Çalışmadaki amacımız kendi kohortumuzda bulunan hastalarda uzun dönem TDV kullanımının böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Metod: Ocak 2011-Şubat 2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine başvurmuş, KHB tanısıyla TDV başlanan 194 ve ETV başlanan 100 olmak üzere toplam 294 hasta çalışmaya dahil edildi. Tıbbi kayıtlarda yer alan yaş, cinsiyet, hepatit serolojisi, viral replikasyon, biyokimyasal parametreler, görüntüleme tetkikleri ve patoloji raporlarının sonuçlarından yararlandırıldı. Glomeruler filtrasyon hızı MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) yöntemi aracılığıyla hesaplandı. Hastalar, tedavi başlangıcındaki ve takip sonundaki böbrek fonksiyon testleri kullanılarak nefrotoksisite açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 32 ± 11 yıl olan 195'i erkek toplam 294 hasta alındı. Hastaların 194'ü TDV, 100'ü ETV grubunda yer almaktaydı. Gruplar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu. Grupların başlangıç ALT, AST, GGT, ALP, Total bilirubin, total protein, albümin değerleri, üre, kreatinin, GFR, viral yükleri (HBV DNA), HAİ skorları, fibrozis skorları arasında fark yoktu. Hastaların ortalama takip süreleri 66 ± 18 ay idi. Tenofovir kullanan hastaların tedavi sonrası son takip kreatinin ve GFR değerleri sırasıyla $0,81\pm 0,01$ g/dl ve $102,94\pm 19,78$ ml/dk olarak tespit edildi. Entekavir kullanan hastaların ise tedavi sonrası son kreatinin ve GFR değerleri sırasıyla $0,81\pm 0,013$ g/dl ve $104,65\pm 19,05$ ml/dk olarak tespit edildi. Grupların takip sonu kreatinin, kreatinin değişim oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hiçbir hastada kreatinin ve GFR, tedavi dozunda düzenleme veya ilaç değişikliği gerektirecek değerlere ulaşmamıştı.

Sonuç: Bu çalışmada her iki ilacın kullanımının başlangıç renal fonksiyonları normal sınırlar içinde olan, komorbiditesi olmayan KHB hastalarında klinik öneme sahip olmayan GFR azalmasına yol açtığını gösterdik. Bu hastalarda renal açıdan kullanımı güvenli olsa da TDV başlanan, özellikle komorbiditeye sahip KHB'li hastalarda böbrek fonksiyon testlerinin düzenli takibi gerekir.

Anahtar kelimeler: Entekavir, Tenofovir, GFR, Kronik Hepatit B, Böbrek fonksiyon testleri, Glomerüler filtrasyon hızı



ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) is one of the main causes of liver related morbidity and mortality worldwide. This condition is also a significant healthcare problem in Turkey. Entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) are potent nucleos(t)ide analogues (NAs) recommended for the treatment of chronic HBV (CHB) infection. However, some reports suggested a link with NAs and nephrotoxicity particularly in long-term use. As the data on this topic is limited, we aimed to study the association of NAs and nephrotoxicity in our CHB cohort

Method: Between the January 2011 and February 2016, there were 294 patients who had been treated with TDF (n=194) and ETV (n=100). Clinical and laboratory data such as demographics, serological markers for HBV, pathology scores and routine blood tests were recorded from the charts. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by using MDRD method. Kidney function tests were assessed at baseline and follow-up visits.

Results: There were 294 patients in the total group. The mean age was 32 ± 11 years 66% (n=194) of the group was male. The mean follow-up period was 66 ± 18 months. Age and sex distributions and baseline assessments including liver function tests, creatinine, GFR, HBV DNA values and pathology scores (HAI and fibrosis) were similar between TDF (n=194) and ETV (n=100) groups. Creatinin and GFR assessed at the last visit were 0.81 ± 0.01 g/dl and 102.94 ± 19.78 ml/min for TDF and 0.81 ± 0.013 g/dl and 104.65 ± 19.05 ml/min for ETV. These values were not significant between the both treatment groups. In terms of nephrotoxicity, none of the patients had significant changes in terms of creatinine and GFR that may require dose adjustment.

Conclusion: Herein we showed that the use of both drugs led to a decrease in GFR that was not clinically important in chronic hepatitis B patients with normal baseline renal tests and without co-morbidity. Although its use is safe regarding renal side effects in these patients, patients who started on TDV should be regularly monitored in terms of renal function tests especially in patient with CHB having comorbidities.

Key words: Entecavir, Tenofovir, GFR, Chronic hepatitis B, Kidney function tests, Glomerular filtration rate

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.GİRİŞ.....	2
2.2.VİROLOJİ.....	2
2.3.EPİDEMOLOJİ.....	4
2.4.PATOLOJİ.....	5
2.5.KLİNİK.....	12
2.5.1.Akut Hepatit.....	12
2.5.2.Kronik Hepatit.....	13
2.6.Laboratuvar.....	15
2.6.1.Genel Bilgiler.....	15
2.6.2.Tanı Testleri.....	16
2.7.Bulaş.....	18
2.7.1.Genel Bilgiler.....	18
2.7.2.Bulaş Yolları.....	18
2.8.Korunma.....	20

2.8.1.Bulaş öncesi aşılama.....	20
2.8.2.Bulaş sonrası korunma.....	20
2.8.3.Özel popülasyonların yönetimi.....	20
2.9.Tedavi.....	21
2.9.1.Tedavide amaç.....	21
2.9.2.Tedavide kullanılan ilaçlar.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
6.KAYNAKLAR.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B virüsünün genomik yapısı.....	4
Şekil 2. Kronik hepatit B'nin doğal seyri.....	18
Şekil 3. Tenofovir ve entekavir alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası HBV DNA değerleri.....	32
Şekil 4. Tenofovir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama üre ve GFR değerleri.....	33
Şekil 5. Tenofovir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama kreatinin değerleri.....	33
Şekil 6. Kontrol gruplarında DM'li ve HT'li hastalar.....	34
Şekil 7. Entekavir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama üre ve GFR değerleri.....	34
Şekil 8. Entekavir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama kreatinin değerleri.....	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya geneli hepatit B virüsünün prevalansı ve dağılımı.....	5
Tablo 2. Metavir skorlama sistemi.....	8
Tablo 3. Bianchi'nin modifiye knodell skorlama sistemi.....	9
Tablo 4. Scheuer skorlama sistemi.....	10
Tablo 5. Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi.....	11
Tablo 6. Kronik hepatit B'nin fazları.....	15
Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların mevcut laboratuvar değerleri.....	31

KISALTMALAR

1. **DNA** :Deoksiribonükleik asit
2. **KHB** :Kronik Hepatit B
3. **HBV** :Hepatit B virüsü
4. **HBsAg** :Hepatit B surface antijeni
5. **Anti-HBs** :Hepatit B surface antijenine karşı antikor
6. **HCC** :Hepatosellüler kanser
7. **RNA** :Ribonükleik asit
8. **HBeAg** :Hepatit B'nin early antijeni
9. **HBcAg** :Hepatit B core antijeni
10. **ETV** :Entekavir
11. **TNF** :Tenofovir
12. **HDV** :Hepatit D virüsü
13. **ALT** :Alanin transferaz
14. **AST** :Aspartat transferaz
15. **INR** :International Normalized Ratio
16. **AFP** :Alfa Feto protein
17. **Anti-HBeAg**: Hepatit B virüsünde Early antijenine karşı antikor
18. **Anti-HBcAg**: Hepatit B virüsünde core antijenine karşı antikor
19. **PCR** :Polymerase Chain Reaction
20. **HCV** : Hepatit C virüsü
21. **HIV** :Human Immunodeficiency Virus
22. **HAI** :Hepatic activity index
23. **IFN** :Interferon
24. **KCFT** :Karaciğer Fonksiyon Testleri
25. **GFR** :Glomerular Filtration Rate
26. **ALP** :Alkalin fosfotaz
27. **GGT** : Gama Glutamil Transferaz
28. **DM** : Diabetes Mellitus
29. **HT** :Hipertansiyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü DNA virüs olup dünya geneli ortalama 250 milyon kişiyi etkileyen ve HBV ilişkili yıllık ortalama 600 bin kişinin ölümüne yol açan bir virüstür. Hepatit B virüsü global bir problem olup dünya geneli aşuya ulaşım olanakları artmış olup kronik hepatit B insidansını azaltmıştır. Hepatit B ilişkili komorbid durumlar hala sık hastaneye yatış nedenleri arasındadır.

Türkiyede kronik hepatit B insidansını belirlemek için 18 yaş üzerinde yapılan çalışmalar kronik hepatit B sıklığını genel popülasyonda %4 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde hepatit B prevalansı, dünya geneline göre orta sıklıkta olup bu rakam batıda %3,5, doğuda ise % 7 olarak belirlenmiştir. Anti-HBs pozitifliği ise % 20.6 -52.3 arasında belirlenmiştir.

Hepatit B tedavisinde primer amaç HBsAg'den anti-HBs serokonversiyonunu sağlamak olup ikincil olarak hastalarda kronik hepatit B'nin siroz ve HCC gibi komorbid hastalıklara dönüşmesini azaltmaktır(25). Hepatit B'nin tedavisinde temel olarak iki çeşit ilaç kullanılmaktadır. Bunlar interferon ve nükleozid analoglarıdır. İnterferonlar tedavide daha çok yerlerini nükleozid analoglarına bırakmıştır.

Günümüzde yaygın olarak nükleozid analoglarından entekavir ve tenofovir kullanılmaktadır.

Bu çalışmada birincil olarak kronik hepatit B'li karaciğer biyopsisi uygulanan tedavi amacıyla nükleozid analoglarından entekavir ve tenofovir alan hastaların uzun dönem sonunda biyokimyasal, serolojik ve virolojik yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GİRİŞ

Hepatit B virüsü(HBV) hepadnavirüs ailesine ait çift zincirli, DNA virüsü olup dünya geneli 250 milyon kişiyi etkileyen ve HBV ilişkili yıllık ortalama 600 bin kişinin ölümüne yol açan bir virüstür. Hepatit B virüsü global bir problem olup dünya geneli aşya ulaşım her ne kadar kolay olsa da hepatit B ilişkili hospitalizasyonlarda, kanser ve ölümlerde artış mevcuttur.

HBV enfeksiyonunun klinik manifestasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut hepatit; subklinik ya da anikterik hepatitten, ikterik hepatit ve fulminan hepatite kadar değişen bir aralıkta prezente olabilir. Kronik faz ise asemptomatik taşıyıcılı kronik hepatitten, siroz ve HCC'ye kadar değişen bir klinikle gelebilir. Ekstrahepatik manifestasyonlar ise hem akut hem de kronik hepatitte meydana gelebilir(1-2).

2.2.VİROLOJİ

Hepatit B virüsü küçük bir DNA virüsü olup hepadnavirüs ailesine ait bir üyedir. Bu virüsün kendi içinde A'dan H'ye 8 alt tipi mevcuttur. Her bir alt tipi coğrafi olarak farklı dağılımlar göstermektedir. Elektron mikroskopisinde 3 çeşit viral alt tipi gösterilmiş olup bu 3 yapıdan 2'si 20 nm çapında sferik yapıyla beraber 22 nm genişliğinde filamentlerden oluşmaktadır. Sferler ve filamentler hepatit B antijeninden ve viral nükleik asidin olmadığı konakçıdan elde edilen lipitlerden oluşmakta olup nükleik asid içermediği için enfeksiyöz değildir. İnfeksiyöz hepatit virüsü Dane partikülü olarak adlandırılmakta olup sferik, çift katmanlı ortalama 42 nm yarı çapında ve içinde DNA ve virüs tarafından kodlanmış polimerazla kompleks yapıda hepatit B core antijeninden oluşmuş nükleokapsidden oluşmaktadır. Ve bu yapı lipid bir zarfla sarılmıştır(3-4).

Hepatit B virüsünün DNA yapısı çift zincirli, sirküler bir DNA olup ortalama 3.2 kilobase (kb) dir. Virüsün polimeraz enzimi, DNA'nın 5' ucuna kovalent olarak bağlıdır(5).

HBV virüsünün birbirinin üstüne binen 4 adet açık okuma bölgesi mevcut olup bu 4 majör gen S, C, P ve X olarak kodlanmaktadır.

S geni: S geni yapısal olarak 3 bölgeye ayrılmaktadır. Bu 3 bölge Pre S1, PreS2 ve S bölgesi olarak adlandırılmaktadır. S geni virüsün yüzeyel antijeni HBsAg'yi(Hepatit B yüzey antijeni) kodlamaktadır.

Kor ya da C geni: Kor geni prekor ve kor bölgeleri mevcut olup kor ya da C geni olarak adlandırılmaktadır. C geni viral nükleokapsid HBcAg ya da Hepatit B e antijenini, kor ya da prekor bölgesinden kodlamanın başlamasına göre kodlamaktadır. Kor proteininin kapsid benzeri bir yapıya kendiliğinden kurulum gibi bir özelliği mevcut olup RNA bağlama aktivitesi olan C terminal ucunda basit aminoasit kümeleri içermektedir. Prekor ORF, endoplasmik retikulumda translasyon ürününe yönelen sinyal peptidini kodlamaktadır. Bu sinyal peptidi HBeAg'ye işlenmektedir. HBeAg persistans enfeksiyonu promote eden immuntolerajen olarak kabul edilse de tam olarak fonksiyonu anlaşılamamıştır(6).

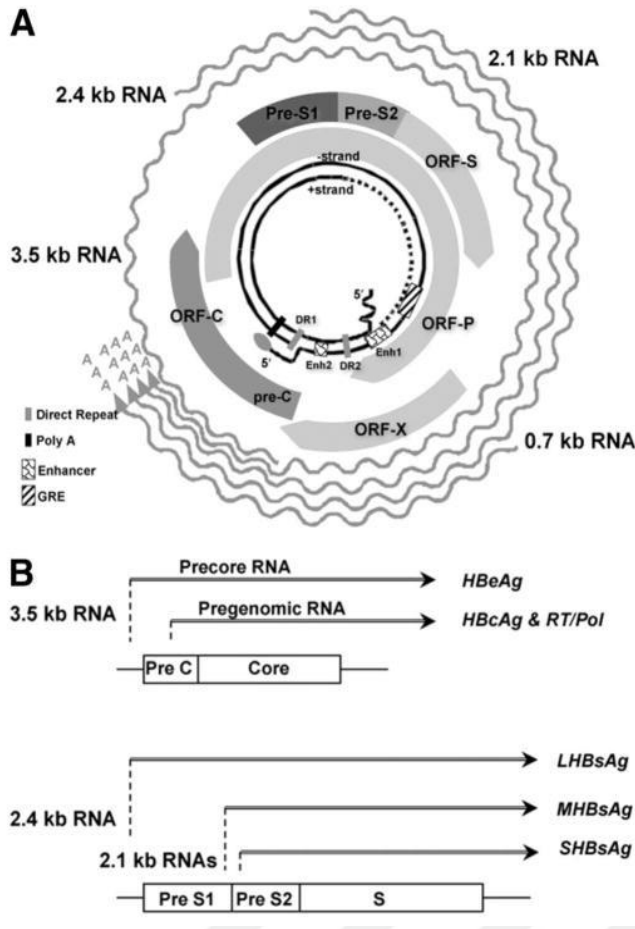
P geni: Polimeraz geni 800 aminoasitli P ORF (açık okuma bölgesi) tarafından kodlanan büyük bir proteindir. Fonksiyonel olarak 3'e ayrılır.

-Terminal domain (Enkapsidizasyon)

-Ribonükleaz H domain (Pregenomik RNA'yı degrade eder)

-Reverse transkriptaz domain (Genom sentezini katalizler)

X geni: HBxAg'yi kodlar. HBxAg sinyal iletiminde, transkripsiyon aktivitelerinde, DNA tamirinde, protein degradasyonunun inhibisyonunda görev almaktadır. Virüsün yaşam siklüsünde rolü tam olarak bilinmemesine rağmen in-vivo çalışmalarda HBV enfeksiyonunun oluşmasında ve onkojenik potansiyeline katkıda bulunduğu düşünülmektedir(6-9).



Şekil 1. Hepatit B virüsünün genomik yapısı

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Dünya geneli yaklaşık 2 milyar insanın hepatit B öyküsü mevcut olup bunların 250 milyonu kronik hepatit B taşıyıcısıdır. Dünya geneli HBsAg prevalansı %3,6 olup bu oran coğrafyadan coğrafyaya, bölgeden bölgeye fark göstermektedir. Amerika, Kanada ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde prevalans % 2'nin altına düşmekle beraber Ortadoğu, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri, Orta Asya ve Akdeniz ülkeleri gibi ülkelerde %2-7 arası ve Batı Afrika, Güney Sudanda bu rakam % 8'in üstüne çıkabilmektedir(1-2).

Bu oranların dünya geneli birçok ülkede farklı oranlarda seyretmesi daha çok kronik hepatit B infeksiyonuna farklı yaşlarda bulaş olmasıyla ilişkilidir. Hepatit B virüsüyle perinatal dönemde enfekte olan birisinde akut hepatitin kronikleşme ihtimali %90 iken 1-7 yaşı arasında bu oran %20-50, 7 yaşından sonrada bu ihtimal % 5'in altına düşmektedir(2)

Tablo 1. Dünya geneli hepatit B virüsünün prevalansı ve dağılımı

	Yüksek	Orta	Düşük
Taşıyıcılık oranı	%8 ve üzeri	%2-7	$\% \leq 2$
Coğrafik dağılım	Sub-sahara Afrikanın bir bölümü (Güney Sudan, Batı Africa)	Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Orta Asya, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Ortadoğu, Güney Amerika(Peru, Kolombiya)	Amerika, Kanada, BatıAvrupa, Meksika, Avusturalya, Yeni Zelanda
İnfeksiyonda predominant yaş	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Adult, Erişkin
İnfeksiyonun bulaş şeklinde predominans	Anneden çocuğa, peruktan	Perküta, seksüel	Perkütan, seksüel

2.4.PATOLOJİ

HBV virüsü sitopatik bir virüs olmayıp viral kontrolü ve karaciğer hasarı immün aracılı yanıt ile olmaktadır. Hepatit B’de normal karaciğer histolojili ve fonksiyonlu kronik taşıyıcıların varlığı hepatit B virüsünün sitopatik bir virüs olmadığını göstermektedir(2).

Deneysel çalışmalar daha çok karaciğer hücre yüzeylerindeki hepatit B viral antijenlerini ve konakçı hücreleri tanıyan ve onlara karşı sensitize olmuş sitotoksik T hücreleri kronik hepatit B’de sorumlu tutmaktadır. HBcAg ve HBeAg gibi nükleokapsid proteinleri viral hedef antijenleri olup konakçının antijenleri ile beraber HBV ile infekte hepatositleri yıkmak için sitotoksik T hücrelerini davet ederler. Sitotoksik T hücrelerindeki yanıtın şiddetine ve bu hücrelerdeki poliklonatiye göre sitotoksik T hücrelerinin vereceği yanıt değişmekte olup bu hepatit B’nin klinik prezantasyonlarında altta yatan sebebi de açıklamaktadır. Bu yanıt akut hepatitten düzelmeye tablosuna ya da kronikleşmeye giden durumu açıklamaktadır(10).

Her ne kadar virüsle infekte hepatosit akut hepatit esnasında sitolitik T hücre aracılığı ile elimine edilse de enfekte şempazelerde yapılan çalışmalarda HBV DNA virüsü maksimal sitolitik T hücre yanıtı oluşmadan önce ortadan kaybolmaktadır. Bu da doğal bağışıklık

sisteminin, inflamatuvar sitokinlerin ve bağımsız sitopatik antiviral mekanizmaların HBV enfeksiyonuna erken immun yanıtta rol oynadığını düşündürmektedir(10).

HBV ilişkili karaciğer hasarı ve onun sonuçları üzerine konakçı ve virüsün göreceli önemleri hakkında tartışmalar hala devam etmektedir. Prekor mutasyonu olan HBV'lerde seyir daha kötü olup bu da belli durumlarda patojenitenin konakçıdan değil de virüsten kaynaklandığını düşündürmektedir. Eş zamanlı HBV ve HDV enfeksiyonlarının daha ciddi karaciğer hasarıyla ilişkili oluşu ve in vitro yapılan çalışmalarda HDV için nükleik asid transferi yapan hücreler immun aracılı hasar oluşmadan nekroza sebep olması da viral etkinin patojenite üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Benzer olarak son dönem kronik hepatit B'den ötürü transplanta giden hastalarda nadir olarak hızlı progresif karaciğer hasarı yeni karaciğerde görülmektedir. Bu durum fibröz kolestatik hepatit olarak adlandırılmaktadır. Ultra-yapısal olarak yapılan incelemelerde çok yüksek HBsAg miktarlarıyla tıkanan (choking) hücrelerin varlığının görülmesi, karaciğer nakilli hastaların allogreft rejeksiyonu önlemek gayesiyle immunosüpresyon altında olduğu durumlarda HBV virüsünün direk sitotoksik etkisinin olabileceğini göstermektedir(10).

HBV enfeksiyonunun karaciğer hasarındaki tam mekanizması anlaşılamamış olmasına rağmen nükleokapsid proteinleri üzerine yapılan çalışmalar yüksek replikatif (HBeAg-pozitif) anneden doğan HBV'li yenidoğanların immünolojik toleranslarına ışık tutmaktadır. Hayvan çalışmalarında; uterusu plasenta geçişi yeterince küçük olduğu için mümkün olan HBeAg antijeni her iki nükleokapsid proteinine T hücre toleransını indüklemektedir. Bu da enfeksiyonun neden hayatın erken döneminde oluştuğunu, immunojik klirensin olmamasını, enfeksiyonun uzun ve yaşam boyu oluşunu açıklamaktadır(10).

Endemik bölgelerde doğum esnasında elde edilen HBV ile erken erişkin ve erişkin dönemde elde edilen HBV enfeksiyonu arasında ayırım yapılmalıdır. Doğum esnasında meydana gelen enfeksiyonlarda daha çok HBV'ye immuntolerans meydana gelmekte ve akut hepatik hastalık görülmemektedir. Enfeksiyon genellikle uzun süreli bazen de ömür boyu sürmektedir. Neonatal edinilmiş HBV enfeksiyonları birkaç dekad sonra siroz ve HCC ile sonuçlanabilir. Bunun aksine erişkin dönemde edinilen HBV enfeksiyonlarında HBV enfekte hepatositlere karşı immun yanıt mevcut olup akut hepatik hastalık olmaktadır. Akut hepatik hastalığın düzelmesinde başarısızlık müstesnadır ve kronisite nadir görülür. Karaciğer ve HCC riski düşüktür(10).

Bu gözlemlerin ışığında bazı otörler HBV enfeksiyonunu;

-İmmuntolerant faz

-İmmunaktif faz

-İnaktif faz olarak sınıflandırmaktadır.

Bu tasnif daha çok doğum esnasında edinilen HBV enfeksiyonuna uymakta olup erişkin dönemde elde edilen HBV enfeksiyonlarında immuntolerans faz periyodu olmayıp geçerli değildir(2,10).

Kronik hepatit sebebinden bağımsız bir şekilde güve yeniği nekrozla karakterize interface hepatitin olduğu lezyonlardan oluşan bir durumdur. Bu nekroinflamatuvar değişiklikler lenfositik güve yeniği nekrozu olarakta bilinir. Bu durum portal alanda inflamasyonla karakterize olup tedavi edilmediği takdirde fibrozise ilerler.

Kronik Hepatitte histolojik olarak meydana gelen değişiklikler aşağıdaki gibidir;

1. Portal inflamasyon: Mononükleer hücre infiltrasyonu sık olup yer yer plazma hücreleri mevcuttur. Ama çoğunluğunu T hücreleri oluşturmaktadır.
2. İnterface hepatit: Hepatosit hasarı lenfohistiyositik infiltrasyon mevcut olup hepatositlerde apoptoz gelişir.
3. Lobüler hepatit veya konfluent nekroz: İnflamasyonla santral vene yakın alanda köprüleşme nekrozları gelişir.
4. Fibrozis: Kronik hepatit olgularında skar veya bağ doku artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral vene doğru uzanarak devamlı kalabilir(11).

Hepatit B tanısında, aktivite ve fibrozis derecesini gösteren çeşitli skora sistemleri mevcuttur. Bunlar;

- 1- Metavir skora (Tablo 2) sistemi,
- 2- Bianchi'nin modifiye Knodell skora (Tablo 3) sistemi,
- 3- Scheuer skora (Tablo 4) sistemi,
- 4- Modifiye Knodell (Ishak) skora (Tablo 5) sistemi

Tablo 2. Metavir skarlama sistemi

TABLO 2: METAVİR SKORLAMA SİSTEMİ (7,8)		
Portal inflamasyon		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		1
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		2
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları		3
Güve yeniği nekrozu (GYN)		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal alterasyon		1
Bazı portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		2
Bütün portal bölgeler çevresinde fokal lezyonlar		2
Bütün portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		3
Fokal lobüler nekrozlar (FLN)		
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az		0
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir		1
Her lobülde birden fazla nekroinflamatuvar odak		2
Birleşen nekrozlar		2
Köprüleşme nekrozu		
Yok		0
Var		1
GYN 0	FLN 0	Aktivite skoru 0
GYN 0	FLN 1	Aktivite skoru 1
GYN 0	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 1	FLN 0-1	Aktivite skoru 1
GYN 1	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 0-1	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 2	Aktivite skoru 3
GYN 3	FLN 0-1-2	Aktivite skoru 2
Fibrozis		
Fibrozis yok.		0
Portal bölgelerde genişleme, septa oluşumu yok.		1
Portal bölgelerde genişleme, seyrek septa oluşumu.		2
Belirgin septa oluşumu, siroz yok.		3
Siroz		4

Tablo 3. Bianchi'nin modifiye knodell skorum sistemi

TABLO 3: BIANCHI'NİN MODİFİYE KNODELL SKORLAMASI (9)	
1-Portal iltihap:	
a-Yok	0/4
b-Seyrek iltihap hücreleri	1/4
c-Hafif derecede iltihap	2/4
d-Orta derecede iltihap	3/4
d-Belirgin iltihap, lenfoid follikül oluşumu	4/4
2-Güve yeniği nekrozu:	
a-Yok	0/6
b-Seyrek (Tek PT'de 1-3 nekroz)	1/6
c-Orta derecede (Birçok PT'de %50'den az)	3/6
d-Belirgin (Birçok PT'de %50'den fazla)	4/6
e-Şiddetli, septal-portal-portal (çevresi nekroz)	6/6
3-Lobuler nekrozlar, iltihap:	
a- Yok	0/10
b-Seyrek (lobulusların 1/3 alanından az)	1/10
c-Orta derecede (lobulusların 2/3 alanında)	3/10
d-Belirgin (lobulusların 2/3 alanından fazla) veya köprüleşme	5/10
e-Ağır (santral-santral) nekroz	6/10
f-Çok ağır (santral-portal) nekroz	8/10
g-Yaygın ağır nekroz	10/10
Skor 0-6	hafif aktivite
Skor 7-12	orta aktivite
Skor 13-18	ağır aktivite
4-Fibrozis:	
a-Yok	0/4
b-Portal ve septal	1/4
c-Portal-portal	2/4
d-Portal-santral	3/4
e-Fokal tam olmayan veya fokal tam nodül oluşumu	3-4/4
f-Diffüz fibrozis ve nodül oluşumu (siroz)	4/4

Tablo 4 : Scheuer Skorlama Sistemi (53)

Grade	Skor
A)Portal iltihap ve interface hepatitis	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
B) Lobüler aktivite	
Yok	0
İnflamatuar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apoptoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
EVRE	
Fibrosis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrosis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

Tablo 5: Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi (55)

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddeti, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.5.KLİNİK

Hepatit B enfeksiyonunun klinik spektrumu akut ve kronik semptomlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut semptomlar subklinik hepatit ya da anikterik durumdan, ikterik hepatite hatta bazı durumlarda fulminan hepatite kadar ilerleyebilir. Kronik hepatit ise asemptomatik taşıyıcı durumdan, siroz ve hepatosellüler kansere kadar değişebilen geniş bir spektrum ile karşımıza çıkabilir.

2.5.1.Akut hepatit:

Klinik manifestasyonlar: Akut hepatit B’li hastaların %70’i anikterik ve subklinik, %30’luk bölümü ise ikterik hepatit geliştirmektedir. Fulminant hepatit ise %0.1-0.5 oranında görülmektedir(12). Hastalığın inkübasyon süresi 3-4 aydır. Prodromal dönemde serum hastalığı görülebilmekte olup genellikle konstitüsyonel semptomlar, bulantı, kusma, sarılık, sağ üst kadranda ağrı görülebilir. Semptomlar ve sarılık genellikle 1-3 ay sonra ortadan kaybolur.

Laboratuvar: Akut hepatit genellikle yüksek alanin(ALT) ve aspart(AST) aminotransferaz düzeyleri ile gelmekte olup bu değerler 1000-2000U/L’li değerlere kadar yükselebilir. Genellikle ALT değeri AST değerinden yüksek olup bu durum tam tersi de olabilir. Hasta anikterik ise bilirubin seviyeleri normal olabilir. Hastanın INR’si yüksek olabilir ve bu durum prognozun en kıymetli göstergelerindendir. Aminotransferaz düzeyleri genellikle 1-3 ay içinde düzelmekte olup bu süreç uzayabilir. Uzamış aminotransferaz düzeyleri kronik hepatite progresyonun göstergesi olabilir.

Tedavi: Tedavi genel olarak destek tedavisidir. Hastaneye yatırma kararı ise hastanın klinik durumuna göre değişmektedir.

Hastaneye yatış kararının verilmesi gereken popülasyon;

- 1-)Koagülopatisi olan hastalar
- 2-)Derin ikteri olanlar
- 3-)Ensefalopati hastalar

Akut HBV enfeksiyonlarında nükleozit terapilerinin yeri yoktur. Genel kural olarak belirli popülasyona verilmelidir.

Akut HBV enfeksiyonunda anti-viral tedavi planlanabilecek gruplar;

1-)INR 1.5'ten yüksek olan hastalar

2-)Belirgin hiperbilirubinemisi ve persistan semptomları olan hastalar
(bilirubin >10 mg/dL)

Aşağıdaki popülasyona da anti viral başlanabilir

1-)Fulminan hepatitli hastalar (post-transplant re-enfeksiyonu azaltmak için)

2-)Eş zamanlı Hepatit C ya da D enfeksiyonu olanlar

3-)Daha önce altta yatan karaciğer hastalığı olanlar(13)

2.5.2.Kronik Hepatit

Klinik Manifestasyonlar: Kronik hepatit B'li hastaların birçoğu asemptomatiktir. Asemptomatik olmayanlar da genel olarak halsizlik semptomatolojisi tariflemektedir. Akut alevlenme geçiren hastalar da asemptomatik olabileceği gibi akut hepatiti de taklit edebilirler.

Fizik muayene normal olabilir ya da kronik karaciğer hastalığının bulguları olabilir. Bu bulgular dekompanse sirozlu hastada sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati olarak prezente olabilir.

Laboratuvar: ALT ve AST değerleri normal olabilir fakat çoğu hastada hafif yükseklikler görülür. Alevlenmelerde ALT, AST değerleri 50 kata kadar yükselebilir. AFP değerleri 1000 ng/ml değerlere ulaşabilir(13-14).

Ekstrahepatik manifestasyonlar: Ekstrahepatik manifestasyonlar daha çok kronik hepatitte olmak üzere her iki durumda da görülebilir. Genellikle sirkülasyondaki immün komplekslerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Akut hepatitte serum hastalığı olarak ortaya çıkarken kronik hepatitte; poliarteritis nodozadan, glomerular hastalıklara(Membranöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit) kadar değişen durumlarla presente olabilirler(13-14).

Kronik hepatitin fazları:

1-)İmmun tolerans fazı

2-)İmmun aktif faz

3-)İnaktif kronik HBV

İmmun tolerans fazı

İmmun tolerans faz genellikle HBeAg'si pozitif ve HBV DNA'sı yüksek olan annelerden doğan yenidoğanlarda görülür. Erken çocukluk ve erişkin dönemdeki hepatit B'li hastalarda da görülmekle beraber sıklığı daha azdır. HBV bu fazda non-patojeniktir. Bu fazda HBV'li bireylerin HBeAg antijeni pozitif, 20,000 IU/ml üzerinde HBV DNA kopyası mevcut olup hastaların immun yanıtı olmadığı için ALT ve AST değerleri normaldir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis görülmez. İmmun tolerans faz erişkin döneme kadar devam edebilmekte olup hastaların çoğunda genellikle çocukluk döneminde immun aktif faza dönüşür.

İmmun aktif faz

İmmun sistem HBV'ye karşı aktif olup hepatit virüsünü eradike etmeye çalışmaktadır. Sitotoksik yanıt zayıf olup bu faz hepatosit yıkımı mevcut olduğundan dalgalanmalar gösteren ALT, AST seviyeleri ile karakterizedir. HBV DNA seviyeleri 20,000 IU/ml'nin üzerindedir. Karaciğerde aktif inflamasyon vardır. Aktif inflamasyona fibroziste eşlik etmektedir. İmmun aktif fazda hastaların HBeAg'si pozitif olup ALT seviyeleri yüksektir. Aktif inflamasyon ve fibrozis mevcut olup bir noktadan sonra HBeAg-positif kronik hepatit B'li hastalar HBeAg'yi kaybedip serokonversiyon ile HBeAg'ye karşı antikor geliştirebilirler.

İnaktif kronik HBV

İmmun aktif süreç sonucunda azalan hepatosit kitlesi ve HBV replikasyonunun azalması ile immun yanıt azalır. ALT ve AST düzeyleri normalleşmeye HBV DNA düzeyleri 2,000 IU/ml'in altına düşmeye başlar. Karaciğerde inflamasyon minimaldir. Hastalar bu dönemde asemptomatiktir. Genellikle ömür boyu sürer.

Bazı hastalarda ilerleyen dönemlerde reaktivasyon meydana gelebilir. Bu hastalarda HBeAg negatif anti-HBeAg pozitifdir. Karaciğerde nekroinflamasyon mevcuttur. Reaktivasyon fazı olarakta adlandırılabilir(15).

Tablo 6.Kronik hepatit B'nin fazları

FAZ	HBeAg durumu/Anti HBe statüsü	HBV DNA	ALT seviyesi	Karaciğer biyopsisi	Tedavi
İmmun tolerant	HBeAg (+)	> 2000 IU/mL	Normal	Normal ya da minimal aktivite	Hayır
İmmun aktif	HBeAg (+) ya da Anti-HBe (+)	> 2000 IU/mL	Yüksek	Aktif inflamasyon	Evet
İnaktif Hepatit B		< 2000 IU/mL	Normal	Normal ya da minimal aktivite	Hayır

HBeAg = hepatit B e antijen; HBV = hepatit B virus; ALT = alanine aminotransferaz

2.6.LABORATUVAR

2.6.1.Genel Bilgiler

Hepatit B'nin tanısı günümüzde HBsAg olarak bilinen Avustralya antijeninin bulunması ile devrim yaşamıştır. Son dekadlarda teknik imkanlardaki ilerleme HBsAg ve diğer HBV antijenlerini ve onlara karşı gelişen antikorların bakılabilmesini mümkün kılmıştır. Moleküler biyolojideki ilerlemeler HBV DNA'nın kontrolünün önünü açmıştır. HBV infeksiyonunun tanısı HBsAg ile HBcAg antijenin tespiti ya da HBV DNA'nın tespiti ile konulur.

Hepatit B açısından hangi popülasyon test edilmelidir.

-Semptomatik hastalar: Akut, kronik hepatit bulguları ve semptomları olan bütün hastalar geçmişteki aşı öyküsünden bağımsız test edilmelidir.

Aşağıdaki popülasyon aşı geçmişine bakılmaksızın kontrol edilmelidir.

- HBV prevalansının %2'nin üstünde olduğu ülkelerde doğanlar
- Gebeler
- İmmünespresif tedavi alacak olan hastalar
- Kan, plazma, organ ve semen bağışlayanlar
- HBV'li anneden doğan infantlar

Aşağıdaki popülasyon aşılanmamış ise kontrol edilmelidir.

- HIV'li ve Hepatit C'li hastalar
- İlaç bağımlıları
- Erkek erkeğe cinsel ilişkileri olanlar
- Multiple seks partneri olanlar ya da cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olanlar
- Son dönem böbrek yetmezlikliler
- HBV'li kişilerle aynı evde yaşayanlar
- Kronik karaciğer hastalığı öyküsü olanlar

Yukarıda sayılan risk grubundaki kişilere yapılması önerilen testler;

-HBsAg ve anti-HBs antikorları çalışılmalıdır.

- HIV'li hastalara, HCV'li tedavi alacak hastalara, immünespresif tedavi ihtiyacı olan hastalara ayrıca anti-HBc Ig G bakılmalıdır.

2.6.2.Tanı testleri

HbsAg ve antikorları: HBsAg hepatit B'nin tanısında en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Genellikle HBV enfeksiyonuna maruziyetten 1-10 hafta sonra ortaya çıkmaya başlar. Hepatit semptomlarının başlamasından önce ortaya çıkarlar. İyileşen hastalarda 4-6 ay sonra tespit edilemez. HBsAg'nin 6 aydan fazla pozitifliği kronik enfeksiyonun belirteçidir.

HbsAg'nin negatifliğini hepatit B antikorunun pozitifliği takip eder. Hastaların çoğunda anti-HbsAg pozitifliği yaşam boyu devam eder. Bazı hastalarda HBsAg negatifleştikten sonra anti-HBsAg'nin pozitifleşmesi haftalar ve ayları bulabilir. Bu dönemde hem HBsAg hem de

HBsAg antikoruna negatiftir. Bu dönem pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde serolojik tanı hepatit B'nin kor antijenine karşı oluşan Ig M ile konulur(16-17)

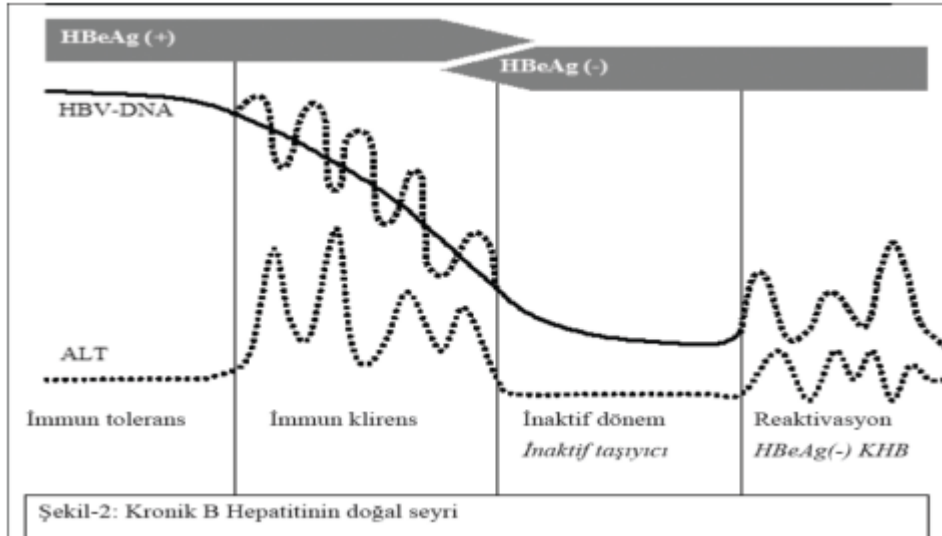
HBcAg ve antikor: HBcAg intrasellüler bir antijendir. İnfekte olan hepatositlerde mevcuttur. Bu nedenle serumda tespit edilemez. HBcAg'ye karşı oluşan antikor serumda tespit edilebilir. Bu antikor HBV enfeksiyonu boyunca tespit edilebilir.

Anti-HBcAg Ig M akut enfeksiyon esnasında pozitifleşir. Pencere döneminde enfeksiyonun tek markıdır. Anti-HBcAg Ig M akut enfeksiyonun göstergesidir. Fakat Anti-HBcAg Ig M akut enfeksiyon sonrası ortalama 2 yıla yakın pozitif kalabilir. Bu durum kronik hepatitin alevlenmesi ve akut hepatitin tanısı arasında zorluk yaratmaktadır. Anti-HBcAg IgG akut hepatitten düzelen hastalarda pozitifleşmeye başlar(18).

HBeAg ve antikor: Hepatit B e antijeni sekretuar bir protein olup prekor protein olarak işlenmektedir. HBV replikasyonunun ve infektivitesinin nişanesi olarak değerlendirilmektedir. HBeAg'nin varlığı genellikle yüksek HBV DNA düzeyi ve anneden bebeğe yüksek bulaş ile ilişkilidir. HBsAg ile beraber serumda pozitifleşir, HBsAg'nin negatifleşmesinden önce negatifleşir. Anti-HBeAg, HBeAg negatifleştikten sonra gelişmektedir. Anti-HBeAg pozitif hastaların infektiviteleri düşüktür(19-20).

HBV DNA: Kalitatif ve kantitatif HBV DNA ölçümleri HBV replikasyonunu ölçmek için geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin sensitivitesi kullanılan yöntemlere göre değişmektedir. Güncel HBV DNA ölçümü genellikle gerçek-zamanlı PCR tekniklerini kullanmakta olup 10-20 IU/ml'e kadar tespit edebilmektedir(21). Hepatit B'den iyileşme ile beraber HBV DNA genellikle kaybolur. Ama ölçülen yöntemlere göre bu durum değişebilmektedir. Hibridizasyon ile HBV DNA yok olurken PCR yöntemi ile tespit edilebilen HBV DNA mevcut olabilir.

HBV DNA'nın klinik kullanımı genellikle HBV replikasyonunu değerlendirmek ve anti-viral tedaviye aday hastayı belirleyebilmektir.



Şekil 2. Kronik hepatit B'nin doğal seyri

2.7.BULAŞ

2.7.1.Genel Bilgiler: Hepatit B virüsü ile enfekte olan hastadan immunütesi olmayan hastaya(anti-HBs negatif) geçmektedir. Hepatit B virüsü horizontal ve vertikal olmak üzere iki şekilde geçmektedir. Yüksek prevalanslı alanlarda hepatit B virüsü daha çok vertikal, düşük prevalanslı alanlarda ise genellikle horizontal olmak üzere her iki şekilde de bulaşabilmektedir. Yüksek-prevalanslı alanlarda anneden çocuğa, intermedyete alanlarda erken çocukluk döneminde horizontal olarak, düşük prevalanslı alanlarda ise genellikle cinsel ilişki sonrası ve enjeksiyon sonrası (medikal ve medikal olmayan) bulaşmaktadır.

2.7.2.Bulaş yolları

Anneden-çocuğa bulaş: Hepatit B yüzeyel antijeni pozitif olan bir anneden doğan yenidoğan proflaksi(Hepatit B aşısı ve Hepatit B immunoglobulin) almaması halinde infeksiyon oranı %90 civarındadır(22). Bu bulaş in-utero dönemde, doğum anında ve doğum sonrası dönemde olabilmekle beraber en sık doğum anında olmaktadır.

Pasif ve aktif immunizasyon ilk 12 saat içerisinde yapılması halinde HBV bulaş riski %95 oranında düşmekte olmasına rağmen HBV enfeksiyonu ihtimali düşüğe olsa mevcuttur. Bu bulaş riski HBV DNA viral yükü yüksek olan ve/veya Hepatit B e antijeni pozitif olan annelerde daha yüksektir.

Emzirme: Emzirme bulaş riskini arttırmamaktadır.

Paternal bulaş: Genotipik ve filogenetik analizlere göre HBV bulaşı babadan infanta mümkün olup bu bulaş daha çok infantla babanın yakın temasından ötürü olmaktadır. Bulaş genellikle kan yoluyla ya da babanın vücut sıvıları aracılığıyla olmaktadır. Bazı çalışmalarda spermde HBV tespit edilmesine rağmen bu yolla geçtiğine dair herhangi bir klinik kanıt mevcut değildir.

Transfüzyon: Transfüzyon yoluyla bulaş riski yüksek olup Dünya Sağlık Örgütü, donörden alınan kanlarda HBsAg ve Anti-HBc bakılmasını önermektedir. Bu yolla transfüzyon ilişkili Hepatit B enfeksiyon riski ciddi olarak azaltılmıştır. HBsAg'nin yanında Anti-HBc bakılmasının sebebi ise pencere döneminde HBsAg'nin negatif olmasıdır.

Seksüel bulaş: Seksüel bulaş HBV bulaşında önemini korumaktadır. Genellikle hepatit B prevalansının düşük olduğu yerlerde etyolojide önemli yer edinmektedir. Bağışıklığı olmayan erkeklerin erkeklerle seksüel ilişkilerinde, multiple partneri olan heteroseksüel kişilerde ve seks işçileri ile ilişkileri olan kişilerde risk fazladır.

Perkütan inokülasyon: Perkütan bulaş daha çok ortak injeksiyon ile ilaç kullanan kişilerde mevcuttur. HBV bulaş riski injeksiyon kullanım süresi ve sıklığı ile ilişkilidir. Bunların yanısıra akupunktur, dövme ve piercing gibi uygulamalarda da HBV bulaş riski mevcuttur.

Nazokomiyal enfeksiyon: Sağlık kurumlarında HBV bulaş riski mevcut olup bu risk genellikle hastadan hastaya ya da hastadan sağlık çalışanına şeklinde olmaktadır. Bu bulaş kontamine olmuş tıbbi araç aracılığıyla ya da kazara iğne batması sonucu olabilir. Nazokomiyal enfeksiyon riski son yıllarda sağlık çalışanlarının immunize edilmesi ve maruziyet sonrası non-immun kişilerin profilaksisinden ötürü ciddi oranda azalmıştır.

Transplant alıcılarında: HBV bulaşı, HBsAg'si pozitif olan donörden transplant yapılan HBsAg negatif alıcıda olmaktadır (22-23).

2.8.KORUNMA

2.8.1.Bulaş öncesi aşılama: Hepatit B'nin bulaşı öncesi yapılabilecek en etkili yöntem aşılamadır. Dünya geneli yenidoğanların aşılınması önerilmektedir. Ayrıca aşı HBV'ye karşı immun olmayan risk altındaki bireylere de önerilmektedir. Risk altındaki bireyler sağlık kuruluşlarında çalışanlar, erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlar, HBsAg pozitif hastalarla aynı yerde yaşayanlar, injeksiyon ilaç kullananlar, HIV infekte hastalar, HCV infekte hastalardır.

2.8.2.Bulaş sonrası korunma: Bulaş sonrası profilaksi genellikle maruziyet sonrası potansiyel HBV geçişinin olabileceği bireylere uygulanır. Bu durum peruktan yolla (iğne batması, ısırılma) ya da kan ve infeksiyöz vücut sıvılarına (semen, infeksiyöz kan ürünleri) maruziyet yoluyla olabilir.

Bulaş sonrası profilaksi, maruz kalan kişinin aşı öyküsü ve anti-HBs durumunun pozitif olup olmamasına göre değişir.

2.8.3.Özel popülasyonların yönetimi:

- Anneden çocuğa geçiş
- Seksüel geçiş
- Perkütan
- Sağlık çalışanları
- Transplant alıcıları

Anneden çocuğa geçiş: Anneden çocuğa geçişleri azaltmak için HBsAg antijeni pozitif olan anneden doğan çocuğa doğumdan sonra 12 saat içinde aktif ve pasif immünizasyon uygulanmalıdır. Aktif ve pasif immünizasyonda Hepatit B aşısı ve Hepatit B immunoglobulinleri yer alır. Ek olarak yüksek HBV DNA yükü olan hastalarda antiviral başlanması HBV bulaş riskini düşürmektedir(23).

Perkütan: Perkütan bulaşı önlemek için hastalar steril, tek kullanımlık enjektör ve sağlık malzemesi kullanımı konusunda eğitilmelidir.

Seksüel geçiş: HBsAg pozitif hastalar, eğer partnerleri immun olmayan ya da immun durumu bilinmeyen kişilerse bulaş riskini azaltmak için kondom kullanılmalıdır. Bilinen HBV enfeksiyonlu kişilerle seksüel ilişkileri olan kişiler daha önceden enfekte olup olmadığını anlamak için HBsAg pozitifliği açısından taranmalıdır. İmmun olmayan kişiler aşılanmalıdır.

Sağlık çalışanları: Bütün sağlık çalışanları HBV enfeksiyonu açısından aşılanmalıdır.

Hepatit B'li sağlık çalışanından enfekte olmayan hastaya bulaşı azaltmak için sağlık çalışanının, HBV DNA ve HBeAg'nin durumuna göre yapacağı işlemlerle ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır(22-24).

Transplant alıcılاری: Hematopoetik ve solid organ nakilli hastalarda HBV bulaşını önlemek için bütün donörler HBsAg pozitifliği açısından araştırılmalıdır. Bazı ülkelerde anti-HBc ve HBV'de taranmaktadır(57)(25).

2.9.TEDAVİ

2.9.1.Tedavide amaç

Hepatit B tedavisinin primer amaı anti-HBs serokonversiyonunu sağlayıp hastalıktan kurtulmaktır. Hastalarda bu genellikle sağlanamamakta olup kronik hepatitli hastalarda mayr problem olan siroz ve HCC'ye dönüşüm azaltılmak istenmektedir. Bu hastalığın tedavisinde primer amaç hastalığın kendisine göre değişmekte olup bunlar;

- 1-) Kronik hepatitli hastanın siroz ve HCC'ye gidişini önlemek
- 2-) Sirozlu hastada dekompanzasyonunun önüne geçmek
- 3-)Dekompanse sirozda KC fonksiyonlarını muhafaza edebilmek
- 4-) Transplantasyon hastasında nüksü önlemek(26)

Hepatit B enfeksiyonunda hangi gruba tedavi verilmelidir?

1.Non-Sirotik hastalarda HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml veya ≥ 10000 kopya/ml üzerinde olan ALT normalin üzerinde olan hepatitli hastalar ve ALT normal iken, 40 yaş ve üzeri olanlar ve altta yatan ileri karaciğer bozukluğunu düşündüren (trombosit sayısında düşüklük, $AST > ALT$ olması, PT'de(INR) artma, albümin miktarında düşüklüğü, globülin miktarında yüksekliliği) bulguları olan hastalar kontrendikasyon olmaması kaydıyla karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi açısından değerlendirilmelidir. Biyopsi sonucunda Ishak skora göre HAI ≥ 6 ve/veya fibrozis ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

2.Kompanse veya dekompanse sirozu mevcut olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya ışhak fibrozis evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda laboratuvarda ölçülebilir düzeyde HBV DNA pozitifliği olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi gerekliliği yoktur. Kompanse sirozlu hastalarda ise siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur(27,28,29).

Kronik hepatit B’de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt(29).

Primer yanıtızsızlık: Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde $< 1 \log$ IU/ml altında azalma olmasıdır.

Kısmi virolojik yanıt: Nükleoz(t)id tedavisi alan olgularda ise tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde $> 1 \log$ IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Virolojik yanıt: İnterferon tedavisi verilen vakalarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA miktarının < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftasında HBV DNA’nın real-time PCR ile saptanmayacak düzeye gerilemesidir.

Serolojik yanıt: HBeAg’si pozitif hastada serokonversiyonunun olmasıdır.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

Histolojik yanıt: Fibrozis skorunda ilerleme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 ve üstü düzelme olmasıdır.

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

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi sonunda elde edilen cevaptır.

Kalıcı Yanıt: Tedavi bitiminden 6-12 ay sonrasında elde edilen cevaptır.

Ciddi hepatit B’lerde, orta ve hafif hepatit B’lere göre karaciğer sirozu olma ihtimali daha yüksek olsa da bütün hepatit B’ler siroza dönüşebilir. HBV replikasyonunun çok olduğu hastalarda bu oran daha yüksek iken önce yüksek sonra düşen hastalarda bu oran azalmaktadır. Bu yüzden hepatit B tedavisinde HBV replikasyonunun baskılanması amaçlanmaktadır.

2.9.2.Kronik hepatit B’nin tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kronik hepatit B’nin tedavisinde birçok ajan geliştirilmiş olup bunlar interferon, lamivudin, adefovir, tenofovir, entekavirdir.

İnterferon: İnterferon kronik hepatit B’nin tedavisinde ilk geliştirilen ajandır. İnterferon artık kullanılmıyor olsa da tarihsel olarak kronik hepatit B’nin tedavisinde anlamlı dersler çıkarmamıza vesile olmuştur. İmmunkompetent hastalarda 16 haftalık subkutan olarak günlük 5 milyon unite ya da haftada 3 defa 10 milyon üniteden verilen interferon; HBeAg’nin kaybı, hidridizasyonla ölçülmüş HBV DNA miktarında azalma ve hastaların %30’unda eş

zamanlı karaciğer histolojisinde düzelme ile sonuçlanır. HBeAg'den Anti-HBe'ye serokonversiyon hastaların %20'sinde görülmektedir. Hastaların %8'nde HBsAg kaybı olur. Genel olarak IFN tedavisinde serokonversiyon akut hepatit benzeri ALT düzeylerinin arttığı durumlarda olur. İnterferona çocuklarda da yanıt olmasına rağmen doğum sonrası yenidoğanlarda etkin değildir. Ayrıcı minimal ALT elevasyonu olan Asyalılar, dekompanse hepatit B semptomları olan hastalarda ve immunsupresse hastalarda etkili değildir. Tedavi sırasında HBeAg kaybı olan hastaların uzun dönem takiplerde %80 oranında HBsAg kaybı olur. Uzun dönem komplikasyonsuz sağkalım artmış ve HCC sıklığında azalma olmuştur.

IFN tedavisinde sistemik grip benzeri semptomlar, kemik iliği süpresyonu, duygusal değişkenlikler(irritabilite, depresyon, anksiyete), otoimmün reaksiyonlar(otoimmün tiroidit) ve alopeşi, raş, diyare, ekstremitelerde uyuşma benzeri istenmeyen etkiler görülebilir. Otoimmün tiroidit dışında diğer bütün yan etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Doz azaltıldıktan sonra ya da ilaç kesildikten sonra bu yan etkiler düzelir(30).

Lamivudin: Lamivudin dideoksinükleozid olup ilk nükleozid analogu olarak onaylanan ilaçtır. Hem hepatit B hem de HIV'li hastalarda reverze transkriptaz aktivitesini inhibe eder. Kronik hepatit B'li hastalarda potent ve etkili bir ajandır. HBeAg-reaktif kronik hepatit B'li hastalarda günlük doz 100 mg olup ortalama 48-52 haftadır. Hastaların %40'ında PCR amplikasyon yöntemi ile HBV DNA ölçülemeyecek düzeyde olur. HBeAg kaybı %32-33 hastada olur. HBeAg anti-HBe serokonversiyonu %16-21 hastada , %40-75 hastada ALT normalleşmesi, %50-60 hastada ise histolojide düzelme olur. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastada 1 yıllık lamivudin kullanımı hastaların %75'inde KCFT'de normalleşme ve HBV DNA'da baskılanma ile sonuçlanır(30).

Lamivudine karşı klinik ve laboratuvar yan etkiler belirgin olmayıp genellikle GFR'si düşük hastalarda dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Uzun dönem lamivudin monoterapisinde metiyoninden-valine(M204V) ya da metiyoninden-toisolösine(M204I) mutasyondan ötürü rezistan gelişmektedir. İlk 1 yıl hastaların %15-30'unda ilk 5 yıl içinde ise %70'nde rezistans gelişmektedir. Bu durumdan ötürü HBV'li hastalarda anti-HIV kontrol edilmelidir. Eş zamanlı HIV pozitif hastalarda diğer yüksek aktif antiviral tedavilerin yanında klasik 100 mg dozaj 300 mg'a çıkarılmalıdır(30).

Adefovir dipivoksil: Adefovirin günlük oral dozu 10 mg olup ön ilaç yapıda asiklik nükleotittir. Ortalama HBV DNA miktarını 3.5-4 logaritma azaltmakta olup IFN yanıtı ve tedavi naif hastalarda etkinliği aynıdır. HBeAg reaktif kronik hepatit B'li hastalarda 48 haftalık tedavi sonucunda hastaların yarısında KCFT'de düzelme ve histolojik düzelme görülür. HBeAg serokonversiyonu %12, HBeAg kaybı %23 ve PCR ile ölçülemeyecek düzeyde HBV DNA %13-21 hastada sağlanabilmektedir.

HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda 48 haftalık tedavi sonrası hastaların üçte ikisinde histolojik düzelme, dördte üçünde KCFT'de düzelme ve hastaların yarısında ya da üçte ikisinde de HBV DNA baskılanması saptanır.

Adefovir fleksible asiklik bağlayıcı içerdiği için lamivudin gibi yüksek oranda direnç geliştirmez. İlk 1 yılda direnç genellikle görülmez iken ilk 2 yılda %2.5 ve 5 yıl içinde ise %29 oranında direnç gelişebilir.

Adefovirin en çok korkulan yan etkisi nefrotoksikte olup genellikle günlük 10 mg'lık dozlarda bu yan etki görülmez. HIV için verilen yüksek dozlarda genellikle görülür. Bu etki genellikle ilaç kesildikten sonra düzelir. Geri dönüşümlüdür(30).

Pegile interferon: Haftada bir defa pegile interferon standart IFN'dan daha etkili olup belli popülasyonlar tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler. Tedaviye daha iyi yanıt veren özellikler, düşük HBV DNA düzeyleri, yüksek ALT düzeyleri, HBV genotip A ve B varlığı ve ilerlemiş karaciğer hastalığının olmamasıdır(30). Pegile interferonun dozu pegile interferon alfa 2a için 180 µg/hafta/48 hafta ve pegile interferon alfa 2b için ise 1,5 µg/hafta/48 hafta dozlarındadır(30).

Entekavir: Entekavir bir oral siklopentil guanozin analogu olan polimeraz inhibitörüdür. En potent antivirallerden birisidir. İyi tolere edilir. Lamivudin ile yapılan karşılatırmalı çalışmada entekavir HBV DNA'yı baskılamada, histolojik gelişmede, KCFT'nin normalleşmesinde daha üstün bulunmuştur(30). HBeAg'nin kaybolmasında ve serokonversiyonda belirgin bir fark bulunamamıştır. Entekavir ayrıca lamivudin rezistant hastalarda etkilidir. Direnç entekavire karşı çok gelişmemekte olup 48 haftalık tedavi sonrası %7'dir. 0,5 mg ve 1 mg dozları mevcut olup tedavi dozu normal kronik hepatit B'li hastada 0,5mg'dır. Lamivudin dirençli olgularda bu değer 1 mg'a çıkmaktadır. Emilimi gıdalarla etkilenmekte olup bu sebepten yemekten 2 saat önce ya da sonra alınması önerilmektedir. Güvenlik profili iyi olup istenmeyen yan etkiler çok görülmemektedir(30).

Nükleozid analogları, nükleotid analoglarına göre genellikle renal istenmeyen yan etkilerle ilişkili değildir. Serum kreatininde yükselme entekavir ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında tespit edilmiştir(31). Bazı çalışmalarda ise entekavir ve telbivudin kullanımının GFR'de düzelme ile ilişkili olabileceği bulunmuştur(32). Güçlü bir kanıtın yokluğuna rağmen, güncel tedavi rehberleri renal transplantlı hastalarda entekavire bağlı mayör renal toksisite gösterilmemesinden ötürü entekaviri önermektedir(33-35).

Telbivudin: Telbivudin sitozin analogu olup etki profili açısından entekavire benzerdir. Fakat HBV DNA süpresyonunda entekavir kadar etkili değildir. Günlük dozu 600 mg olup oral tablet olarak alınmaktadır. Telbivudine karşı direnç lamuvidine göre daha az olup ilk yıl düşük olup 2 yıl içinde % 22 olarak rapor edilmiştir. Telbivudin genellikle iyi tolere edilmekte olup nadir olarak kreatinin kinaz elevasyonu ve periferik nöropati yapabilmektedir. Kreatinin kinaz elevasyonu olduğunda doz azaltılmalıdır(30).

Tenofovir: Tenofovir disoproksil fumarat asiklik nükleotid analogu olup HIV tedavisinde kullanılan potent anti-retroviraldir. HBV DNA'yı baskılamada etkisi adefovire benzerdir. Lamivudin rezistant tip ve vahşi tip HBV'ye karşı etkili olup adefovire yanıtı kısıtlı ve yavaş olanlarda etkilidir. Oral dozu günde 1 defa olup 300 mg'dır. Tedavi 48 haftadır. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği gerekmez. Tenofovir böbrekten atılmakta olup GFR'si 50'nin altında olan hastalarda doz azaltımı/düzenlemesi gerekmektedir. Fankoni sendromu, osteomalazi ve akut böbrek yetmezliği görülebilir(30).

Tenofovir, HBV DNA polimeraz ve reverze transkriptazı inhibe eder. Kronik hepatit B ve HIV tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Güncel tedavi rehberleri, rezistans olmayan durumlarda tenofovir tedavisini birinci basamak tedavi olarak kronik hepatit B'nin tedavisinde önermektedirler(36-37).

Tenofovir yapısal olarak adefovire benzemesine rağmen renal toksisite çok daha az görülmektedir(38). Nefrotoksisitenin mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da öncelikli olarak proksimal tübül hasarı, mitokondriyal toksisite ve apoptozis suçlanmaktadır(39).

Tenofovirin HIV enfeksiyonu nedeniyle uzun dönem tedavi edilen hastalarda potansiyel nefrotoksik etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen tenofovir HBV monoenfeksiyonlu hastalarda mayör problem olarak bulunmamıştır(40).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2011 ile Şubat 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde Gastroenteroloji kliniğimize başvurmuş kronik hepatit B tanılı 294 kişi alındı. Karaciğer biyopsisinde modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemine göre hepatik aktivite indeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis skoru ≥ 2 olup tenofovir veya entekavir tedavisi başlanmış, demografik, laboratuvar ve patoloji verileri tam olanlar retrospektif taranarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından 18 Mayıs 2018 tarih ve 167 nolu kararı ile onay verilmiştir.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki özelliklere sahip hastalar alındı;

- 1) Onsekiz yaşından büyük olmak
- 2) Tedavi naif hasta olmak
- 3) Tedavi öncesi üre, kreatinin ve glomeruler fonksiyon testleri normal sınırlarda olmak (Kreatinin < 1,2 mg/dl; GFR > 80 ml/dakika)
- 4) Tedavi başlangıcından itibaren en az 24 ay tedavi altında kalmak (Raporları tarafımızca yenilenmiş ve takipli olanlar)

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışmaya alınmadı;

- 1) Akut veya kronik böbrek hastalığına sahip olmak
- 2) Renal replasman tedavisi almak
- 3) Dekompansé karaciğer sirozuna sahip olmak
- 4) Hepatoselüler kansere sahip olmak
- 5) Karaciğer nakilli olmak

6) Entekavir ve tenofovir tedavisini birlikte kullanmak

7) KHB dışında karaciğer hastalığına (HCV, HDV, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı) neden olabilecek hastalıkların bulunması

Hastaların diyabetes mellitus, hipertansiyon bilgileri epikriz kayıtları taranarak kayıt altına alındı.

Dicle Üniversitesinde Gastroenteroloji kliniğinde takipli 700 hasta probel sistemi üzerinden demografik, laboratuvar ve patoloji verileri tam olan ve çalışma kriterlerine uyan 194'ü tenofovir ve 100'ü entekavir kullanan 294 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların başlangıç demografik verileri, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, Total bilirubin, Total protein, albümin değerleri, hepatit (B, C ve Delta) serolojik belirteçleri, HBV DNA değerleri, hepatik aktivite indeksi ve fibrozis skorları probel sistemi üzerinden elde edilerek kayıt edildi. Hastaların tedavi sonrası üre, kreatinin değerleri yine probel sistemi taranarak elde edildi.

3.3.Renal fonksiyon ölçümü: Glomerüler fonksiyon hızı (GFR) the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü [$GFR (ml/dakika/1.73 m^2): 186 \times serum \text{ kreatinin}^{-1,154} \times Yaş^{-0,203} \times cinsiyet \times siyah \text{ ırk varlığı}$] kullanılarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son takipteki GFR'leri hesaplandı.

3.4.İstatistik Analizler

Verilerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Sürekli değişkenlere ait normal dağılımlı tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca ve alt sınır-üst sınır olarak gösterildi. Çapraz tabloların analizinde Yates düzeltmeli ve Pearson Khi-Kare testi kullanıldı. Tenofovir ve entekavir gruplarının normal dağılım gösteren verilerinin karşılaştırılmasında Student's t testi, normal dağılım göstermeyen verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirmesinde Paired Sample test kullanıldı.

Hipotezler çift yönlü olup, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.



4.BULGULAR

Bu çalışmaya tedavi naiv kronik hepatit B tanılı 294 hasta alınmıştır. Bu hastaların 195'i(%66,3) erkek ve 99'u(%33,7) da kadın($p=0,664$) cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı $32,9\pm 11,1$ idi. Kadın hastaların yaş ortalamaları $33,6\pm 11,5$ erkek hastaların ise $32,6\pm 10,8$ olarak tespit edildi($p=0,146$). Hastaların %66'sı ($n=194$) tenofovir, %34'ü ($n=100$) entekavir tedavisi almaktaydı. Tenofovir grubundaki hastaların ortalama yaşı $33,6\pm 11,1$ olup % 65,4'ü erkek cinsiyete sahipti. Entekavir grubundaki hastaların ortalama yaşı $31,6\pm 11$ olup % 68'i erkek cinsiyete sahipti. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları (Şekil 3 ve 5) arasında anlamlı bir fark yoktu($p> 0.05$).

Tenofovir ve entekavir gruplarının yaş, cinsiyet dağılımı ile tedavi sonrası üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı($p> 0.05$).

Tenofovir grubunda 9(%4.6) hastada hipertansiyon, 15(%7.7) hastada diyabetes mellitus mevcuttu. Entekavir grubunda 2(%2) hastada hipertansiyon, 5(%5) hastada diyabetes mellitus mevcuttu. Gruplar karşılaştırıldığında hipertansiyon ve diyabet varlığı açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı($p> 0.05$)(Şekil:6).

Tenofovir ve entekavir gruplarında hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı ile tedavi sonrası üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

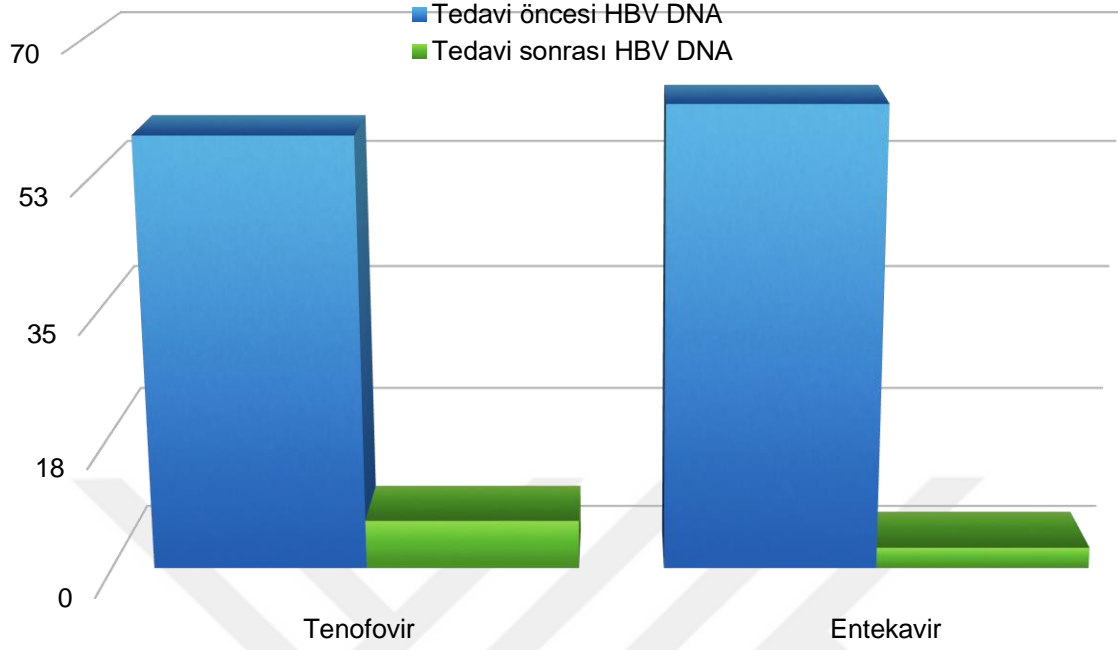
Hastaların ortalama takip süresi 66 ± 18 ay idi. Tenofovir ve entekavir alan hastaların takip süreleri sırasıyla $66,8\pm 18,7$ ay ve $65,9\pm 18,3$ ay olup aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,706$). Gruplardaki takip süresi (diğer bir deyişle ilaç kullanım süresi) ile tedavi sonrası üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar, serolojik ve patoloji verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların mevcut laboratuvar değerleri

	Tedavi öncesi değerler ortalama değerler	Tenofovir	Entekavir	P skoru
Cinsiyet(K/E)(n)	99/195	67/127	32/68	0,664
Yaş (Yıl)	32,94±11,1	33,6 ±11,1	31,6 ±11	0,146
Takip süresi (Ay)	66,52±18,574	66,8 ±18,7	65,9 ±18,3	0,706
HAİ skoru	6,14 ±1,852	6,15 ±1,92	6,11 ±1,72	0,845
Fibrozis skoru	2,32±0,921	2,33 ±0,95	2,31 ±0,84	0,861
HBV DNA (logIU/ml)	5,9±7,7 logIU/ml	5,8 ±7,7	6,2 ±7,8	0,681
Üre	27 ±7	28,1 ±7,5	26 ±7,4	0,22
Kreatinin	0,78±0,12	0,78 ±0,12	0,78 ±0,13	0,836
GFR (ml/dakika)	107±19	106 ±18	110 ±22	0,138
AST (U/L)	41±20	41 ±20	42 ±20	0,650
ALT(U/L)	67±39	66 ±39	69 ±39	0,543
GGT(U/L)	29±24	29 ±22	29 ±29	0,881
ALP(U/L)	88±43	89 ±45	87 ±40	0,684
Total bilirubin	0,8±0,6	0,8 ±0,7	0,7 ±0,3	0,335
Total protein	7,6±0,7	7,6 ±9,7	7,5 ±0,5	0,730
Albumin	4,1±0,4	4,1 ±0,4	4 ±0,4	0,168

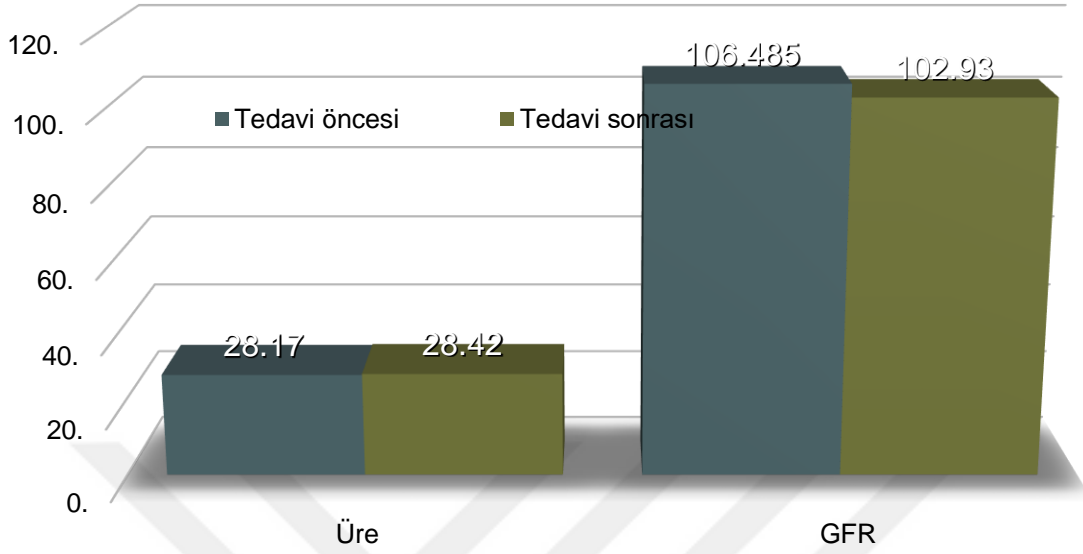
Tenofovir ve entekavir gruplarının başlangıç AST, ALT, total bilirubin, total protein ve albumin değerleri ile tedavi sonrası üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmadı(p> 0.05).



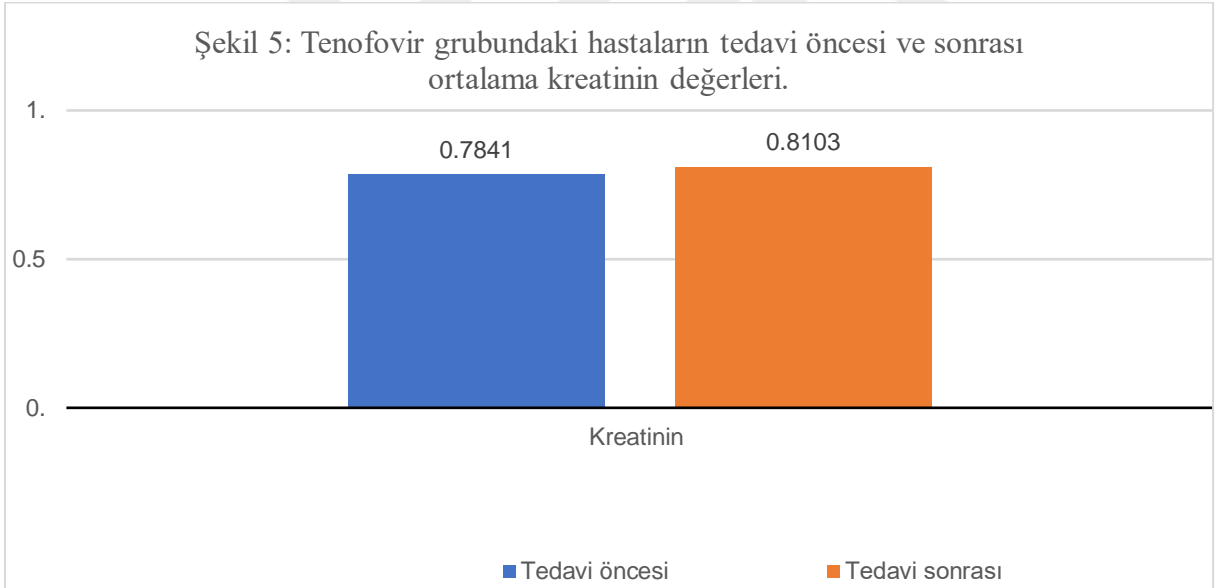
Şekil 3.Tenofovir ve entekavir alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası HBV DNA değerleri

Tenofovir ve entekavir grubunun tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri sırasıyla 58 ± 77 milyon IU ve 62 ± 78 milyon IU olarak saptandı (Şekil 3). Tenofovir ve entekavir grupları arasında tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,681$). Başlangıç HBV değerleri ile tedavi sonrası üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı değişikliği arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanmadı.

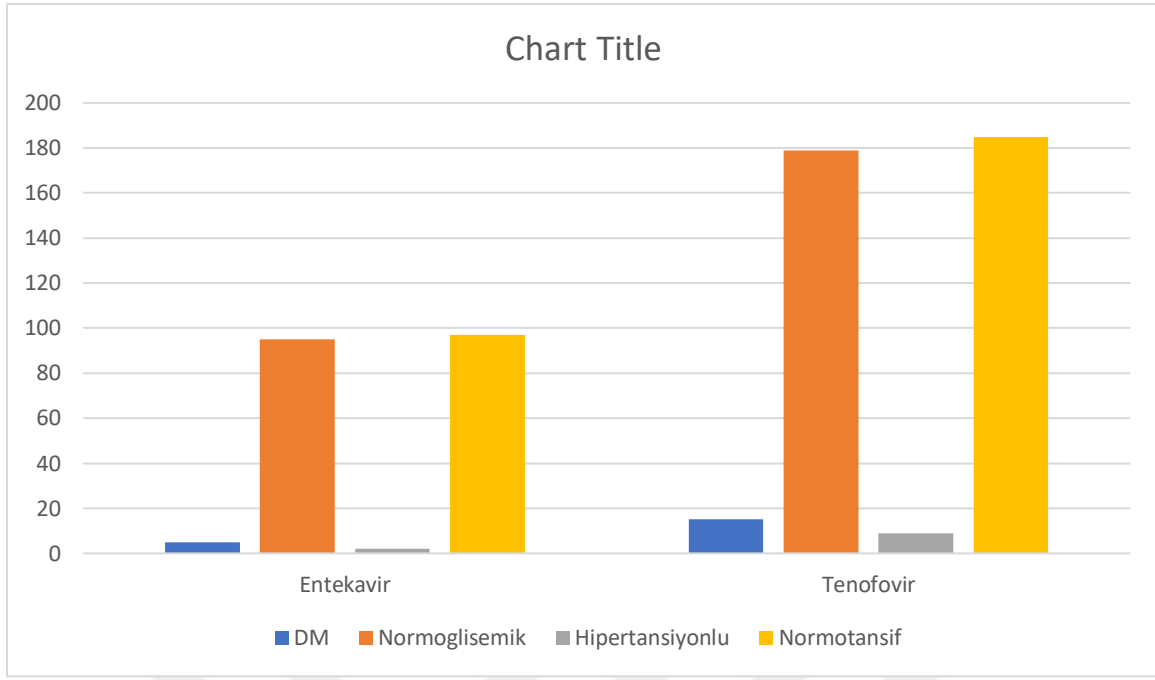
Şekil 4: Tenofovir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama üre ve GFR değerleri.



Şekil 5: Tenofovir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama kreatinin değerleri.

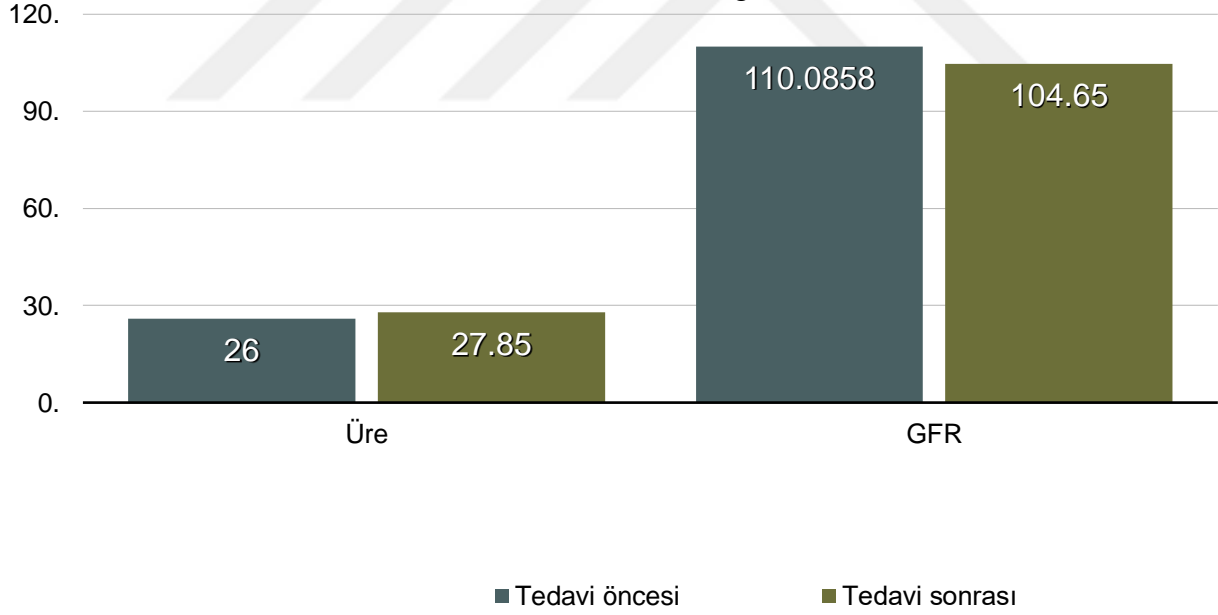


Tenofovir grubundaki hastaların tedavi öncesi ortalama üre değerleri $28,1 \pm 7,5$ mg/dl, kreatinin değerleri $0,78 \pm 0,12$ mg/dl ve GFR değerleri $106,4 \pm 18,2$ ml/dk idi. Aynı gruptaki hastaların tedavi sonrası ortalama üre değerleri $28,4 \pm 6,9$ mg/dl, kreatinin değerleri $0,81 \pm 0,13$ mg/dl ve GFR değerleri $102,9 \pm 19,7$ ml/dk olarak bulundu (Şekil 4 ve 5).

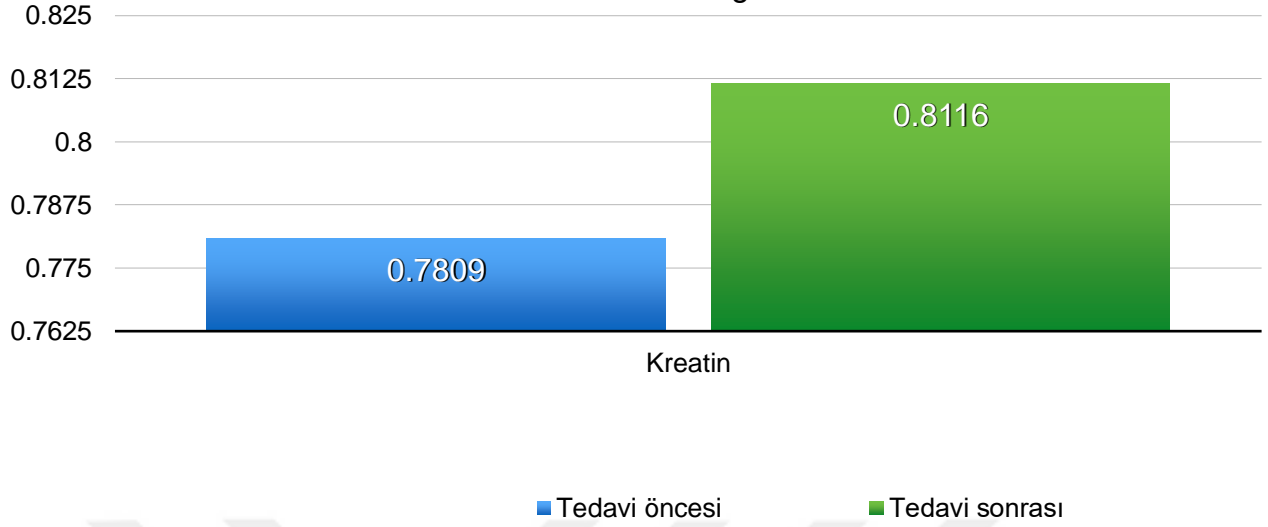


Şekil 6: Kontrol gruplarında DM'li ve HT'li hastalar

Şekil 7: Entekavir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama üre ve GFR değerleri.



Şekil 8. Entekavir grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama kreatinin değerleri.



Entekavir kullanan hastaların ise tedavi öncesi GFR değerleri ortalama $110,085 \pm 22,104$ tedavi sonrası $104,651 \pm 19,046$, tedavi öncesi ortalama üre değerleri $26,04 \pm 7,426$ tedavi sonrası üre değerleri $27,85 \pm 7,465$ ve tedavi öncesi kreatin değerleri $0,78 \pm 0,13$, tedavi sonrası $0,81 \pm 0,13$ olarak tespit edildi.

Tenofovir grubunda tedavi sonu ile başlangıç arasındaki üre değişikliği ortalama %0,8 oranında artış, kreatinin değişikliği ortalama %3,2 oranında artış ve GFR değişikliği ortalama %3,3 oranında düşüş göstermekteydi (Şekill 4-5). Entekavir grubunda tedavi sonu ile başlangıç arasındaki üre değişikliği ortalama %6,6 oranında artış, kreatinin değişikliği ortalama %3,7 oranında artış ve GFR değişikliği ortalama %5,4 oranında düşüş göstermekteydi (Şekill 7-8).

Tenofovir grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında üre değişikliği değil ama kreatinin ve GFR değişikliği için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri üre için $<0,611$; kreatinin için $<0,001$ ve GFR için $<0,004$) (Şekil 4-5). Entekavir grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında üre, kreatinin ve GFR değişikliği için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri üre için $0,017$; kreatinin için $<0,007$ ve GFR için $<0,002$) (Şekil 7-8).

Üre artış oranları, kreatinin düşüş oranları ve kreatinin klirensi düşüş oranları, gruplar arasında kıyaslandığında ise bu anlamlı farklılık görülmedi (p değerleri üre için 0,514; kreatinin için 0,936 ve GFR için 0,480).



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada en az 24 aylık takip verileri bulunan tenofovir ve entekavir tedavisi altındaki kronik hepatit B'li hastalarımızın böbrek fonksiyon verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların başlangıç demografik verileri, karaciğer fonksiyon testleri, seroloji, viroloji ve patoloji verileri ile tedavi öncesi ve sonrası üre, kreatinin ve GFR'deki değişimleri değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda hem tenofovir hem de entekavir grubunda zamanla GFR azalması görüldü. Fakat bu GFR değişiklikleri için ilaçların doz ayarlanması veya değişikliğini gerektirmediği gibi bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

Hepatit B virüsü dünya geneli 250 milyon kişiyi etkilemekte olup ve yıllık ortalama 600 bin kişinin ölümüne yol açan bir virüsdür. Hepatit B virüsü global bir problem olup aşı ilişkili hepatit B prevalansı her ne kadar azalma eğiliminde olsa da HBV ilişkili komorbid durumlar halen hastane yatışlarında önde gelen sebeplerdendir(1-2). Persiste eden viral replikasyon karaciğer hastalarında progresyon ile ilişkili olup antiviral tedavilerde amaç daha iyi klinik yanıtı sağlamak için maksimal viral süpresyonu sağlamaktır(41). Karaciğer hastalıklarına bağlı komplikasyonların gelişmesi dekadlar süren bir süreç içerisinde olmasından ötürü bu komplikasyonlar gelişmeden bu komplikasyonların gelişmesini önlemede kullanılacak parametreler önem arz etmektedir. Bu parametreler HBsAg antijeninin serokonversiyonu, HBeAg'nin serokonversiyonu ve HBV DNA'nın baskılanmasıdır(42). Birçok çalışma yüksek HBV DNA seviyesini, HCC ve karaciğer sirozunun gelişmesinde bağımsız risk faktörü olarak bulmuştur(43-44). Ölçülemeyecek düzeyde ya da 10.000 kopya/ml'nin altında devamlı HBV DNA süpresyonu tedavi yanıtının değerlendirilmesinde nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda güçlü parametlerden birisidir(43)

Oral nükleoz(t)id analogları kronik hepatit B'li hastaların tedavisinin omurgasını oluşturmakta olup genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Şimdiye kadar dünya geneli belirgin sayıda kronik hepatit B'li hasta oral nükleoz(t)id analogları ile tedavi edilmiş olup bu ilaçların güvenliği ile ilgili iyi bir veri oluşmuştur(45). Yeni güncel tedavi rehberleri kronik hepatit B tedavisinde birinci basamak ajan olarak yüksek etkinlikli ve direnç bariyeri yüksek antiviralleri(tenofovir disoproksil fumarate ve entekavir) önermektedir(46-48). Nükleoz(t)id analoglarının renal fonksiyonlar üzerine yan etkileri dikkatlice incelenmesi gereken önemli bir

konudur. Çünkü yalnızca hepatit B enfeksiyonunun kendisi bile renal fonksiyonların bozulma riskini arttırabilmektedir(49). Nefrotoksisite genellikle proksimal tübül hasarından kaynaklanmakta olup artmış kreatinin seviyesi, proteinuri, nefrojenik diyabetes insipidus, hipofosfatemi ya da daha ağır bir form fanconi sendromu olarak presente olabilir(50). Yukarıda verdiğimiz bilgilerden anlaşıldığı üzere kronik hepatit B tedavisinde birincil amaç tedavi sonrası hastaların serokonversiyonlarının sağlanması, kronik hepatit B'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonların, gelişmeden önlenmesi ve tedavi sürecinde tedaviye bağlı komplikasyonların minimal düzeyde tutulmasıdır. Tenofovir en potent oral nükleoz(t)id analoglarından birisidir. Bununla birlikte özelliklede HIV tedavisindeki kullanımıyla ilgili potansiyel renal toksisitesi hala sorgulanmaktadır(51). Kronik hepatit B ile ilgili çalışma sonuçları aşağıda belirtildiği gibi çelişkili sonuçlara sahiptir.

Tenofovir ve entekavir alan hastalarda yan etki profili ve tedavi yanıtı açısından yapılan çalışmalara baktığımızda; Wu ve arkadaşları 419 naif kronik hepatit B'li hastayı uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Hastaların 313'ü entekavir, 106'sı tenofovir almaktaydı. Üç yıllık takip sonrasında tenofovir ve entekavir alan HBeAg'si pozitif hastalarda sırasıyla viral yanıt %96 ve %92 (p=0,26), HBeAg'si negatif hastalarda ise sırasıyla %98 ve %98 (p=0,64) olarak bulunmuştur. Çalışmada tenofovir ve diyabetes mellitus tedavisi akut böbrek hasarı açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda her iki tedavi grubunda yer alan diyabetli ve hipertansif hastalarda anlamlı nefrotoksisite riski saptamadık. Hasta popülasyonumuzun daha genç (32±11 yıl & 47±12 yıl) olmasının yanı sıra Wu ve arkadaşlarının çalışmasındaki tenofovir grubunun daha yüksek komorbidite(% 7,7 & % 10.4 DM; % 4,6 & % %24 Hipertansiyon; % 0 & %27 siroz) oranları çalışmamızın tenofovir grubunun istenmeyen renal yan etkilerinin daha az olmasını açıklayacak olası sebepleri arasında yer alabilir. Wu ve arkadaşlarına göre kronik hepatit B'li ve yüksek viremili, nükleoz(t)id analoglarına naif hastalarda, tenofovir ve entekavir benzer etkinliğe sahip olup tenofovirin tedavi esnasında entekavire göre akut böbrek hasarı açısından yüksek insidansa sahip olabileceği belirtilmiştir(52).

Han ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde; kronik hepatit B'li ve HBV ilişkili sirozu olanlarda tenofovir ve entekavir tedavisinin etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. Bu meta-analiz 20 ayrı çalışmayı içermektedir. Bu çalışmalar içerisinde renal hasar tanımlaması farklı olup bazıları GFR'deki 20 ml/dk düşüşü, hipofosfatemi gelişimini, kreatindeki değişim miktarını, e-GFR'nin miktarını esas almışlardır. Renal fonksiyonlar açısından her iki grubun

renal fonksiyonları etkiyelebileceğini ama tenofovir alan hastaların renal hasar ve hipofosfatemi riskine daha fazla sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Tenofovir ve entekavir alan hastalarda GFR seviyeleri arasında uzun dönemde anlamlı fark bulunmuştur (RR=1.601, 95%CI: 1.035-2.478, P=0.0034). Bu farklılık hipofosfatemi insidansı açısından daha anlamlı bulunmuştur (RR=4.008, 95%CI: 1.485-10.820, P=0.006 (53).

Gish RG ve arkadaşları kronik hepatit B'li tenofovir ve entekavir tedavisi alan hastaları karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 80 yalnızca tenofovir ya da tenofovir ile kombine ilaç alan hasta ile 80 yalnızca entekavir alan hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tenofovir ve entekavir grubunda sırasıyla renal bozukluk öyküsü % 18 & % 12, karaciğer transplantasyonu % 20 & % 16, diyabet % 20 & % 20 ve hipertansiyon % 30 & % 32 oranlarında bildirilmiş olup çalışmamıza göre oldukça yüksek komorbiditeli hastaya sahipti. Hastaların takiplerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde tenofovir ve entekavir grubunda GFR değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda tenofovir grubunda tedavi öncesi GFR değerleri 106 ±18 ml/dk tedavi sonrası 102±19 ml/dk; entekavir grubunda ise bu değerler sırasıyla 110±22 ml/dk ve 104±19 ml/dk olarak bulunmuştu. Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde her iki grup arasında GFR'deki değişiklikler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(p= 0,138).

Yang ve arkadaşları, tenofovir ve/veya entekavirin kronik hepatit B monoenfeksiyonlu hastalardaki böbrek güvenirliliğini ele aldıkları yirmi bir çalışmanın meta-analizi sonucunda her iki ilacın renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte mevcut böbrek hastalığı ve komorbiditeler gibi çeşitli risk faktörlerinin tenofovir ve entekavir kullanımı sırasında, böbrek fonksiyonlarındaki azalmalarla ayrıca ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır(55). Bu meta-analiz ayrıca tenofovir gruplarında zaman bağımlı olarak e-GFR'de düşme eğilimi olduğunu buna karşın entekavir grubunda artma ve azalma şeklinde seyir gösterdiğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda her iki grupta da GFR değerlerinde düşme eğilimi mevcuttu ve tenofovir grubundaki düşme oranlarında entekavire göre anlamlı fark saptamadık. Bu durumun metaanalizdekine kıyasla hastalarımızda tedavi öncesi böbrek hastalığının olmaması ve komorbidite oranlarının düşük olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yirmi ikisi klinik veya kohort çalışması, sekizi vaka raporu olmak üzere toplam 30 çalışmanın derlendiği yakın zamanda yapılmış bir çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda nükleotid ve nükleozid analoglarının uzun dönem güvenirlilikleri değerlendirilmiştir (56).

Gerçek yaşam verilerinin sunulduğu bu çalışmada hem entekavirin hem de tenofovirin iyi tolere edildiği, bu ilaçların klinik olarak belirgin laktik asidoz ve renal toksisiteye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda tenofovirin çelişkili nefrotoksik etki bildirimlerinin temelinde renal toksisiteyi farklı cut-off değerleri ile tanımlamanın ve hasta popülasyonundaki farklılıkların yatmakta olduğu ileri sürülmektedir (56).

Glomerüler filtrasyon hızı geleneksel olarak böbrek fonksiyonunun en iyi genel göstergesi olduğu düşünülmektedir(56). Klinik pratikte GFR ölçümü kolay değildir. Genellikle yirmi dört saatlik idrar biriktirilerek ölçülür. GFR ölçümünde özellikle kadınlarda örnekleme hataları, kreatinin kaynaklı fazla hesaplama ve maliyet dezavantajları vardır(56). Bu nedenle çoğu klinisyen gibi kreatinin bazlı eGFR hesaplamasını tercih ettik. eGFR ölçümü “the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)” ve “the Cockcroft–Gault” formülasyonunu kullanarak yapılabilmektedir. Kas kitlesi ve protein alımından etkilenme gibi dezavantajlarına rağmen çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle MDRD yöntemini kullandık.

Lopez Centeno ve arkadaşları, kronik hepatit B’li hastalarda tenofovir ve entekavirin 48 haftalık renal güvenilirlik çalışmasında bizim kullandığımız gibi eGFR’deki değişiklikleri kullanmışlardır. Bu çalışmada nefrotoksisite (GFR < 60 ml/dk) gelişimi nedeniyle iki hastada tenofovir kesilmiş olmasına rağmen tedavi etkinliği açısından entekavire göre üstün bulunmuş ve renal güvenilirliği açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (57). Ortalama 66 aylık uzun takip süresine sahip çalışmamızda her iki grupta da ilaç kesilmesini gerektirecek GFR değişikliği gelişmemiştir. Bu durum hastalarımızın daha genç olmasına, düşük komorbidite oranlarımıza ve altta yatan renal bozukluğu olan hastaların çalışma dışında tutulmasına bağlanabilir.

Antiviral tedavi özellikle de nükleotid analogu alanlarda, nefrotoksisite için en önemli risk faktörü renal hastalık için var olan risk faktörleridir(58). Bu risk faktörleri diyabetes mellitus varlığı, HIV ile ko-enfeksiyon, dekompanse siroz, kötü kontrollü hipertansiyon ve solid organ transplantasyonudur(58). Anneden çocuğa geçişin yüksek oranlarda olduğu bölgemizde, hastaların göreceli genç yaşta olması, yukarıda sayılan nefrotoksisite risk faktörlerinin (diyabet ve hipertansiyon gibi) düşük oranlarda olmasıyla bağlantılı olarak çalışmamızda tenofovirin renal toksik etkisinin daha az gözlenmesine yol açmış olabilir. Köklü ve arkadaşlarının çalışmasında tenofovirin hem naif hem de antiviral değişim yapılan gruplarda lamivudin ve entekavire kıyasla GFR’de daha fazla azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Fakat Köklü ve arkadaşları, çalışmalarında diğer risk faktörlerini (diyabetes mellitus, >50 yaş,

dekompanse siroz) dışladıklarında tenofovirin GFR ile ilgili dezavantajlarının azaldığını göstermişlerdir(34).

Bizim çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif karakterde olması en önemli kısıtlayıcı yönüdür. Hasta sayısının azlığından dolayı telbivudin ve adefovir grubunun olmaması, diğer renal toksisite göstergelerinden olan fosfor sonuçlarımızın olmaması, düşük komorbid hastalık oranları, siroz ve böbrek hastalığı olanların dışlanması diğer kısıtlayıcı faktörlerdendir. Bununla birlikte uzun dönem renal toksisite etkisini gösterebilmek, hastaların uzun tedavi süresine sahip olması ve gerçek yaşam verilerinin sunulması bakımından önemli sonuçlar sunmaktadır.

Sonuç olarak tenofovir başlangıç renal fonksiyonları normal sınırlar içinde olan, siroz gelişmemiş ve renal hastalık için komorbiditeye sahip olmayanlarda klinik öneme sahip olmayan GFR azalmasına yol açsa da renal açıdan kullanımı güvenlidir. Bununla beraber herhangi bir nükleoz(t)id analogunun kullanımı süresince GFR ve kreatinini içeren böbrek fonksiyon testlerinin düzenli takibi gereklidir.

6.KAYNAKLAR

1. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8 Suppl:S18.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30:2212.
3. Gerlich W, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' end of its complete strand. *Cell*. 1980;21:801–811.
4. Hatton T, Zhou S, Standring DN. RNA- and DNA-binding activities in hepatitis B virus capsid protein: a model for their roles in viral replication. *J Virol*. 1992;66:5232–5241.
5. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003;38:1075–1086.
6. Zhang Z, Torii N, Hu Z, Jacob J, Liang TJ. X-deficient woodchuck hepatitis virus mutants behave like attenuated viruses and induce protective immunity in vivo. *J Clin Invest*. 2001;108:1523–1531.
7. Cross JC, Wen P, Rutter W. Transactivation by hepatitis B virus X protein is promiscuous and dependent on mitogen-activated cellular serine/threonine kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:8078–8082.
8. Hu Z, Zhang Z, Kim JW, Huang Y, Liang TJ. Altered proteolysis and global gene expression in hepatitis B virus X transgenic mouse liver. *J Virol*. 2006;80:1405–1413.
9. Bouchard MJ, Schneider RJ. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol*. 2004;78:12725–12734.
10. Dienstag J. L.(2018) 18th Edition Harrison's Gastroenterology and Hepatology, Chronic Hepatitis; 2010-2012
11. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000;113:40-55.

12. Law YF, Tsa SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:354.
13. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history Author: Anna SF Lok, MD Apr 02, 2018.
14. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9:110.
15. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball MM. Serologic and clinical outcomes 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759–768
16. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8:766.
17. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989; 9:452.
18. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92:1844.
19. Ozdener H. Hepatitis Viruslerinin molekuler biyolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; (1): s;1-18
20. Alkan GN, Balci I. Hepatitis on tanili hastalarda hepatitis belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; (1): s;56-58
21. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93:230.
22. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386:1546.
- 23-Anna SF Lok, MD. Dec 2018. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis>

24. Gavilanes F, Gonzales-Ros A, Peterson D. Structure of hepatitis B surface antigen: characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *J Biol Chem.* 1982;257:7770–7777.
- 25-Challine D, Chevaliez S, Pawlotsky JM. Efficacy of serologic marker screening in identifying hepatitis B virus infection in organ, tissue, and cell donors. *Gastroenterology* 2008; 135:1185.
26. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21: 669-67.
27. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. AsianPacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; 2: 263-
28. Colle I, Adler M, Brenard R, Henrion J, Langlet P, Michielsen P, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(4): 389-420.
- 29- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
30. Dienstag J. L.(2018) 18th Edition Harrison's Gastroenterology and Hepatology, Chronic Hepatitis; 2033-2040
- 31-Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009;50:2001–2006.
- 32-Tsai MC, Chen CH, Hung CH, Lee CM, Chiu KW, Wang JH, Lu SN, Tseng PL, Chang KC, Yen YH, et al. A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O90–O100.
- 33-Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol.* 2015;7:189–203.
- 34- Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, Koklu H, Yuksel O, Demir M, Guner R, Dogan Z, Kucukazman M, Poyrazoglu OK, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:310–319.

- 35-Levitsky J, Doucette K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:147–168.
- 36-Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1–98.
- 37-Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, Pauwels A, Ouzan D, Dumortier J, Pageaux GP, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A
- 38-Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2715–2725.
- 39-Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:S185–S195.
- 40-Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7169–80.
- 41-Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890–7
- 42-Wong GL, Chan HL. Predictors of treatment response in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2167-77.
- 43-Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73
- 44-Chan HLY, Tse CH, Mo F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype Ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 177–82
- 45-Bircan K. and Rahmet G Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B *World J Hepatol*. 2017 Feb 18; 9(5): 227–241.
- 46- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531e61.

47- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261e83.

48- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167e85.

49- Shin JH, Kwon HJ, Jang HR, Lee JE, Gwak GY, Huh W, Jung SH, Lee JH, Kim YG, Kim DJ, et al. Risk Factors for Renal Functional Decline in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Oral Antiviral Agents. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2400.

50-Mak LY, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:383–392.

51-Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1194–8.

52-Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen CH. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jul;23(7):464-469.

53-Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2017 Jan;42:168-175

54-Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;10(8):941-6;

55-Yang YM1, Choi EJ1Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV mono-infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Sep 26;13:1273-1285

56-Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):16-34.

57-López Centeno B, Collado Borrell R, Pérez Encinas M, Gutiérrez García ML, Sanmartín Fenollera P. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Farm Hosp*. 2016 Jun 1;40(4):279-86.

58-Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 35–46.)

