

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SDÜ ARAŞTIRMA UYGULAMA HASTANESİ ENFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
POLİKLİNİĞİ'NDE KRONİK HEPATİT B TANISIYLA
TENOFÖVİR VEYA ENTEKAVİR TEDAVİSİ ALAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sevcan ÖZEK BAŞARAN

**UZMANLIK TEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İbak GÖNEN**

ISPARTA-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkıları olan, anabilimdalı başkanımız sayın Prof. Dr. F. Zeynep AKÇAM hocama şükranlarımı sunarım.

Eğitimimin her aşamasında bilgi ve içten desteğiyle yanımda olan, tez çalışmalarımın titizlikle yürütülmesini sağlayan tez danışmanı hocam Doç. Dr. İbak GÖNEN' e teşekkürlerimi sunarım.

Kişiliği ve hekimliği ile örnek aldığım, destek ve bilgi akışını benden esirgemeyen hocam Doç. Dr. Onur KAYA' ya, uzmanlık öğrenimim süresince yapmış oldukları değerli katkılarından ve desteğinden dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Esra NURLU TEMEL' e içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiki analizlerini yapan, bilgi ve becerilerinden çok büyük fayda gördüğüm arkadaşım Dr. Hacer DEVRAN' a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Benim bu günlere gelmemde büyük emekleri olan anne ve babama,

Her zaman beni düşündüğünü bildiğim, sevgi ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevcan ÖZEK BAŞARAN

Haziran 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Viroloji	2
2.1.1. HBV Genotipleri.....	6
2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.1. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri	7
2.3. Tarihçe.....	8
2.4. Patogenez.....	9
2.5. Klinik.....	10
2.5.1. Akut Hepatit B.....	10
2.5.2. Kronik Hepatit B.....	12
2.6. Kronik Hepatit B’de Tanı.....	13
2.7. Kronik Hepatit B’de Tedavi	16
2.7.1. Kronik Hepatit B Tedavisinde Hedefler	17
2.7.2. Kronik Hepatit B’de Tedavi Seçenekleri.....	18
2.7.2.1. İnterferonlar.....	18
2.7.2.2. Nükleot(z)id Analogları	19
2.8. Yeni Tedavi Yaklaşımları	22
2.9. Hepatit B’den Korunma	23
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	25
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	25
3.3. Tanımlamalar.....	26
3.4. Virolojik, Biyokimyasal ve Patolojik Testler	26
3.5. İstatistik Metodu.....	27

4. BULGULAR	28
4.1. Hasta Karakteristikleri.....	28
4.2. Tedavi Sonrası Karşılaştırma	30
4.2.1. ALT Normalleşmesi	30
4.2.2. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi	31
4.2.3. HBeAg Serokonversiyonu	33
4.2.4. Hepatoselüler Kansere Gelişimi	34
4.2.5. HBsAg Kaybı.....	34
4.2.6. Yan Etki Gelişimi	34
4.3. Naiv Hastaların Değerlendirilmesi	35
4.3.1. Hasta Karakteristikleri	35
4.3.2. ALT Normalleşmesi	36
4.3.3. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi	38
4.3.4. HBeAg Serokonversiyonu	39
4.4. Tedavi Deneyimli Hastaların Değerlendirilmesi.....	40
4.4.1. Hasta Karakteristikleri	40
4.4.2. ALT Normalleşmesi	41
4.4.3. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi	42
4.4.4. HBeAg Serokonversiyonu	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
ÖZET.....	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR DİZİNİ

AHB	: Akut hepatit B
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AntiHBs	: Anti Hepatit B 's' antijen
AntiHB_e	: Anti Hepatit B 'e' antijen
AntiHB_c	: Anti Hepatit B 'cor' antijen
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ETV	: Entekavir
FDA	: Food and drug administration
HBV	: Hepatit B virus
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HBV DNA	: Hepatit B virus deoksiribonükleik asit
HSK	: Hepatosellüler kanser
HCV	: Hepatit C virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HBeAg	: Hepatit B 'e' antijen
HBcAg	: Hepatit B 'cor' antijen
HBsAg	: Hepatit B 's' antijen
IU	: İnternasyonal ünite
KHB	: Kronik hepatit B
L	: Litre
Log	: Logaritma
MI	: Mililitre
PegIFN	: Pegile interferon
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SD	: Standart deviasyon
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnaktif hepatit B taşıyıcısı tanımı	16
Tablo 2. HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması	16
Tablo 3. HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması	17
Tablo 4. Kronik hepatit B'de tedavi türlerine göre yanıt tanımları	18
Tablo 5. Tenofovir ve entekavir gruplarının, tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 6. HBeAg serokonversiyonu açısından tenofovir ve entekavir gruplarının karşılaştırılması	33
Tablo 7. Yan etkilerin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 8. Naiv hastalarda entekavir ve tenofovir gruplarının tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Tedavi deneyimli hastaların sayı ve oranları	40
Tablo 10. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarının tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hepatit B viryon yapısı.....	3
Şekil 2. HBV replikasyonu	4
Şekil 3. Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri.....	13



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri	31
Grafik 2. Tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri.....	32
Grafik 3. Aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları	33
Grafik 4. Naiv hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri.....	37
Grafik 5. Naiv hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri.....	38
Grafik 6. Naiv hastalarda aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları	39
Grafik 7. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri.....	42
Grafik 8. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri.....	43
Grafik 9. Tedavi deneyimli hastalarda aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hepatit B (KHB) ülkemizde, tüm dünyada olduğu gibi halk sağlığını ilgilendiren en önemli hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Erişkinlerdeki hepatit B virüsüne bağlı akut hepatitin yaklaşık %5'inin kronikleştiği ve bunların bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatoselüler kanser gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. KHB tedavisinde güncel amaç, etkili HBV DNA süpresyonu sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'ye bağlı siroz ve hepatoselüler kanser (HSK) gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, tenofovir ve entekavir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir.(1)

Bu çalışmada polikliniğimizde kronik hepatit B tanısı ile izlenen, en az 1 yıldır tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastaların, tedavi sonrası yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı, aylara göre ALT normalleşmesi görülen hasta yüzdeleri, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı, aylara göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta yüzdeleri, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı, HBsAg kaybı, HSK gelişimi, klinik ve laboratuvar yan etki gelişimi ve zamanları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

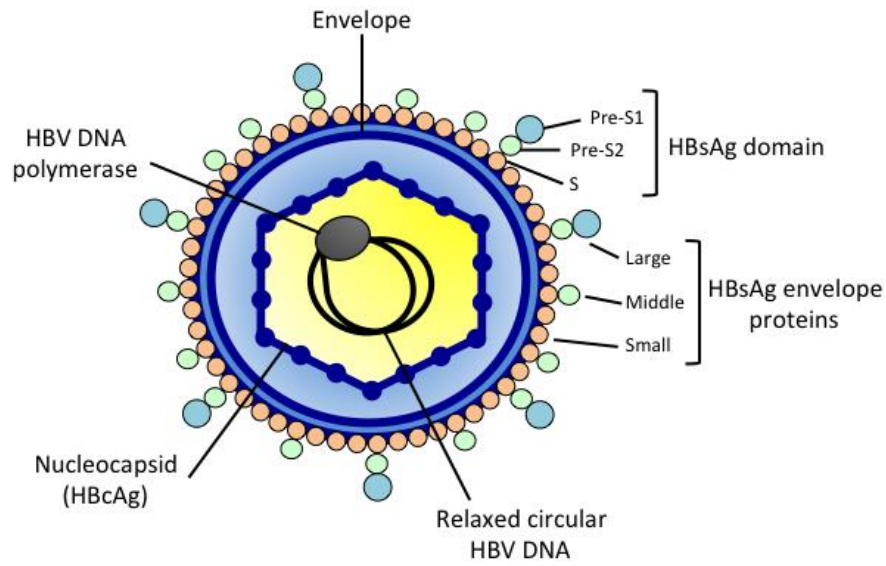
2.1. Viroloji

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinde yer alır. Diğer aile üyelerinden farklı olarak sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur. (2). Bu ailedeki virüslerin replikasyonu hepatositler içinde olur. Bundan dolayı '*Hepadnaviridae*' adı verilmiştir (3).

HBV 42 nm çapında küçük, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift sarmallı çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur (4). Kapsid dışında konak hücreden kazanılmış lipid yapılı zarf yer alır (5). Lipit zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni mevcuttur: Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S). Küçük yüzey proteini Dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteinidir. Enfekte kişilerde fazla miktarda bulunan sferik ve filamantöz partiküller antikorlarla kompleks oluşturur ve hastalık sırasında görülen immünkompleks sendromlarına neden olur (6).

Virüs kapsidi; çekirdek antijeni-kor antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimini, örtülü şekilde bulunan e antijenini ve virüs DNA'sına kovalan bağlarla bağlı bir polipeptid içerir (4).

Deterjan ya da proteolitik enzimlerle kor partiküllerinin parçalanması ile HBeAg ortaya çıkar. HBcAg sadece karaciğer dokusunda saptanmasına rağmen, HBeAg hücreden dışarı salınır. Konak immün yanıtını virüsle enfekte hücrelerden uzak tutma görevini üstlendiği düşünülmektedir. Konakta immün tolerans gelişmesine neden olur ve kronikleşmeyi destekler (4).



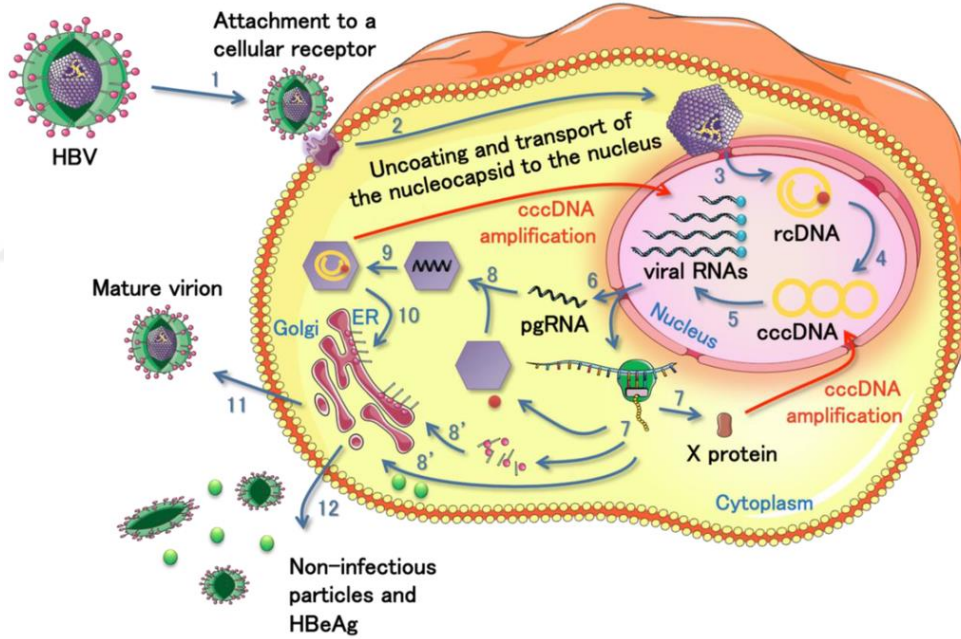
Şekil 1. Hepatit B viryon yapısı (www.antimicrobe.org)

Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan kısmen çift, kısmen tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Genomu ikozahedral bir kapsid çevreler. Kapsidin dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın revers transkriptaz enzimi kodlar. RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV enfekte ettiği hücre nükleusunda kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA - cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı molekülle replikasyonu gerçekleştirir (7).

HBV genomu dört açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) oluşturacak şekilde organize olmuştur. S geni; Hepatitis B surface antijeni (HBsAg) kodlayan genidir. Pre S1, pre S2, S bölgelerinden oluşur. C geni; kor veya nükleokapsid genidir (8). Hepatitis B core antijenini (HBcAg) kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanarak ekstraselüler alana salınır. P geni; DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptazı kodlar. X geni; Transkripsiyon aktivatör proteinini (x proteini) kodlar (9). X proteini de sitoplazmada mitojenik sinyal yolunu aktive etmekte, çekirdekte ise transkripsiyon faktörlerini etkileyerek hepatokarsinogenezi desteklemektedir (8).

HBsAg'nin yapısal farklılıklarına göre HBV serotipleri tanımlanmıştır (10). HBV'nin A'dan H'ye sekiz genotipi mevcuttur. Ülkemizde en sık genotip D ile enfeksiyon görülmektedir (11).

Replikasyon hepatosite tutunma ile başlar ve serbest virüs salınımına kadar devam eder (Şekil-2). Viral tutunma ve hücre içine girişi için hepatosit reseptörü ile virüsün preS proteini etkileşir. Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsit sitoplazmaya girer, pasif difüzyon ve tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Enfeksiyöz viryonun hücreye tutunmasının ardından nükleusta çift iplikli viral genom kovalan olarak kapalı çembersel DNA (cccDNA)'ya dönüşür. Nüveler içerisinde negatif iplikçikli bir DNA kopyasının revers transkripsiyonu ile viral polimeraz sentezlenir. Polimeraz pozitif DNA iplikçliğini sentezlemeye başlar; ancak süreç tamamlanmaz. Nüveler HBsAg içeren kılıfları kazanarak pre-golgi membranlarından tomurcuklanırlar ve hücreden dışarı çıkabilirler. Alternatif olarak nüveler tekrar nükleusa taşınırlar ve aynı hücrede bir başka replikasyon döngüsüne katılırlar (8).



Şekil 2. HBV replikasyonu (<http://www.mdpi.com>)

Revers transkripsiyon ile çoğalma sırasında viral genomda mutasyonlar oluşmakta ve çeşitli mutasyonlar içeren HBV alt türleri ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonların çoğu fonksiyonel olarak belirgin değişikliklere yol açmamakla birlikte, bazıları üst üste binen genler ve onların translasyonel ürünlerinde değişikliklere neden olabilmektedir (12).

Precore/Core Gen Mutasyonu: HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır. Prekor geninin 1896 sıralı nükleotitte tek baz değişimi ile TGG, TAG'ye dönüşür ve TAG stop-kodon fonksiyonunu üstlenir. Böylelikle HBeAg üretimi baskılanır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir (13).

Diğer bir mutasyon grubu olan kor mutasyonu, c1742 - c1849 nükleotit grubunu içeren bazal core promoter'i etkilemekte ve transkripsiyonel prekor ve kor mRNA azalmasına neden olmaktadır. Böylelikle HBeAg salınımı % 70 oranında azalmaktadır (14).

S Gen Mutasyonu: Virüste büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg'nin üç boyutlu yapısında olan bu değişiklik, anti HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olur. Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklendiği için "aşı kaçak mutantlar" olarak adlandırılmıştır (15). HBV reenfeksiyonunu önlemek için karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) kullanımı sırasında da 12 ay içinde hastaların %20'sinde 'a mutantları' seçilmektedir. A determinantı mutantları, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamamaktadır. Bu durumda da 'tanısal kaçak mutantlar' olarak adlandırılırlar (16).

P Gen Mutasyonu: Hepatit B tedavisinde nükleotid/nükleozit analoglarının kullanımından sonra görülmeye başlanmıştır. Kodladığı polimeraz proteini multifonksiyonel bir proteindir. Enzimin reverse transkriptaz aktivitesi gösteren C katlantısında yer alan tirozin (Y), metiyonin (M), aspartat (D), aspartat (D) aminoasitlerinden oluşan bölümü (YMDD motifi) nükleotid bağlayan katalitik bölgesidir. Lamivudin kullanımı ile bu bölgedeki metiyoninin izolösin veya valine değişmesi virüsün replikasyon kapasitesini düşürür (14).

X Gen Mutasyonu: Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (17).

2.1.1. HBV Genotipleri

Hepatit B virusunun 10 farklı genotipi (A-J) mevcuttur. ABD' de en sık rastlanan genotip A ve C 'dir. Bunu B ve D genotipleri izler. C genotipi ile HSK riski fazla iken, A ve B genotipi olan olgular interferon tedavisine iyi yanıt vermektedir (18, 19). Türkiye'de tüm yaş gruplarında D genotipinin baskın olduğu tespit edilmiştir (20).

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyonu olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 500 bin-700 bin kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (21).

Ülkemizde 1999-2009 yılları arasında yayınlanan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz sonucu Türkiye'de toplumda HBsAg prevalansı %4,57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3,3 milyon kronik HBV'li kişi olduğu tahmin edilmiştir (22). Ülkemizde en sık kronik viral hepatit etkeni HBV'dir ve kronik hepatitli hastaların %45'inde, karaciğer sirozlu hastaların ise %35'inde etioloji tek başına HBV'ye bağlıdır (23).

Dünya nüfusunun % 45'i yüksek endemik bölgelerde (Nüfusun % 8 veya üzerinde HBsAg (+)), % 4'ü orta endemik bölgelerde (Nüfusun % 2-7'sinde HBsAg(+)), % 12'si ise düşük endemik bölgelerde (Nüfusun % 2'den azında HBsAg (+)) yaşamaktadır (22).

Türkiye orta endemik ülke olarak belirlenmiştir (23) . Türkiye' de HBsAg (+)' liği ülkenin batısında % 2-3 iken, doğusunda bu oran %7-8 civarındadır (24). Sosyoekonomik durumda düzelme ve 1998'den beri hepatit B aşısının ulusal rutin çocuk aşılama programına dahil edilmesi sebebiyle taşıyıcılık oranında azalma mevcuttur (25).

2.2.1. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

HBV enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının deri ve mukoza ile teması sonucu bulaşır (26, 27). CDC verileri, en yüksek risk faktörünün damar içi madde bağımlılığı, ardından cinsel temas olduğunu göstermektedir (28).

HBsAg pozitif, HBeAg negatif iken bulaş %1-6 oranında görülürken, HBsAg pozitif ve HBeAg pozitif olan olgularda bu oran artarak % 22-40 civarındadır (29, 30).

HBV enfeksiyonu için risk grupları

1. Parenteral ilaç kullanıcıları
2. Birden fazla seksüel partnerli insanlar
3. HBsAg pozitif kişilerle cinsel ilişkiye giren kişiler
4. HBV ile enfekte anneden doğan çocuklar
5. Hemodiyaliz hastaları
6. Plazmadan elde edilen kan ürünleri alan konjenital koagülasyon defekti olan hastalar
7. Mahkumlar
8. HBV' nin endemik olduğu ülkelerde doğan insanlar ve çocukları
9. Akut enfeksiyonu geçiren kişilerin eşleri
10. Mental retarde hastaların bakıldığı bakım evlerinde kalanlar ve bu kurumların çalışanları
11. Sağlık çalışanları (31).

HBV'nin dört ana bulaş yolu vardır: Parenteral, cinsel temas, perinatal-vertikal, horizontal bulaş (23, 26).

Parenteral: Enfekte kan ve kan ürünleri ile transfüzyon yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlılarında ortak enjektör kullanımı, diğer ortak kullanılan kesici, delici aletler aracılığı ile bulaşma en önemli bulaş yollarıdır (23). Kan ile bulaşmaya bağlı olarak diş fırçaları, tıraş bıçakları, yapay

solunum aygıtları, endoskoplar ve laboratuvar aletleri parenteral geçişte rolü olan araçlardır (32).

Cinsel temas: HBsAg pozitif kişiyle her türlü, kondom gibi bir bariyer önlem alınmadan, korunmasız cinsel temas HBV bulaşında önemlidir. Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaş yoludur. Genital sekresyonlar kandan daha az sayıda virüs içermelerine rağmen bu sekresyonlar heteroseksüel temas sırasında bulaşmaya neden olmaktadır. Çok sayıda cinsel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalık varlığında risk daha fazladır (33).

Perinatal-vertikal: Anneden bebeğe bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenler ile oluşur. In utero bulaşma perinatal bulaşmaların %5-10'unu oluşturur.

Horizontal: Enfekte kişilerle çoğu kez risk faktörlerine sahip olmaksızın, cinsellik dışı temasla, aynı ev içinde yakın yaşama koşullarında da HBV bulaşmaktadır. Özellikle HBV taşıyıcılarının aile bireylerinde saptanan ve diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı olgularda ortak yaşam koşullarının bulaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (23).

2.3. Tarihçe

Hepatit B virüsü kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk kez Blumberg ve Alter'in 1965'te Avustralya Antijeni'ni bulmasıyla tanımlanmıştır. Avustralya kökenli lösemili bir hastanın serumunda immünopresipitasyon ile hepatit B virüsü yüzey antijenini gösteren ve bu antijeni Australia Antijeni (Au Ag) olarak tanımlayan araştırmacılar buluşları ile Nobel Ödülü'nü kazanmıştır (23).

Dane ve arkadaşları 1970'de 'Dane partikülleri' denen yapıları göstermişlerdir. Krugmen 1971'de HBV yüzey antijeni pozitif serumların aşısı olarak kullanılabileceğini göstermiş ve ardından 1972'de Magnius ve Espmark virüsün 'e antijeni'ni tanımlamışlardır (34).

2.4. Patogenez

Hepatit B virüsü karaciğerde sürekli ve aşırı miktarda çoğalmasına rağmen, birçok HBV taşıyıcısında minimum karaciğer harabiyeti gözlenmesi HBV'nin sitopatik olmadığını desteklemektedir. Karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır (35).

İmmün aracılı karaciğer hasarı: Sitotoksik T hücrelerin enfekte hepatositlerin lizisine yol açarak karaciğerde harabiyet oluşturduğu düşünülmektedir. Fulminan HBV enfeksiyonu olan hastalarda aşırı konak yanıtı sonucu karaciğerde hızla viral klirens gerçekleştirilmekte ve ardından ciddi karaciğer hasarı ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanlarda bağışıklık sistemi yeterince gelişmediği için HBV bulaşı sonrası karaciğerde minimum düzeyde akut harabiyet gelişmesine karşın enfeksiyon %90'a varan oranlarda kronikleşmektedir. Hafif-orta derecede karaciğer harabiyeti olan HBV taşıyıcılarına immunsupresif tedavi veya kanser kemoterapisi verildiğinde ciddi alevlenmeler gözlenebilmektedir (36).

Yapılan araştırmalar, virüsün temizlenmesi ve karaciğer hasarının, özgül immün yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir. Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. CD4+ T hücre yanıtları özellikle çekirdek ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (23). Sitotoksik T lenfositleri enfekte hepatositleri ortadan kaldırıp virüsün temizlenmesini sağlarken diğer taraftan karaciğer hasarına katkıda bulunarak aminotransferazların düzeyleri artmakta ve hastalığın kliniği ortaya çıkmaktadır (35). HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri, intrahepatik yerleşim gösterir ve enfeksiyonun aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (37).

HBV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde doğal bağışıklık aktivasyonu gerçekleşmektedir. Doğal bağışıklık mekanizmalarının aydınlatılması için hayvan deneyleri yapılmış ve bu çalışmalarda; İFN-gama, TNF-alfa, perforin ya da Fas-bağımlı apoptotik yollar kullanılmadan viral replikasyonun baskılandığı ve bu baskılanmanın adaptif bağışıklıktan önce başladığı gösterilmiştir (37, 38).

Direkt sitotoksik karaciğer hasarı: HBV genel olarak sitopatik etkili değildir. Kronik hepatit B'li hastaların çoğunda viral yük ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bulunmaz. Bu durum özellikle yenidoğanlarda enfeksiyonun erken döneminde serum HBV DNA düzeyleri yüksek, ALT düzeyleri normal durumdayken geçerlidir. Bununla birlikte, karaciğer transplantasyonu yapılan bazı hastalarda gözlenen tekrarlayan hepatit B atakları sonucu fibrozisin eşlik ettiği kolestatik hepatit durumunda sitopatik karaciğer hasarı gözlenmektedir (36).

Akut hepatit B enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde HBV'nin karaciğerden tamamen temizlendiği düşünülmekteydi; ancak viral antijen, antikor ve spesifik sitotoksik T hücrelerin kaybolmasına karşın, yüksek duyarlılıklı HBV DNA ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi sonucunda akut HBV'nin klinik iyileşmesinden on yıl sonra dahi serum veya karaciğerde HBV genom izleri saptanmıştır. Akut hepatit B geçirip iyileşmiş, daha sonra immunsupresif veya kanser tedavisi almış birçok hastada HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu gözlemler akut enfeksiyondan sonra HBV'nin nadiren vücuttan tamamen eradike edildiğini göstermektedir (39).

CccDNA, HBV'nin hepatositlerde sürekli kalışında etkili olan moleküldür ve antiviral tedavi sonrasında izlenen viral reaktivasyonlardan sorumludur. Çekirdekte bulunan cccDNA, replikasyon için kaynak oluşturur. CccDNA'nın temizlenme mekanizması tam anlaşılamamıştır. İntrahepatik ccc DNA miktarının HBeAg pozitif grupta, negatif gruba göre 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir. 48 haftalık adefovir tedavisi sonrası cccDNA'da 1 log'dan daha az azalma görülmüştür. Şu anki antiviral tedaviler cccDNA'nın supresyonu için yeterli değildir. Karaciğerden cccDNA'nın eradikasyonu için yaklaşık 15 yıl gerektiği hesaplanmıştır (40).

2.5. Klinik

2.5.1. Akut Hepatit B

Akut hepatit B enfeksiyonun seyri inkubasyon dönemi, preikterik dönem, ikterik dönem ve konvelesan dönem olmak üzere başlıca dört dönemde incelenir. İnkubasyon dönemi kişinin immünitesine ve alınan virüs miktarına bağlı olarak 30-180 gün arasında değişmektedir. Preikterik dönemde bulantı- kusma, grip benzeri

şikayetler, halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı görülür. Genellikle 3–10 gün kadar sürer. Serum hastalığı benzeri klinik tablo akut HBV enfeksiyonu olan hastaların %10 kadarında gelişmektedir. İkterik dönemde, sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gözlenir. Sarılığın süresi nadiren 4 haftayı geçer, genellikle 1–3 hafta kadar sürer. Konvelesan dönemde biyokimyasal ve histolojik iyileşme klinik iyileşmeden haftalar, hatta aylar sonra tamamlanır (41).

Hepatit B virüsü ile enfekte olan erişkinlerin %5-20 kadarında akut hepatit semptomları ortaya çıkar. Çocukluk çağında ise yaklaşık %90 asemptomatik seyreder. Akut hepatit B (AHB) vakalarının %70'i anikterik seyreder, %30'unda ikter görülür. İkterik AHB'li olguların yaklaşık %1'inde fulminan hepatit gelişmektedir (42). Prekor ve kor promoter mutasyonlarına sahip virüslerle fulminan seyir ve kronisite arasında bağlantı olabileceği bildirilmiştir (43).

Virüsle temastan 6–10 hafta sonra HBsAg serumda tespit edilir. İyileşen olgularda 4–6 ay içinde kaybolur. HBsAg kaybolduktan bir süre sonra anti HBs antikorları ortaya çıkar. Anti HBs hepatit B aşılması sonrasında da gelişir (44). Hepatit C virüs ve hepatit D virüs ile koenfeksiyon durumlarında HBsAg saptanmayabilir (45). HBsAg'nin kaybolduğu ve henüz anti HBs antikorlarının ortaya çıkmadığı döneme pencere dönemi denir. Bu dönemde tek enfeksiyon göstergesi anti HBc IgM antikorudur. Hastalık belirtileri ile pozitif bulunur. 3–12 ay içinde kaybolur. KHB enfeksiyonunun akut alevlenme döneminde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti HBc IgM tekrar saptanabilir. Anti HBc IgG, Anti HBc IgM'yi takiben pozitifleşir. Hayat boyu pozitif kalır. Kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösterir (14).

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra pozitifleşir ve HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg 12–14 haftada kaybolur ve anti HBe antikorları ortaya çıkar. Anti HBe antikorlarının oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir. HBeAg pozitifliğinin 3–4 aydan uzun sürmesi KHB enfeksiyonuna gidişi gösterir (41).

Tüm akut hepatit B'li hastaların yaklaşık %5-10'u kronikleşir. Kronikleşme, immün düşkün olmayan erişkinlerin ikterik akut hepatit B'li olgularında %1'in

altındadır. Perinatal dönemde enfekte olanların %90'ı ve çocukluk döneminde enfekte olanların yaklaşık %20'si kronikleşmektedir (35, 46, 47).

2.5.2. Kronik Hepatit B

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde birbirini izleyen dört farklı dönem mevcuttur:

İmmün tolerans fazı: Doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ya da erişkin dönemde de olabilmektedir. HBV alabildiğine replike olmakta fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu nedenle transaminaz değerleri normaldir. HBeAg pozitifdir. Perinatal dönemde enfeksiyonu alanlarda spontan HBeAg klirensi çok düşük olduğu için immün tolerans 10-30 yıl sürmekte; geç çocukluk ya da erişkin dönemde alanlarda bu süre ya çok kısa sürmekte ya da gözlenmemektedir. Enfeksiyon geliştikten sonraki ilk 3 yılda spontan HBeAg klirens oranı %2 iken, enfeksiyondan 20 yıl sonra bu oran %15'tir (47).

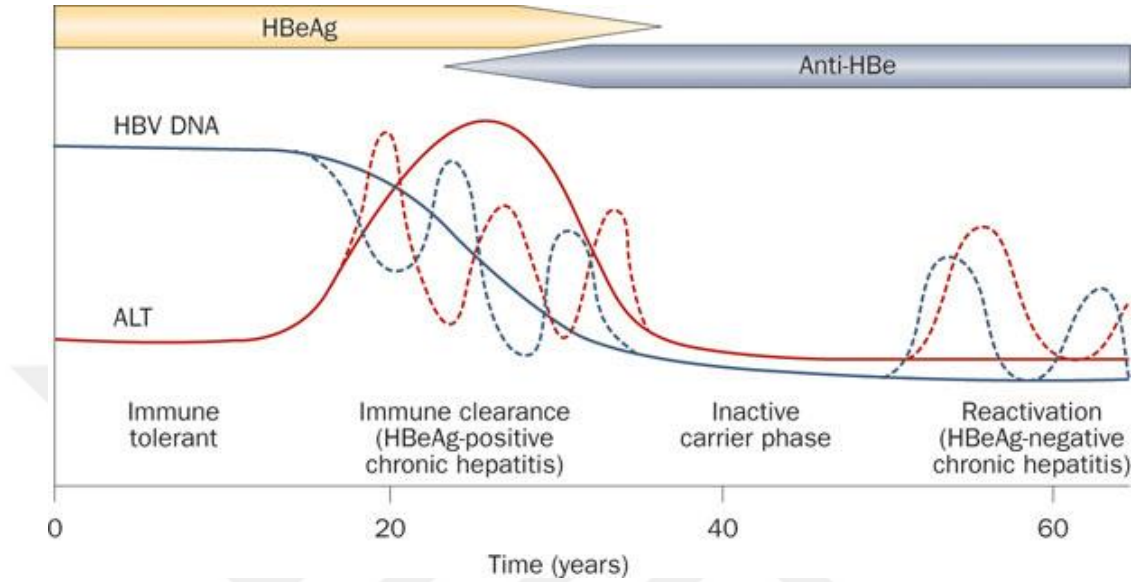
İmmün klirens fazı: Konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerdeki HBV ilişkili epitoplara tanımaya başlayınca immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Bu dönem HBeAg varlığı, yüksek serum HBV DNA düzeyi ve aminotransferaz yüksekliği ile karakterizedir. Histolojik olarak karaciğerde aktif inflamasyon ve fibrozis gözlenir. HBeAg pozitif hastalarda 1 yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı %10-20 civarındadır. HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı için risktir. Bu hastalarda 5 yıl içinde siroz gelişme riski %12-20'dir. HBeAg pozitif kronik hepatitli hastaların küçük bir kısmında siroz gelişmeden hepatoselüler karsinom gelişmektedir (46).

İnaktif taşıyıcılık durumu: Bu dönemde serumda HBeAg kaybolup anti HBe serokonversiyonu oluşmuştur, ALT normaldir ve HBV-DNA düşük veya ölçülemeyecek düzeydedir (48).

İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı Tanı Kriterleri (AASLD 2009)

1. >6 ay HBsAg pozitifliği
2. HBeAg negatif ve Anti HBe pozitif olması

3. Serum HBV DNA <2000 IU/ml olması
4. Sürekli normal AST/ALT değerleri
5. Karaciğer biyopsisinde belirgin hepatit bulgularının olmaması



Şekil 3. Kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri*

* 49 Nolu kaynaktan alınmıştır.

Reaktivasyon Dönemi (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B): İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg'nin yeniden pozitifleşmesi gözlenmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu faz, virus ile enfekte hastaların kendiliğinden precor veya çekirdek bölgesinde mutasyon gelişerek HBeAg sentezleyememesi ile görülür. Bu nedenle bu hastalarda HBeAg negatiftir. Yüksek ALT düzeyleri, yüksek HBV DNA değerleri, anti HBeAg pozitifliği ve aktif inflamasyon ile uyumlu histopatolojik değişiklikler izlenir (49-51). Olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise HCC saptanır (48).

2.6. Kronik Hepatit B'de Tanı

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tanısı, serumda HBV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır.

Serolojik tanı: HBV'ye ait antijenlerin ve antikorlarının hasta serumunda saptanması enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan yöntemlerdir. HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok 'enzyme immunoassay' kiti aracılığı ile saptanabilir. Viral HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamaz. Viral antijenlere karşı gelişen antikorlar (anti HBcIgM, total anti HBc veya anti HBcIgG, total anti HBs ve anti HBeIgG) yine ticari kitler kullanılarak saptanabilir. HBsAg akut enfeksiyonda semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve sonra 4-6 ay içinde yavaş yavaş azalarak saptanamayacak düzeye iner (52). Akut enfeksiyondan sonra HBsAg'nin altı aydan fazla pozitif kalması kronik enfeksiyon geliştiğini gösterir (53).

HBeAg, akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, genellikle HBsAg'den önce kaybolur. Aktif viral replikasyon göstergesidir. HBeAg'ye karşı antikorlar, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Anti HBc IgM, akut HBV enfeksiyonu göstergesidir. HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. 'Pencere dönemi' olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş fakat bu antijenlere karşı antikorlar saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Pencere dönemi ortalama 2-8 hafta sürer. Bir hafta kadar kısa olabildiği gibi, 1 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (52). HBV enfeksiyonlarının akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti HBc IgM antikorları tekrar artarak saptanabilir (14). Akut HBV enfeksiyonunda anti HBc IgG, anti HBc IgM'i izleyerek pozitifleşir; hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalır. Anti HBc IgG kişinin HBV ile karşılaştığının göstergesidir. Anti HBs, iyileşme ile sonlanan akut enfeksiyonda, HBsAg kaybolduktan sonra saptanabilir. Anti HBs antikorlarının oluşması, hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir ve anti HBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır (14).

Moleküler Tanı: Serum HBV DNA düzeyi viral replikasyon düzeyini gösteren bir ölçüdür. HBV DNA testlerinin sensitivitesini artıran "real time PCR" tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesiyle sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (54).

Serum veya plazmada HBV DNA kantitasyonunun tedavi öncesi değerlendirme, klinik evreleme ve antiviral tedavinin monitörizasyonu açısından yararı kanıtlanmıştır. HBV DNA'yı kantitatif saptamak için kullanılan testler iki grupta incelenebilir:

a.Sinyal çoğaltma yöntemleri: Sıvı hibridizasyon, hibrid yakalama (hybride capture), dallı DNA (branched DNA)

b.Hedef çoğaltma yöntemleri: PCR, RT-PCR, Transkripsiyona dayalı çoğaltma testleri (TMA) (36).

Biyokimyasal Göstergeler: Yüksek serum ALT seviyelerinin karaciğer hasarı için spesifik olduğu düşünülmektedir. Nekroinflamatuvar hasarının göstergesi olduğu kabul edilir. Tedavi alacak hasta seçiminde serum ALT düzeyi önemlidir (55). ALT düzeyi sürekli normal seyreden, HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer biyopsisinde genellikle ALT düzeyi yüksek hastalara göre daha hafif inflamasyon görülmüştür. ALT düzeyi normal olan hastaların antiviral tedaviye yanıt verme olasılığı da düşüktür. Bununla beraber, ALT normal, HBV DNA yüksek bazı HBeAg negatif KHB hastalarında biyopside belirgin inflamasyon ve fibrozis saptanabilir (56).

Histolojik Göstergeler: Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi karaciğer hastalığı açısından ALT düzeyine göre daha duyarlı ve doğru bir göstergedir. Kronik hepatit tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite (grade), fibrozisin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında, tedaviye yanıtın/hastalığın takibinde gerekli bir yöntemdir. Karaciğer hastalıklarının diğer nedenlerinin dışlanması için de gereklidir (57). 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorum sistemi oluşturmuşlardır. Orijinal Knodell sınıflamasının yıllar içinde çeşitli modifikasyonları yapılmış ve bu modifikasyonlar da yaygın kullanılmıştır (58).

Ishak (modifiye Knodell) Sınıflaması da bunlardan biridir (59).

Non İnvazif Alternatif Tanı Yöntemleri: Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, transient elastografi (Fibroscan), acoustic radiation force impulse (ARFI) ve magnetik rezonans elastografi (MRE) gibi görüntüleme

yöntemleri kronik viral hepatitli hastalarda karaciğer hastalığını evrelemek için kullanılabilir. ARFI ile diğer non invazif testlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ARFI'nin tanısal değerinin hepsinden yüksek olduğu vurgulanmıştır (60).

2.7. Kronik Hepatit B'de Tedavi

Hastanın kronik HBV enfeksiyonu ve tedavi adayı olduğunu söyleyebilmek için en az 6 aydır HBsAg pozitifliği olduğunun doğrulanması gerekir. Ayrıca hastalığın hangi fazda olduğu belirlenmelidir. İmmün toleran dönemdeki vakalara ve inaktif taşıyıcılara tedavi önerilmez. Sonrasında HBeAg ve anti HBe durumuna bakılmalıdır. AASLD kılavuzu, ALT seviyeleri normalin en az iki katı ve serum HBV DNA >20 000 IU/ml olan HBeAg negatif ve pozitif kronik HBV hastalarına tedavi önermektedir. HBeAg negatif hastalar için ALT normalin 1-2 katı kadar yüksekse ve HBV DNA 2000-20 000 IU/ml arasında ise karaciğer biyopsisi önerilir. Serum ALT düzeyinde yükselme olmayan HBV DNA düzeyi >2000 iu/ml HBeAg negatif hastalarda tedavi kararı biyopsi sonucuna göre verilir (61).

Tablo 1. İnaktif hepatit B taşıyıcısı tanımı*

	HBV DNA (IU/ml)	ALT	ALT üst sınırı
AASLD	<2 000	Normal (1 yıl süreyle)	Kadın: 19 IU/ml Erkek: 30 IU/ml
APASL	<20 000	Normal (1 yıl süreyle)	Tanımlanmamış
EASL	<2 000	Normal (3 yıl süreyle)	40 IU/ml

* 61 Nolu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 2. HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması *

	HBV DNA (IU/ml)	ALT	Yaklaşım
AASLD	$\geq 2\ 000$	1-2xNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 20\ 000$	≥ 2 xNÜS	Tedavi önerilir. Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir.
APASL	$\geq 2\ 000$	1-2xNÜS	1-3 ay ara ile ALT izlemi, yaş ≥ 40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 2\ 000$	≥ 2 xNÜS	3-6 ay ara ile ALT izlemi, ALT yüksekliği devam ederse tedavi önerilir.
EASL	$\geq 2\ 000$	1-2xNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 20\ 000$	≥ 2 xNÜS	Tedavi önerilir.

* 61 Nolu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3. HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında tedavi algoritması *

	HBV DNA (IU/ml)	ALT	Yaklaşım
AASLD	$\geq 20\ 000$	1-2xNÜS	3ay ara ile ALT izlemi 6 ay ara ile HBeAg izlemi Aynı şekilde devam ederse veya yaş >40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 20\ 000$	≥ 2 xNÜS	1-3 ay ara ile ALT ve HBeAg izlemi Aynı şekilde devam ederse tedavi önerilir. Karaciğer biyopsisi opsiyoneldir.
APASL	$\geq 20\ 000$	1-2xNÜS	1-3 ay ara ile ALT ve HBeAg izlemi Aynı şekilde devam ederse veya yaş >40 ise karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 20\ 000$	2-5xNÜS	3-6 ay ara ile ALT ve HBeAg izlemi Aynı şekilde devam ederse tedavi önerilir.
EASL	$\geq 20\ 000$	>5 xNÜS	Tedavi önerilir
	$\geq 2\ 000$	1-2xNÜS	Karaciğer biyopsisi önerilir.
	$\geq 20\ 000$	>2 xNÜS	Tedavi önerilir

* 61 Nolu kaynaktan alınmıştır.

2.7.1. Kronik Hepatit B Tedavisinde Hedefler

Kronik hepatit B tedavisinde amaç HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak ve karaciğer hastalığının siroza, karaciğer yetmezliğine veya HSK'ya ilerlemesini engellemektir. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu beklenen hedeflerdendir. Arzulanan sonlanım noktası HBsAg

serokonversiyonu olmakla birlikte günümüzdeki mevcut ilaçlarla bu sonuca ulaşmak nadiren mümkün olmaktadır. Kullanılan ilaçlar interferon alfa ve nükleozit-nükleotid analogu antiviral ajanlardır. Kronik HBV enfeksiyonunu tam olarak eradike etmek, enfekte hepatositin nukleusunda cccDNA'nın (covalently closed circular DNA) persistansı nedeniyle mümkün olmamaktadır (62). Günümüzde standart interferon (IFN) α , 2a ve 2b, pegile interferon (peginterferon-PEG-IFN) α , 2a, lamivudine, adefovir, entekavir, telbuvudin ve tenofovir KHB tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleridir (63).

Tablo 4. Kronik hepatit B'de tedavi türlerine göre yanıt tanımları*

İnterferon ve Pegile İnterferon Tedavisi
Virolojik yanıt: Tedavinin 6. ayında, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra HBV DNA<2000 IU/ml olması
Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra HBV DNA <2000 IU/ml olması
Nükleoz(t)id Tedavisi
Primer yanıtızsızlık: Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olması
Virolojik yanıt: HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi
Kısmi virolojik yanıt: Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1log IU/ml azalma olması fakat PCR ile saptanabilir düzeyde olması
Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması
Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması
Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıt

* 57 Nolu kaynaktan alınmıştır.

2.7.2. Kronik Hepatit B'de Tedavi Seçenekleri

2.7.2.1. İnterferonlar

İnterferonlar immün modülatör özelliği olan ilaçlardır. Bu etkisini konağın hücrel immün yanıtını güçlendirip virüsün klirensini sağlayarak gösterir. İnterferon, enfekte hepatosit yüzeyinde HLA klas 1 antijen ekspresyonun artırır. CD8+ sitotoksik T lenfosit aktivitesini zenginleştirir. Böylece viral DNA sentezini inhibe ve antiviral enzimleri aktive eder. Bu etkiler HBV cccDNA'nın miktarını

azaltmada önemli olabilir ve interferon tedavisi alan hastaların %5-8'inde görülen HBsAg kaybını açıklayabilir (63, 64). Pegile interferonlar, hem daha etkili olması hem de uygulama kolaylığı nedeniyle standart interferonların yerini almıştır (65). Tolerans ve yan etkiler standart interferon ile aynıdır. Direkt antiviral etkinliğin yanı sıra immün sistem üzerine de etkili olması nedeniyle, oral antiviral tedavilere göre daha yüksek oranda HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ile HBsAg kaybı söz konusudur. Direnç gelişiminin de olmaması önemli bir avantaj sağlar. İnterferon kullanıma bağlı oluşan yan etkiler, antiviral tedavilere göre HBV DNA'yı daha düşük oranda baskılaması, subkutan enjeksiyon sıkıntısı dezavantajlarıdır. Tedavi sırasında grip benzeri sendrom ile kemik iliği supresyonuna bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni, uzun vadede psikiyatrik yan etkiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmaktadır. Sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve dekompanzasyona neden olabilir. Oral antivirallerle karşılaştırıldığında pegile interferon tedavilerinin daha yüksek oranda HBsAg ve HBeAg kaybı sağladığı, ancak HBV DNA'nın saptanamaz düzeye indirilmesinde oral antivirallerin daha etkili olduğu görülmüştür (66). Tedaviye en iyi kalıcı yanıt Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklıkla saptanan genotip olan A ile daha sonra da genotip B ve C'de sağlanmaktadır. Ülkemizde daha yaygın olarak saptanan genotip D'de ise pegile interferon tedavisine kalıcı yanıt, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha azdır (67).

2.7.2.2. Nükleot(z)id Analogları

Nükleotid analogları (adefovir, tenofovir) ve nükleozid analogları (lamivudin, entekavir, telbivudin) olarak iki gruba ayrılırlar. HBV'nin replikasyonunu durdurarak etki ederler. Nükleozid ve nükleotid analogları HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleozidlerle yer değiştirmektedir. Bu ilaçlar viral reverse transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörleri olarak görev yapar. Nükleot(z)id analoglarının cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle bu ilaçlarla bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klirensi nadirdir. Oral yoldan kullanımları, HBV DNA' da hızlı düşüşe yol açmaları ve minimal yan etkiye sahip olmaları interferonlara üstünlük sağlar. Dezavantajları ise uzun süre tedavi gerekliliği, tedavi kesildikten sonra tedaviye yanıtın

sürdürülebilirliğinin sınırlı oluşu ve antiviral direnç gelişimidir. Ayrıca interferonlardan farklı olarak, immün sistem üzerine etkili değildirler (63).

Lamivudin (LAM)

Lamivudin 1998 yılında FDA onayı almış ilk nükleozid analogudur (68). HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve viral replikasyon durmaktadır. Lamivudin tedavisi dekompanse karaciğer sirozu ve karaciğer transplantasyonlarında kullanılabilir (69). İnaktif hepatit B taşıyıcılarında ise kemoterapi gibi immünespresif bir tedavi verilmesi durumunda profilaktik olarak kullanılmaktadır (70). HBV supresyonu için 100 mg/gün oral kullanılır. Lamivudin tedavisinin en önemli dezavantajı yüksek antiviral direnç gelişimidir. HBV DNA değerinde 1 log 10 kopya/ml'nin üzerinde artış ve ALT yüksekliği durumunda dirençten şüphelenilmelidir (71). Bu nedenle uzun dönem tedavide lamivudin monoterapisi ilk tercih olarak önerilmemektedir. Direnç genellikle tedavi öncesi HBV DNA'sı yüksek olan ve uzun süre tedaviye rağmen yüksek kalan hastalarda daha çoğunlukla görülür (72).

Adefovir Dipivoksil (ADV)

Adenozin monofosfat analogunun ön ilacı olup nükleotid analogudur. Eylül 2002 tarihinden itibaren kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif formu, hem reverse transkriptazı hem de DNA polimerazı inhibe ederek HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olur (73). Potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır (74). Adefovir günde 10 mg dozu ile iyi tolere edilir. Lamivudinden farklı bir direnç profiline sahiptir. Adefovir klinik ve virolojik olarak lamivudin direnci olan HBV enfeksiyonlarında, dekompanse siroz ve transplantasyon sonrası rekürrens olan vakalarda dahi etkili bulunmuştur. Adefovir dirençli mutasyonların lamivudin duyarlılığı devam eder (75).

Telbivudine (LdT)

Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu bir antiviraldir. Aktif formu HBV-DNA polimeraz tarafından sentezlenen DNA zincirine katılabilme için timidin ile yarışır. 2006 yılında kronik hepatit B hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Klinik çalışmalarda, telbivudinin

lamivudine oranla hepatit B replikasyonunu baskılamada daha potent bir antiviral olduğu gösterilmiştir; ancak antiviral direnç telbivudin için de bir sorundur ve lamivudine göre daha düşük oranlarda direnç geliştiği bildirilmektedir. Günlük dozu 600 mg'dır ve kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Gebelikte kullanımı açısından B grubunda yer alır (67).

Entekavir (ETV)

Entekavir, DNA replikasyonunu inhibe eden bir siklopentinil guanozin analogudur. A.B.D.'de 2005, Türkiye'de ise 2007 yılında ruhsat alarak kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. ETV HBV replikasyonunu, diğer nükleozid ya da nükleotit analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. HBV'nin üç basamaklı inhibisyonu, HBV-DNA'nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış, in-vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir (67). Kronik hepatit B tedavisinde entekavir ve lamivudin tedavilerinin karşılaştırıldığı üç geniş çalışmaya göre HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda entekavir tedavisi ile HBV DNA miktarındaki anlamlı azalma, lamivudin tedavisine göre daha fazladır (76-78). Tedavi naiv hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda HBeAg pozitif hastaların %67'sinde, HBeAg negatif olanların %90'ında HBV DNA saptanamayan düzeylere inmiştir (79). Naiv hastalarda 0,5 mg kullanılırken tedavi deneyimli hastalarda 1 mg önerilmektedir.

Yapılan çalışmalarda 5 yıldan uzun süredir entekavir kullanan hastalarda düşük direnç oranlarının (<%1), entekavirin daha potent bir antiviral olmasının yanında birkaç basamaklı mutasyon gerektiren güçlü genetik bariyer yapısına da bağlı olduğu bildirilmektedir (67). Entekavir direnci naiv hastalarda nadir olup, 5 yıllık tedavi sonunda %1,2 dolaylarında iken lamivudin direnci olanlarda ikinci yılda %9'lara ulaşmaktadır (80).

Başağrısı, halsizlik, yorgunluk, bulantıya yol açabilir. Tek başına veya diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte verildiğinde laktik asidoz ve hepatomegali gelişebilir (81). Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlaması gerekir.

Tenofovir (TDF)

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotit analogudur. Nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi yanında DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahiptir (67). Ülkemizde ve A.B.D.'de 2008 yılında kronik hepatit B'nin tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Tenofovirin LAM direnci olan veya naiv hastalarda adefovirden daha etkili olduğu gösterilmiştir (82). Çok merkezli GEMINIS çalışmasında, HBeAg negatif naiv hastalarda 24. ayda virolojik yanıt %94 olarak saptanırken, altı yıllık tedavi sonunda HBeAg negatif hastalarda saptanamayan HBV DNA oranı %99 olarak bulunmuştur (83). TDF tedavisinde 6 yıllık izlemlerde ilaç direncine rastlanmamıştır (84). En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Renal yetmezliği olan ve yaşlı hastalarda renal tübüler hasar ve Fanconi Sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin düzeyi takip edilmelidir (63).

2.8. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde kullanılmakta olan interferon ve nükleoz(t)id analogları karaciğer hastalığının progresyonunu önlemekte; ancak tedavinin stoplanması, HBV'nin persistan cccDNA yapısı nedeniyle relaplara yol açmaktadır. Ayrıca tedaviye rağmen bazı hastalarda siroz ve HCC gelişebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı intrahepatik HBV cccDNA'yı temizleyecek yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır (85, 86).

Yeni polimeraz inhibitörleri olan besifovir ve tenofovir alafenamid, kronik hepatit B hastalarına etkili ve güvenli bir tedavi sunmalarına karşılık, HBV cccDNA'yı temizleyememektedir. Besifovir; adefovir ve tenofovir ile benzer kimyasal yapıda olan potent bir asiklik nükleotid fosfonattır. Randomize, çok merkezli bir çalışmaya göre HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalleşmesi ve HBeAg serokonversiyonu açısından entekavir ile besifovir arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (87, 88). Tenofovir alafenamid, tenofovirin ön ilaç formudur. Sirotik olmayan, naiv kronik hepatit B hastalarının alındığı bir çalışmada, tedavi sırasında bakılan ortalama serum HBV DNA düzeyleri yönünden

tenofovir ile aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (89). Bununla birlikte, tenofovir alafenomid'in tenofovire göre renal yan etkiler açısından daha güvenli olduğu bildirilmiştir (90).

Bölgeye özgü nükleazlar ve RNA interferans terapötikleri gibi cccDNA'yı hedef alan ajanlar, cccDNA'yı elimine edebilir ya da transkripsiyonunu durdurabilir. HBV nükleokapsid formasyonunu baskılayarak HBV DNA sentezini engelleyen ajanlar da geliştirilmektedir. HBV giriş inhibitörü olan Myrcludex-B'nin, cccDNA amplifikasyonunu inhibe ederek intrahepatik enfeksiyonun yayılımını engellediği gösterilmiştir. Adaptif immün yanıtı hedefleyen lenfotoksin-beta reseptör aganostleri, toll-like reseptör agonistleri, immün checkpoint inhibitörleri ve adenovirus temelli terapötik aşılardan; HBV ile enfekte hücrelerin eliminasyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu umut vaad eden yeni tedaviler için zamana ihtiyaç vardır (91).

2.9. Hepatit B'den Korunma

Hepatit B'den korunmada HBV aşıları tüm dünyada 30 yıldır kullanılmakta olup HBV aşısı önceleri belli riskleri taşıyan kişilere önerilirken, günümüzde başta yüksek riskli grup olmak üzere, HBV'den korunmak isteyen herkesin aşılama görüşü benimsenmektedir (92).

Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (93, 94). Adölesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden tetkik ve aşılama yapılmalıdır (92). HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır (95). HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmadıysa) HBIG uygulanmalıdır (92, 95). HBV risk faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır. Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir. HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır. Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (92).

Günümüzde kullanımdaki HBV aşıları, HBV'nin rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiş major yüzey antijenini içerir. 0, 1 ve 6. aylarda birer doz aşı uygulaması, en iyi antikor yanıtı alınan ve günümüzde yaygın olarak kullanılmakta

olan aşı şemasıdır. 0, 1, 2 ve 12. aylarda birer doz aşı uygulaması ise hızlı yanıt elde edilmek istendiğinde uygulanan şemadır. Aşı dozu çocuklarda 10 µg, erişkinlerde ise 20 µg şeklinde önerilmektedir. Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyinin 10 İU/ml ve üzerinde olması gereklidir (96, 97).

HBsAg pozitif kişiden, seronegatif kişiye deri ve mukozalardan temas durumunda ilk 48 saat içerisinde HBIG 0,06 ml/kg dozda intramusküler olarak uygulanmalı, aynı zamanda aşıya başlanmalıdır. HBsAg pozitif gebelerin bebeklerine doğumdan sonra 6-12 saat içinde 0,5 ml HBIG ve aşı uygulanmalıdır. Akut veya kronik hepatit B olduğu bilinen kişilerle cinsel ilişkiye girilmesi halinde, 14 gün içinde HBIG ve aşı uygulanmalıdır (97).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde 01.01.2010-01.01.2015 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısıyla izlenen, 45'i tenofovir, 45'i entekavir tedavisi alan toplam 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02/12/2015 tarih ve 223 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Histopatolojik olarak kronik hepatit B tanısı alan,
- 2) Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olan,
- 3) 18 yaş üzeri,
- 4) En az 1 yıldır tenofovir ya da entekavir tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) HCV, HDV, HIV koenfeksiyonu olan hastalar
- 2) Alkolik ya da otoimmün karaciğer hastalığı olanlar
- 3) 18 yaş altı hastalar
- 4) Tedavi öncesi dekompanze karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HSK) tanısı olan hastalar
- 5) İmmüsupresif tedavi alacağı için antiviral tedavi başlanan hastalar
- 6) Takipleri dış merkezde yapılp tetkik için başvuran hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, daha öncesinde aldığı tedaviler, tedavi süreleri kaydedildi. Tedavi öncesi her iki gruptaki hastaların karaciğer biyopsi değerlendirmeleri (HAİ ve fibrozis skoru), serum HBV DNA, ALT düzeyleri, HBeAg, Anti HBe durumları kaydedildi.

Tedavi esnasındaki parametreler değerlendirildi: Tedavi sırasında 6 ayda bir bakılan serum ALT, HBV DNA düzeyleri değerlendirildi. HBeAg, Anti HBe durumu, HBeAg pozitif hastalarda serokonversiyon zamanı kaydedildi. HBsAg kaybı gelişip gelişmediği, tedavi sırasında HSK gelişimi olup olmadığı, klinik ve laboratuvar yan etki gelişimi ve zamanları, ALT normalleşme ve HBV DNA'nın saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme zamanları kaydedildi.

3.3. Tanımlamalar

HBV DNA seviyesinin saptanamayacak düzeye inmesi/negatifleşmesi: HBV-DNA düzeylerinin <20 IU/ml veya negatif olarak saptanması olarak tanımlandı.

ALT normalleşmesi: Tedavi öncesi ALT yüksekliği mevcut olan hastalarda ALT düzeyinin <35 IU/L ölçülmesi olarak tanımlandı.

HBeAg Serokonversiyonu: HBeAg pozitif olan hastalarda, HBeAg'nin negatifleşmesi ve Anti HBe oluşumu olarak tanımlandı.

HBsAg kaybı: HbsAg'nin negatifleşmesi olarak tanımlandı.

Virolojik kırılma (breakthrough): Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA' nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı.

3.4. Virolojik, Biyokimyasal ve Patolojik Testler

Hastaların HBV DNA (IU/ml) ve HBsAg, HBeAg, anti HBe, anti HBs tetkikleri SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı seroloji laboratuvarında çalışıldı. HBsAg, HBeAg, anti HBe, anti HBs tetkikleri ELISA yöntemiyle COBAS 601 (Roche Diagnostics) cihazı ile çalışıldı. HBV DNA, COBAS Amliprep ve TaqMan 48 (Roche Molecular Diagnostics) cihazlarıyla PCR yöntemi ile çalışıldı.

Karaciğer biyopsileri SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Hastaların başlangıç histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis (stage) skorlarının değerlendirilmesinde İshak skarlama sistemi kullanıldı.

Biyokimyasal incelemeler olarak, ALT (IU/L), kreatinin (mg/dl) ve fosfor (mg/dl) ile hemogram değerleri SDÜ Tıp Fakóltesi Araştırma Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler olan ALT, kreatinin ve fosfor, aynı adlı kitlerle Roche COBAS 8000 cihazında, hemogram tetkiki Roche XE 2100 cihazı ile çalışıldı. ALT değeri; 0-35 IU/L, kreatinin değeri; kadınlarda 0.6-1.1 mg/dl, erkeklerde 0.7-1.3 mg/dl, fosfor değerleri 2.5-4.5 mg/dl normal olarak alındı.

3.5. İstatistik Metodu

İstatiksel analizler SPSS 15,0 paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler Pearson Chi – Square testi, sürekli veriler için parametrik koşullarda bağımsız gruplarda T testi, non parametrik koşullarda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Uygun olduğunda Fisher exact testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Kategorik olmayan ve normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya SDÜ Araştırma Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 01.01.2010 - 01.01.2015 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısıyla başvuran, en az 1 yıldır tenofovir ya da entekavir tedavisi alan 90 hasta alındı. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde 45'i tenofovir, 45'i entekavir tedavisi almaktaydı.

4.1. Hasta Karakteristikleri

Çalışmaya alınan 90 hastanın tedavi öncesi verileri incelendiğinde; 24'ü (%26) kadın, 66'sı (%73) erkek cinsiyetteydi. Tedavi süreleri 12 ay ile 60 ay arasında değişmekteydi. Ortalama tedavi süresi $37,70 \pm 16,80$ ay idi.

Hastalar aldıkları tedaviye göre tenofovir ve entekavir grubu olarak ikiye ayrıldı.

Tenofovir grubunda 30 erkek (%66,7), 15 kadın (%33,3) hasta, toplam 45 hasta yer almaktaydı. Yaş ortalaması $48,82 \pm 12,51$ idi. Tenofovir tedavi süresi 12-60 ay arasında değişirken, ortalaması $32 \pm 14,47$ ay olarak saptandı. Entekavir grubunda 36 erkek (%80), 9 kadın (%20), toplam 45 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması $52,22 \pm 10,94$ idi. Entekavir tedavi süresi 12- 60 ay arasında değişirken, ortalaması $43,33 \pm 17,15$ ay olarak saptandı.

Tenofovir grubunda naiv hasta sayısı 15 (%33,3), tedavi deneyimli hasta sayısı 30 (%66,7) idi. Tedavi deneyimli hastaların 21'inin lamivudin, 5'inin entekavir, 2'sinin interferon, 1'inin telbivudin, 1'inin adefovir tedavisi almış oldukları görüldü. Entekavir grubunda naiv hasta sayısı 29 (%64,4), tedavi deneyimli hasta sayısı 16 (%35,6) idi. Tedavi deneyimli hastaların 11'inin lamivudin, 5'inin adefovir tedavisi almış oldukları görüldü.

Tenofovir grubunda tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hasta sayısı 24 (%53,3) iken, 21 hastanın ALT değeri normal sınırlarda idi. Tedavi öncesi ALT ortalaması $95,68 \pm 123,04$ IU/L idi. HBV DNA ortalaması $6 \times 10^7 \pm 1,7 \times 10^9$ IU/ml iken, HAİ ortalaması $12,28 \pm 4,59$, fibrozis skoru ortalaması $2,35 \pm 1,69$ olarak saptandı. Entekavir grubunda tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hasta sayısı 26 (%57,8) iken, 19 hastanın ALT değeri normal sınırlarda idi. Tedavi öncesi ALT

ortalaması $85,25 \pm 102,52$ IU/L saptandı. HBV DNA ortalaması $5 \times 10^9 \pm 3,18 \times 10^{10}$ IU/ml iken, HAI ortalaması $12,93 \pm 5,48$; fibrozis skoru ortalaması $2,46 \pm 2,02$ olarak saptandı.

Tenofovir grubunda HBeAg pozitifliği olan 8 hasta (%17,8) vardı. Entekavir grubunda ise HBeAg pozitifliği olan 14 hasta (%31,1) vardı.

Tedavi öncesi tenofovir ve entekavir grupları arasında yaş, cinsiyet, ALT ortalaması, ALT yüksekliği olan hasta oranı, HBV DNA ortalaması, HBeAg pozitifliği olan hasta sayısı, HAI (histolojik aktivite indeksi) ortalaması, fibrozis skoru ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi süresi ortalaması açısından karşılaştırıldığında, tenofovir grubunda ortalama tedavi süresi $32,00 \pm 14,47$, entekavir grubunda $43,33 \pm 17,15$ ay idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$).

Naiv hasta oranları açısından karşılaştırıldığında, entekavir tedavisi alan grupta naiv hasta oranının daha yüksek (%64,4) olduğu görüldü. Tenofovir grubunda ise naiv hasta oranı %33,3 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).

Tedavi öncesi tenofovir ve entekavir gruplarının genel özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 5. Tenofovir ve entekavir gruplarının, tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması

	TDF (n=45)	ETV (n=45)	p değeri
Cinsiyet K/E	15/30	9/36	0,153
Yaş	$48,82 \pm 12,51$	$52,22 \pm 10,94$	0,174
HBV DNA (IU/ml) ortalaması	$6 \times 10^7 \pm 1,7 \times 10^9$	$5 \times 10^9 \pm 3,18 \times 10^{10}$	0,299
ALT yüksekliği	24/45	26/45	0,416
ALT ortalaması (IU/L)	$95,68 \pm 123,04$	$85,25 \pm 102,52$	0,215
HBeAg (+)'liği	8 (%17.8)	14 (%31.1)	0,110
HAI ortalama	$12,28 \pm 4,59$	$12,93 \pm 5,48$	0,547
Fibrozis ortalama	$2,35 \pm 1,69$	$2,46 \pm 2,02$	0,779

K:Kadın, E:Erkek, IU:International Unit, L:litre, ml:mililitre

4.2. Tedavi Sonrası Karşılaştırma

Tenofovir ve entekavir grupları, tedavi sonrası yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı ortalaması, aylara göre ALT normalleşmesi görülen hasta yüzdeleri, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı ortalaması, aylara göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta yüzdeleri, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı ortalaması, HBsAg kaybı, HSK gelişimi, klinik ve laboratuvar yan etki gelişimi ve zamanları açısından karşılaştırıldı.

4.2.1. ALT Normalleşmesi

Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda tenofovir grubunda ALT normalleşme zamanı ortalaması $7,29 \pm 3,44$ ay olarak saptandı. Entekavir grubunda ise $12,10 \pm 13,52$ ay olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,305$).

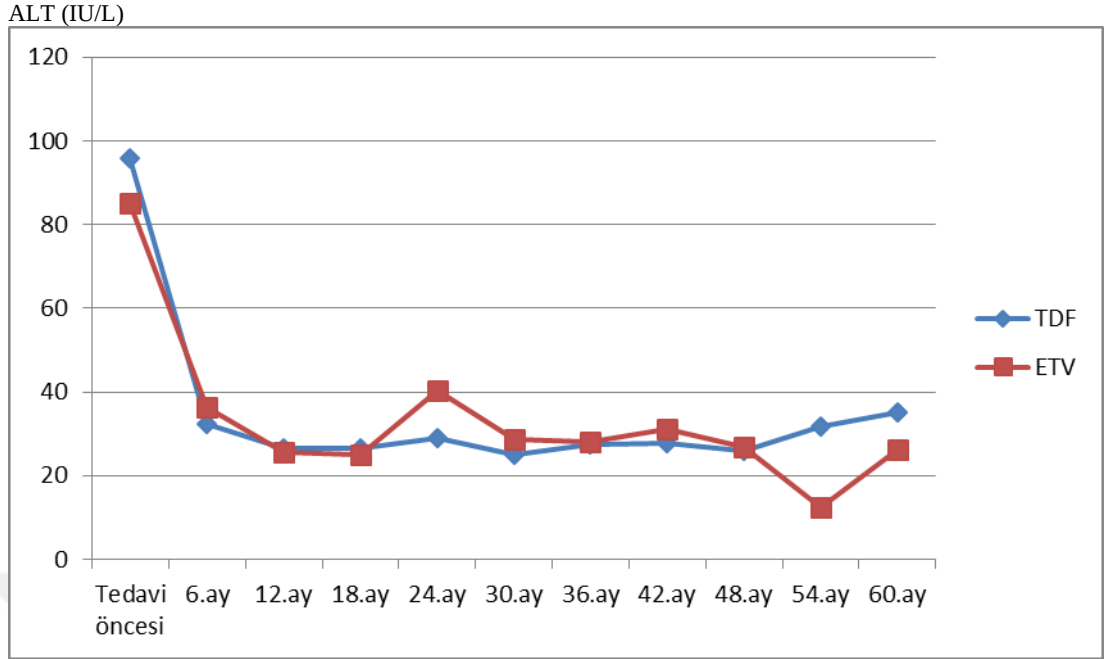
Her iki grupta da birer hastada ALT normalleşmesi olmadığı görüldü.

Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda tenofovir grubunda ALT normalleşme zamanı median: 6, minimum: 1, maksimum: 18; entekavir grubunda median: 6, minimum: 3, maksimum: 60 ay olarak tespit edildi.

Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda ALT normalleşme yüzdeleri açısından tenofovir ve entekavir grupları karşılaştırıldı. Tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60. aylarında ALT normalleşme oranları sırasıyla tenofovir grubunda %60, %80, %85, %81,3, %84,6, %69,2, %57,2, 85,2, %50, %0; entekavir grubunda %60, %80, %78,6, %74,1, %66,7, %83,3, %75, %75, %72,2, 77,8 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavinin 60. ayında tedavi öncesi ALT yüksekliği olup tenofovir tedavisi alan 1 hasta mevcuttu. Bu hastada 60. ayda ALT yüksekliğinin devam ettiği görüldü.

Tenofovir ve entekavir gruplarında tedavi esnasındaki 6 ayda bir bakılan ALT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Her iki grupta tedavi esnasındaki ALT ortalamalarının seyri grafikte gösterilmiştir.

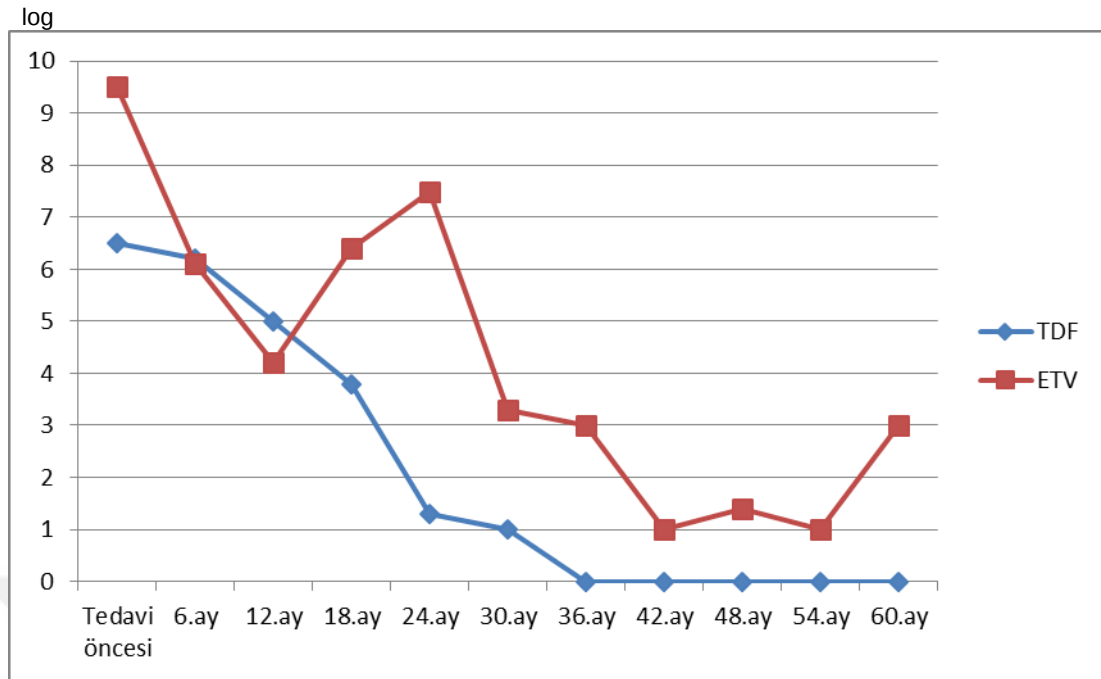


TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 1. Tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri

4.2.2. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi

HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $11,44 \pm 6,52$; entekavir grubunda $14,00 \pm 12,94$ ay idi. HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,252$).

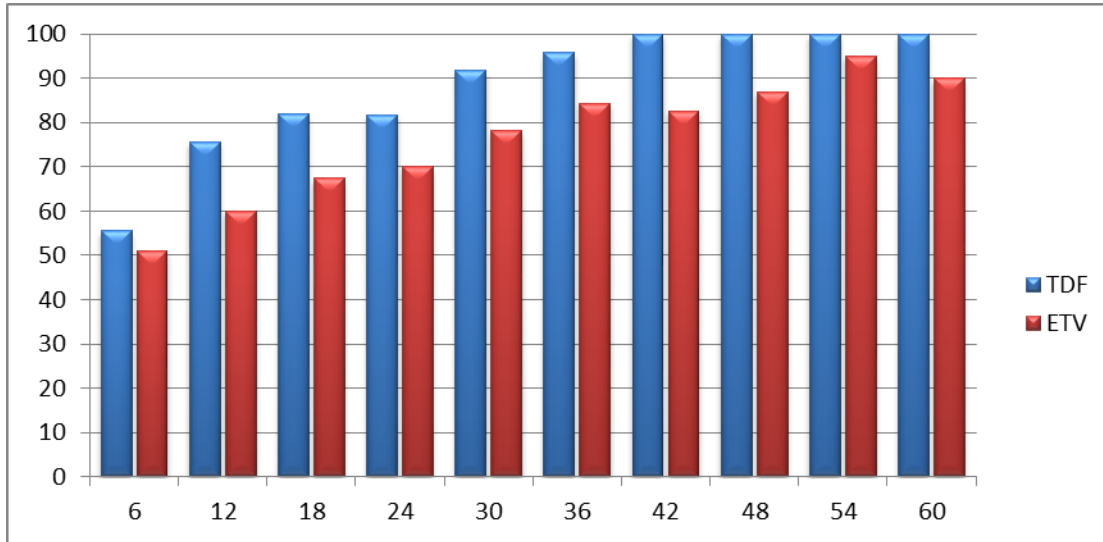


TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 2. Tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri

Aylara göre HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme oranları açısından tenofovir ve entekavir grupları karşılaştırıldı. Tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60. aylarında HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta oranı tenofovir grubunda %55,6, %75,6, %82,1, %81,8, %91,7, %95,7, %100, %100, %100, %100; entekavir grubunda %51,1, %60, %67,4, %70, %78,1, %84,4, %82,6, %87, %95, %90 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tenofovir grubunda tedavi esnasında virolojik breakthrough saptanmazken (%0), entekavir grubunda 18, 24, 48 ve 60. aylarda olmak üzere 4 hastada (%8,9) virolojik breakthrough görüldü. Bu hastaların 2'sinin tedavisi tenofovire değiştirildi. İki hastada tedavi uyumsuzluğu tespit edildiği için aynı tedaviye devam edildi. Virolojik breakthrough gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,111$).



TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 3. Aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

4.2.3. HBeAg Serokonversiyonu

Tedavi öncesi HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda tenofovir grubunda HBeAg serokonversiyonu gelişme oranı %50 (4/8 hasta), entekavir grubunda %42,9 (6/14 hasta) olarak saptandı. İki grup kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1$).

HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalar incelendiğinde, serokonversiyon gelişme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $28,50 \pm 13,3$ ay, entekavir grubunda $16,5 \pm 19,87$ ay olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,159$).

Tablo 6. HBeAg serokonversiyonu açısından tenofovir ve entekavir gruplarının karşılaştırılması

	TDF	ETV
HBeAg pozitif hasta sayısı	8 (%17.8)	14 (%31.1)
HBeAg serokonversiyonu gelişen hasta sayısı	4 (%50)	6 (%42,9)
HBeAg serokonversiyon zamanı ortalaması (ay)	$28,50 \pm 13,3$	$16,5 \pm 19,87$
HBeAg serokonversiyon zamanı median/min/max (ay)	median:30 min:12 max:42	median:6 min:3 max:54

TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

4.2.4. Hepatoselüler Kanser Gelişimi

HSK gelişimi açısından tenofovir ve entekavir grupları kıyaslandığında; tedavi süresince tenofovir grubunda 1 hastada (%2,2), entekavir grubunda 2 hastada (%4,4) HSK gelişimi gözlemlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,553$).

4.2.5. HBsAg Kaybı

HBsAg kaybı açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta da HBsAg kaybı gözlenmedi.

4.2.6. Yan Etki Gelişimi

Klinik yan etki gelişimi açısından iki grup kıyaslandığında; tenofovir grubunda klinik yan etki gelişimi %13,3; entekavir grubunda %20 olarak görüldü. En sık görülen klinik yan etki her iki grupta da (tenofovir grubunda %11,1, entekavir grubunda %11,1) halsizlik idi. İki grup arasında klinik yan etki gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,474$).

Laboratuvar yan etki gelişimi açısından kıyaslandığında; tenofovir grubunda laboratuvar yan etki gelişimi %17,8 entekavir grubunda %4,4 olarak görüldü. En sık görülen yan etki tenofovir grubunda %8,9 oranında hipofosfatemi olurken, daha az sıklıkta görülen yan etkiler tenofovir grubunda %6,7; entekavir grubunda %2,2 oranında kreatinin yüksekliği; entekavir grubunda %2,2 oranında anemi idi. İki grup arasında laboratuvar yan etki gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,044$). Tenofovir grubunda yan etki gelişme oranı daha yüksek bulundu. Kreatinin yüksekliği açısından iki grup kıyaslandığında tenofovir ve entekavir grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,616$). Hipofosfatemi gelişimi açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,117$). Laboratuvar yan etki gelişimi zamanı ortalaması tenofovir grubunda $26,25 \pm 15,29$; entekavir grubunda $25,00 \pm 16,34$ ay olarak izlendi. İki grup arasında laboratuvar yan etki gelişimi zamanı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,727$).

Tedavi esnasında görülen yan etkiler tabloda özetlenmiştir. Klinik yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Laboratuvar yan etkiler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 7. Yan etkilerin değerlendirilmesi

		TDF (%)	ETV (%)	p değeri
Klinik yan etki	Halsizlik	11,1	11,1	0,474
	Miyalji	2,2	6,7	
	Tat bozukluğu	-	2,2	
Laboratuvar yan etki	Hipofosfatemi	8,9	-	0,044
	Kreatinin yüksekliği	6,7	2,2	
	CPK yüksekliği	2,2	-	
	Anemi	-	2,2	

TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

4.3. Naiv Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar naiv ve tedavi deneyimli olarak 2 subgruba ayrıldı ve tedavi yanıtları açısından karşılaştırıldı.

4.3.1. Hasta Karakteristikleri

Çalışmada 44 naiv hasta mevcuttu. Bunların 15'i tenofovir, 29'u entekavir tedavisi almaktaydı. Naiv hastalarda tenofovir ve entekavir grupları tedavi öncesi cinsiyet, yaş ortalaması, tedavi süresi ortalaması, ALT ortalaması, ALT yüksekliği mevcut olan hasta yüzdesi, HBV DNA ortalaması, HAİ (histolojik aktivite indeksi) ortalaması, fibrozis skoru ortalaması, HBeAg pozitifliği mevcut olan hasta yüzdesi açısından karşılaştırıldı.

Cinsiyet, tedavi süresi ve tedavi öncesi ALT ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Yaş ortalaması, ALT yüksekliği mevcut olan hasta yüzdesi, HBV DNA ortalaması, HAİ (histolojik aktivite indeksi) ortalaması, fibrozis skoru ortalaması, HBeAg pozitifliği mevcut olan hasta yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Naiv hastaların tedavi öncesi genel özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 8. Naiv hastalarda entekavir ve tenofovir gruplarının tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması

	TDF (n=15)	ETV (n=29)	P değeri
Cinsiyet K/E	8/7	6/23	0,042
Yaş ortalaması	50,96 ± 11,46	45 ± 10,30	0,113
Tedavi süresi ortalaması (ay)	27,60 ± 14,12	42,8 ± 17,10	0,005
HBV DNA ortalaması (IU/ml)	1x10 ⁸ ± 2x10 ⁸	8x10 ⁹ ± 4x10 ¹⁰	0,128
HBV DNA median/min/max (IU/ml)	median:5x10 ⁷ min:1150 max:1x10 ⁹	median:4,07x10 ⁶ min:200 max:2x10 ¹¹	
ALT yüksekliği olan hasta oranı	%93,3	%72,4	0,135
ALT ortalaması (IU/L)	174 ± 161	72,00 ± 129,07	0,027
ALT median/min/max (IU/L)	median:116 min:18 max:528	median:60, min:16, max:478	
HBeAg (+) hasta oranı	%26,7	%37,9	0,455
HAİ ortalaması	14,60 ± 5,21	14,68 ± 5,27	0,814
Fibrozis skoru ortalaması	3,07 ± 1,94	2,93 ± 2,09	0,782

TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir, K:Kadın, E:Erkek, IU:International Unit, L:Litre, ml:Mililitre

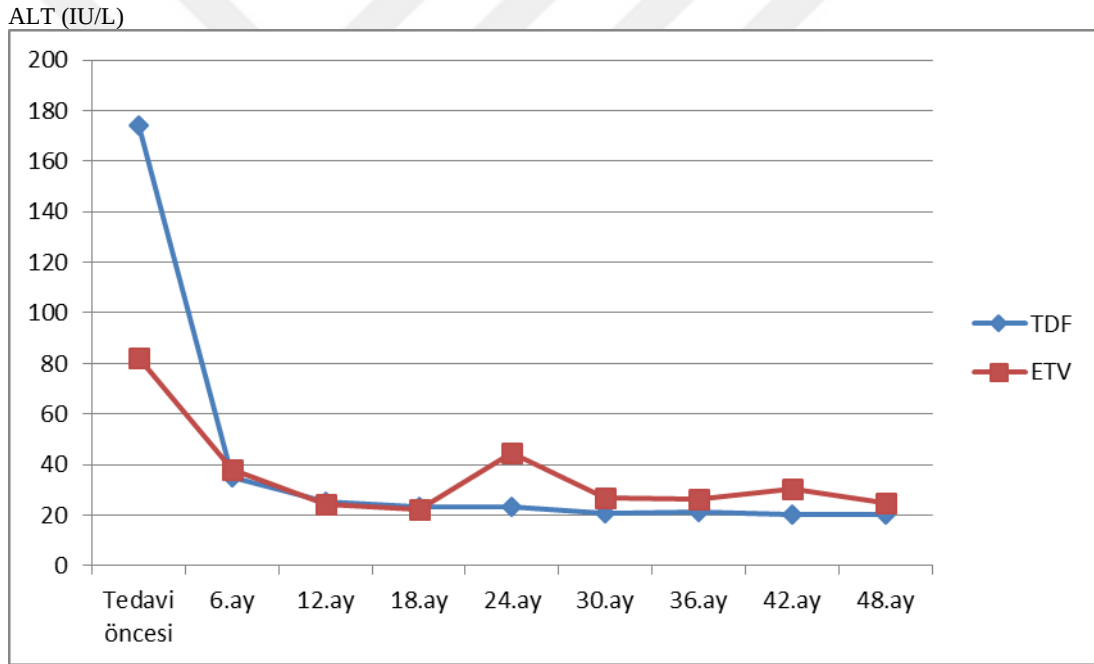
Naiv hastalar tedavi sonrası yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı ortalaması, aylara göre ALT normalleşmesi görülen hasta yüzdeleri, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı ortalaması, aylara göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta yüzdeleri, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı ortalaması açısından karşılaştırıldı.

4.3.2. ALT Normalleşmesi

ALT normalleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda 6,92 ± 3,04 ay; entekavir grubunda 9,75 ± 10,06 ay olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,647).

ALT normalleşme zamanı tenofovir grubunda median:6, minimum:1, maksimum: 12 ay; entekavir grubunda median:6, minimum:3, maksimum:48 ay olarak belirtildi.

ALT yüksekliği olan naiv hastalarda tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. aylarında ALT normalleşme oranları sırasıyla tenofovir grubunda %64,3, %78,6, %80, %87,5, %100, %80, %100, %100; entekavir grubunda %61,9, %85,7, %85, %80, %70,6, %82,4, %78,6, %78,6 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavinin 54. ayında entekavir tedavisi alan hastalar mevcutken; çalışmada 54 ay ve daha uzun süre tenofovir tedavisi alan, başlangıçta ALT yüksekliği mevcut olan naiv hasta bulunmadığı için istatistiksel analiz 54 ve 60. aylar için yapılamadı.

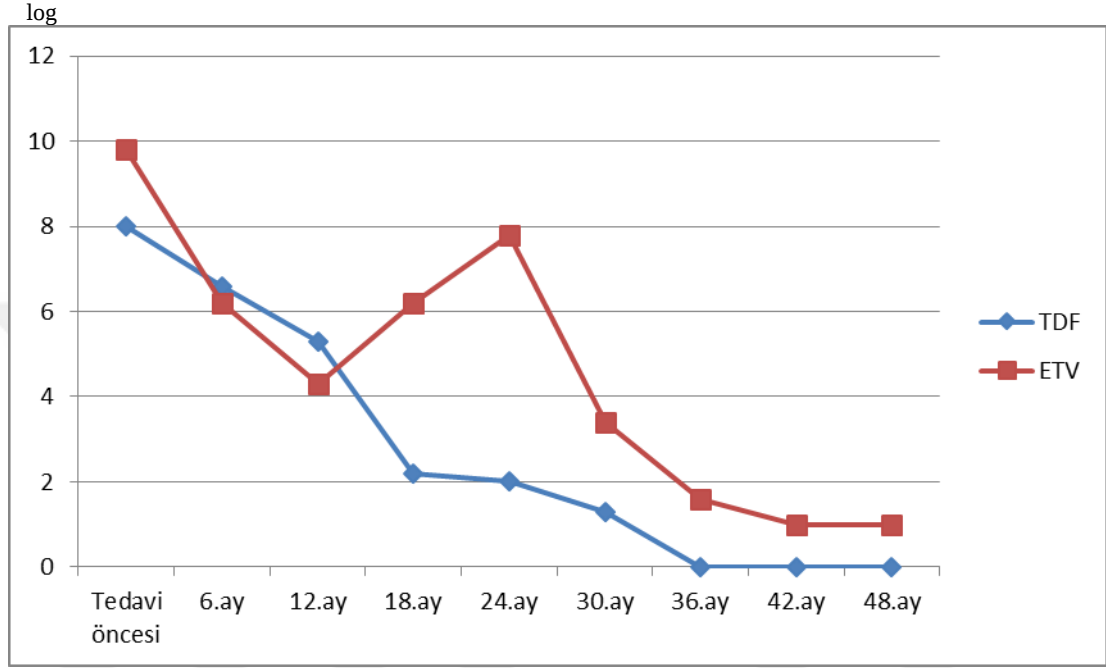


TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 4. Naiv hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri

4.3.3. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi

HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $13,84 \pm 6,65$ ay; entekavir grubunda $16,33 \pm 13,47$ ay idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,845$).



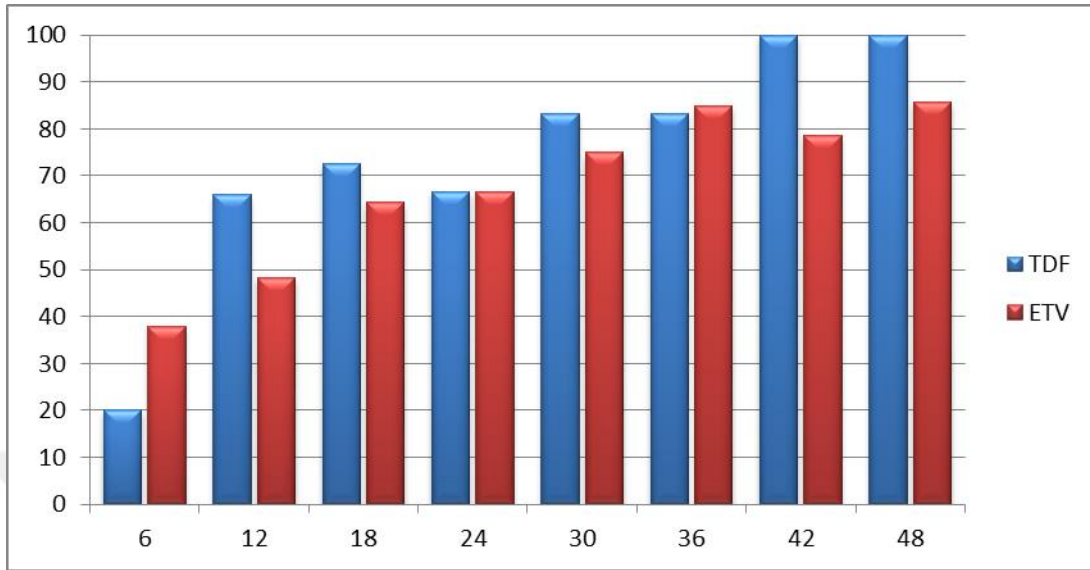
TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 5. Naiv hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri

HBV DNA negatifleşme zamanı tenofovir grubunda median: 12, minimum: 6, maksimum: 30 ay; entekavir grubunda median: 12, minimum: 3, maksimum: 54 ay idi.

Aylara göre HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme oranları açısından tenofovir ve entekavir grupları karşılaştırıldı. Tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48. aylarında HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta oranı tenofovir grubunda sırasıyla %20, %66, %72,7, %66,7, %83,3, %83,3, %100, %100; entekavir grubunda %37,9, %48,3, %64,3, %66,7, %75, %85, %78,6, %85,7 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavinin 54. ve 60. aylarında entekavir tedavisi alan hastalar mevcutken; çalışmada 54 ay ve daha uzun

süre tenofovir tedavisi alan, naiv hasta bulunmadığı için istatistiksel analiz 54 ve 60. aylar için yapılamadı.



TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 6. Naiv hastalarda aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

4.3.4. HBeAg Serokonversiyonu

Tenofovir grubunda naiv, HBeAg pozitifliği olan 4 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 2'sinde (%50) HBeAg serokonversiyonu görüldü. Entakavir grubunda naiv, HBeAg pozitifliği olan 11 hasta mevcuttu. 5 hastada (%45,5) HBe Ag serokenversiyonu görüldü. HBeAg serokonversiyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$).

Tenofovir grubunda HBeAg serokonversiyon zamanı ortalaması $33 \pm 12,72$ ay iken, entekavir grubunda $9 \pm 8,48$ ay idi. HBeAg serokonversiyon zamanı ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,068$).

4.4. Tedavi Deneyimli Hastaların Değerlendirilmesi

4.4.1. Hasta Karakteristikleri

Tedavi deneyimli 46 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 30'u tenofovir, 16'sı entekavir grubunda yer almaktaydı. Tedavi deneyimli 32 hastanın lamivudin, 6 hastanın adefovir, 5 hastanın entekavir, 2 hastanın interferon, 1 hastanın telbivudin tedavisi almış oldukları belirlendi.

Tablo 9. Tedavi deneyimli hastaların sayı ve oranları

	TDF	ETV	Oranı (%)
Lamivudin	21	11	69,6
Adefovir	1	5	13
Entekavir	5	0	10,9
İnterferon	2	0	4,3
Telbivudin	1	0	2,2

TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Tedavi deneyimli hastalarda entekavir ve tenofovir grupları tedavi öncesi cinsiyet, yaş ortalaması, tedavi süresi ortalaması, ALT ortalaması, ALT yüksekliği mevcut olan hasta yüzdesi, HBV DNA ortalaması, HAI (histolojik aktivite indeksi) ortalaması, fibrozis skoru ortalaması, HBeAg pozitifliği mevcut olan hasta yüzdesi açısından karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hasta karakteristikleri açısından tenofovir ve entekavir grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi genel özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 10. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarının tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması

	TDF (n=30)	ETV (n=16)	p değeri
Cinsiyet K/E	7/23	3/13	1
Yaş ortalaması (yıl)	50,73 ± 13,23	54,50 ± 9,85	0,180
Tedavi süresi ortalaması (ay)	33,60 ± 13,96	43,50 ± 17,86	0,058
HBV DNA ortalaması (IU/ml)	2x10 ⁷ ± 1x10 ⁸	5x10 ⁸ ± 2x10 ⁹	0,704
HBV DNA median/min/max (IU/ml)	median:7,37x10 ⁵ min: 30 max: 6x10 ⁸	Median:10,5x10 ⁴ min:47 max:8x10 ⁹	
ALT yüksekliği olan hasta oranı	%36,7	%56,3	0,202
ALT ortalaması (IU/L)	56,33 ± 74,29	90,50 ± 114,29	0,268
ALT median/min/max (IU/L)	median:30 min:13 max:406	median:49 min:17 max:441	
HBeAg (+) hasta oranı	%13,3	%18,8	0,681
HAİ ortalaması	11,13 ± 3,84	9,75 ± 4,42	0,262
Fibrozis skoru ortalaması	2,00 ± 1,46	1,63 ± 1,66	0,382

TDF: Tenofovir ETV: Entekavir, K:Kadın, E:Erkek, IU:International Unit, L:Litre, ml:Mililitre

Tedavi deneyimli hastalar, tedavi sonrası yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı ortalaması, aylara göre ALT normalleşmesi görülen hasta yüzdeleri, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı ortalaması, aylara göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta yüzdeleri, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı ortalaması açısından karşılaştırıldı.

4.4.2. ALT Normalleşmesi

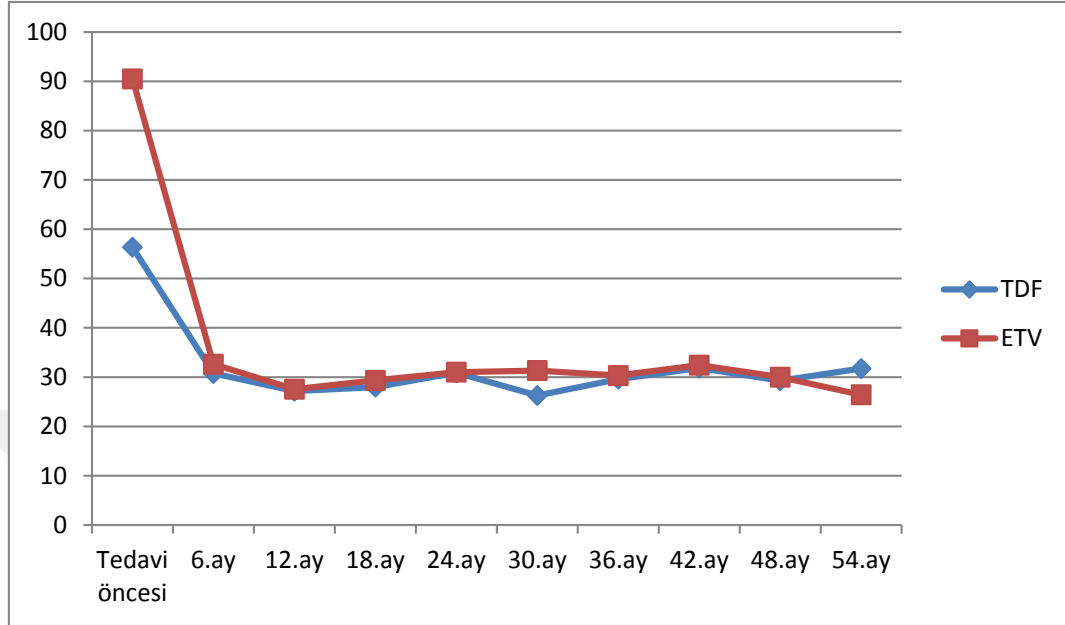
Tenofovir grubunda ALT normalleşme zamanı ortalaması 7,80 ± 4,04 ay iken, entekavir grubunda 17,33 ± 18,84 ay idi. ALT normalleşme zamanı ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,198).

Tenofovir grubunda ALT normalleşme zamanı median:6, minimum:6, maksimum:18 ay; entekavir grubunda median:6, minimum:6, maksimum:60 ay idi.

ALT yüksekliği olan tedavi deneyimli hastalarda tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 ve 54. aylarında ALT normalleşme oranları sırasıyla tenofovir grubunda %54,5, %81,8, %90, %75, %75, %62,5, %25, %75, %50; entekavir grubunda %55,6, %66,7, %62,5, %57,1, %57,1, %85,7, %66,7, %66,7, %60 idi. İki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavinin 60. ayında tenofovir grubunda hasta bulunmadığı için iki grup arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

ALT (IU/L)



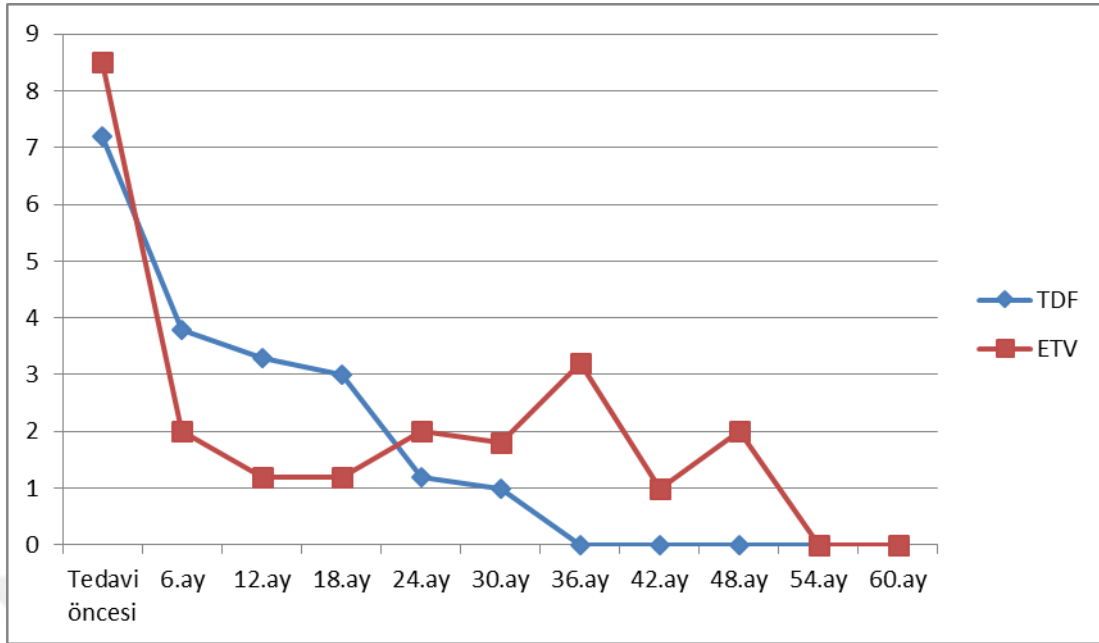
TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 7. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında ALT ortalamalarının seyri

4.4.3. HBV DNA'nın Saptanamayacak Düzeye İnme / Negatifleşmesi

Tedavi deneyimli hastalarda HBV DNA saptanamayacak düzeye inme/negatifleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $10,20 \pm 6,13$ entekavir grubunda ise $9,80 \pm 11,13$ ay idi. HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,162$).

log

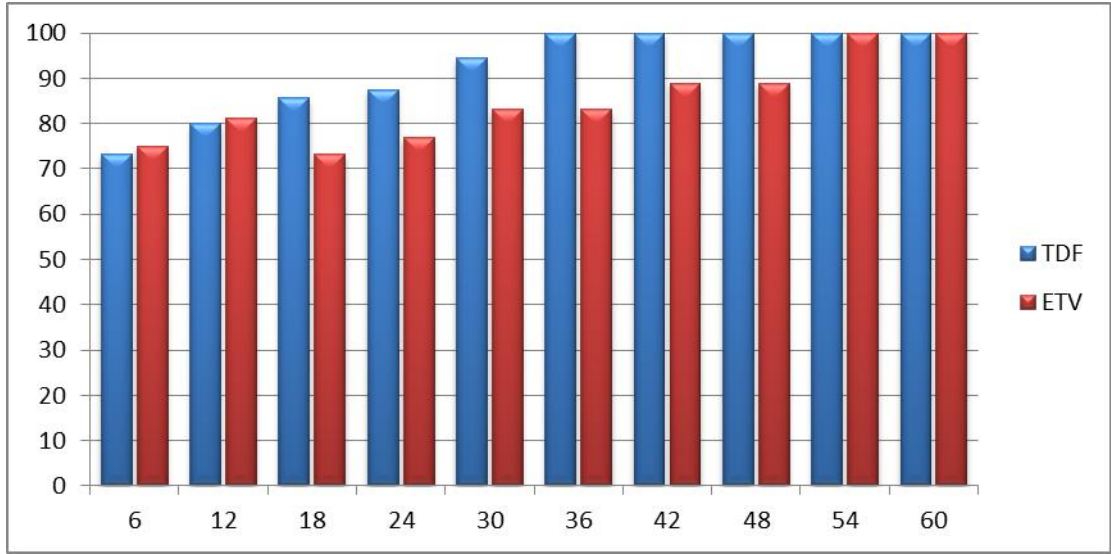


TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 8. Tedavi deneyimli hastalarda tenofovir ve entekavir gruplarında HBV DNA ortalamalarının seyri

Tenofovir grubunda HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme zamanı median: 6, minimum: 6, maksimum: 24 ay iken, entekavir grubunda median: 6, minimum: 3, maksimum: 48 ay olarak saptandı.

Aylara göre HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme oranları açısından tenofovir ve entekavir grupları karşılaştırıldı. Tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48. aylarında HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta oranı tenofovir grubunda sırasıyla %73,3, %80, %85,7, %87,5, %94,4, %100, %100, %100; entekavir grubunda %75, %81,3, %73,3, %76,9, %83,3, %83,3, %88,9, %88,9 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavinin 54. ve 60. aylarında HBV DNA negatifleşme oranı her iki grupta da %100 bulundu.



TDF: Tenofovir, ETV: Entekavir

Grafik 9. Tedavi deneyimli hastalarda aylara göre HBV DNA negatifleşme oranları

4.4.4. HBeAg Serokonversiyonu

HBeAg pozitifliği olan tenofovir grubunda 4, entekavir grubunda 3 hasta mevcuttu.

Tenofovir grubunda 2/4 hastada (%50), entekavir grubunda 1/3 hastada (%33,3) HBeAg serokonversiyonu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$).

HBeAg serokonversiyon zamanı ortalaması tenofovir grubunda $24,00 \pm 16,97$ ay; entekavir grubunda 54 ay saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,221$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik hepatit B tedavisinde güncel amaç, etkili HBV DNA supresyonu sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'ye bağlı siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle tedavide ilk tercih edilen ilaçlar haline gelmişlerdir (1).

Bu çalışmada polikliniğimizde kronik hepatit B tanısı ile izlenen, en az 1 yıldır tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tenofovir ve entekavir grupları, tedavi sonrası yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı ortalaması, aylara göre ALT normalleşmesi görülen hasta yüzdeleri, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı ortalaması, aylara göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta yüzdeleri, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişimi ve gelişme zamanı ortalaması, HBsAg kaybı, HSK gelişimi, klinik ve laboratuvar yan etki gelişimi ve zamanları açısından karşılaştırılmıştır.

Tenofovir ve entekavir tedavilerinin karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında, tedavinin 6 ve 12. aylarında ALT normalleşme oranları, tenofovir grubunda sırasıyla %75 ve %74, entekavir grubunda ise sırasıyla %76 ve %81 olarak saptanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (98). Yine HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında tenofovir ve entekavir tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavinin 3, 6, 12 ve 18. aylarında ALT normalleşme oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur (99).

Bu çalışmada da bahsi geçen çalışmalarla benzer olarak, tedavinin 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 ve 60. aylarında da ALT normalleşme oranları tenofovir ve entekavir grubunda benzer bulunmuş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada bahsi geçen çalışmalarda veri olarak yer almayan ALT normalleşme zamanı ortalaması da değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda ALT normalleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda

7,29 ± 3,44 ay, entekavir grubunda ise 12,10 ± 13,52 ay olarak bulunmuş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,305).

Ceylan B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavinin 3, 6, 12, 18, 24. aylarında HBV DNA saptanamayacak düzeye inme oranları tenofovir grubu için sırasıyla %28,8, %54,1, %80,8, %97,6 ve %100; entekavir grubunda sırasıyla %25,5, %33,8, %60,9, %85,8 ve %95,3 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmamıştır (100).

Yine bir meta-analiz çalışmasında, HBV DNA negatifleşme oranı, tedavinin 6,12 ve 24. aylarında, tenofovir grubunda sırasıyla %50, %80 ve %92, entekavir grubunda ise sırasıyla %46, %76 ve %85 olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (98). Başka bir çalışmada 12 aylık tedavi sonrası HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir grubunda %96,7, entekavir grubunda %86,4 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (99). Bir çalışmada 275 hasta değerlendirilmiş, HBeAg pozitif hastalarda 6, 12 ve 18. ayda HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir grubunda sırasıyla %18, %51 ve %72; entekavir grubunda ise %11, %28 ve %39 olarak belirtilmiştir. Tenofovir grubunda HBV DNA baskılanmasının entekavire göre daha hızlı olduğu vurgulanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. HBeAg negatif hastalar değerlendirildiğinde ise tenofovir ve entekavir grupları arasında HBV DNA negatifleşme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (101).

Bu çalışmada tedavinin 6, 12 ve 24. aylarında HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir için sırasıyla %55,6, %75,6 ve %81,8, entekavir grubunda %51,1, %60 ve %70 olarak bulunmuştur. Tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60. aylarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada bahsi geçen diğer çalışmalarda veri olarak yer almayan HBV DNA saptanamayacak düzeye inme / negatifleşme zamanı ortalaması da değerlendirilmiş olup, tenofovir grubunda 11,44 ± 6,52 ay, entekavir grubunda 14,00 ± 12,94 ay olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,252).

Literatürde nükleoz(t)id analogları ile tedavi sırasında bildirilen virolojik breakthrough oranlarına bakıldığında bir çalışmada entekavir grubunda 1 yıllık

tedavi sonrası hiçbir hastada virolojik breakthrough saptanmadığı görülmüştür (76). Tenofovir tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik breakthrough %2,3 olarak bildirilmiştir; ancak hiçbir hastada genotipik direnç saptanmamıştır (82). Başka bir çalışmada 148 hasta değerlendirilmiş, entekavir tedavisi alan grupta 8, tenofovir tedavisi alan grupta 1 hastada virolojik breakthrough görülmüştür (102). Ülkemizde yapılan tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; entekavir grubunda %7 oranında virolojik breakthrough görüldüğü, tenofovir grubunda hiçbir hastada görülmediği bildirilmiştir (103). Japonya’da yapılan 81 hastanın değerlendirildiği benzer bir çalışmada ise entekavir tedavisi alan 4 hastada virolojik breakthrough bildirilmiş, 2 hastada genotipik direnç, 2 hastada ise tedavi uyumsuzluğu saptanmıştır (104). Başka bir çalışmada virolojik breakthrough oranı 2 yıllık tenofovir tedavisi sonrası %0, 7 yıllık entekavir tedavisi sonrası %3,4 olarak bildirilmiştir (105). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada ise entekavir tedavisi alan 77 hastanın 2’sinde 24 ve 40. aylarda virolojik breakthrough geliştiği ve tedavilerinin tenofovire değiştirildiği, tenofovir grubunda virolojik breakthrough gözlenmediği bildirilmiştir (106).

Bu çalışmada tenofovir grubunda tedavi esnasında virolojik breakthrough saptanmazken (%0), entekavir grubunda 18, 24, 48 ve 60. aylarda olmak üzere 4 hastada (%8,9) virolojik breakthrough görülmüştür. Bu hastaların 2’sinin tedavisi tenofovire değiştirilmiştir. İki hastada tedavi uyumsuzluğu tespit edildiği için aynı tedaviye devam edilmiştir. Direnç analizi yapılamamıştır. Virolojik breakthrough gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,111$).

Bir meta-analizde 48 haftalık tenofovir tedavisi sonrası HBeAg kaybı oranı %16, entekavir tedavisi sonrası %10 bulunmuştur (98). HBeAg pozitif hastaların HBeAg serokonversiyonu açısından değerlendirildiği bir çalışmada tenofovir tedavisi alan hastalarda HBeAg serokonversiyonu gelişme oranı %5 iken, entekavir grubunda %15 bulunmuştur. HBeAg serokonversiyon zamanı ortalaması tenofovir grubunda 20,7 ay, entekavir grubunda 21,6 saptanmış; iki grup arasında HBeAg kaybı zamanı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (101).

Bu çalışmada tedavi öncesi HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda tenofovir grubunda HBeAg serokonversiyonu gelişme oranı %50 (4/8 hasta), entekavir grubunda %42,9 (6/14 hasta) olarak saptanmış; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=1$). HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalar incelendiğinde, serokonversiyon gelişme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $28,50 \pm 13,3$ ay, entekavir grubunda $16,5 \pm 19,87$ ay olarak saptanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,159$). Bu çalışmadaki HBeAg serokonversiyon oranı bahsi geçen çalışmalardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu yüksekliğin, tedavi süresinin uzunluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Yine HBeAg pozitif hasta sayısının azlığı da oranlardaki bu yüksekliği açıklayabilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, tenofovir tedavisi sonrası HBsAg kaybı %0,3-%11 olarak bildirilmiştir (103, 107, 108). Entekavir tedavisi sonrası HBsAg kaybının ise %1-1,4 arasında olduğu görülmüştür (94, 103)

Bu çalışmada her iki grupta da HBsAg kaybı gözlenmemiştir. Bu durumun hasta sayısının diğer çalışmalara oranla daha az olması ve tedavi sürelerinin yeterince uzun olmamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tenofovir veya entekavir tedavisinin HSK gelişimi açısından değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, Hosaka ve arkadaşları 5 yıllık entekavir tedavisi altında HSK gelişimini %3,7 olarak bulmuşlardır (109). Wong ve arkadaşları ise entekavir tedavisi alan sirotik hastalarda HSK gelişim oranını %13,8, non sirotik hastalarda ise %3 olarak bildirmişlerdir. Sirotik hasta grubunda entekavir tedavisi alan hastalar ile tedavi almayanlar arasında HSK gelişimi açısından anlamlı fark saptandığını vurgulamışlardır. Köklü ve arkadaşları 2 yıllık tenofovir veya entekavir tedavisi sonrası HSK gelişimi oranını %4 olarak bildirmişlerdir (110).

Bu çalışmada HSK gelişimi açısından tenofovir ve entekavir grupları kıyaslandığında; tedavi süresince tenofovir grubunda 1 hastada (%2,2), entekavir grubunda 2 hastada (%4,4) HSK gelişimi gözlenmiş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,553$). HSK gelişimi saptanan hastaların, diğer çalışmalarla benzer olarak ileri yaşta oldukları ve tedavi öncesi HAI ve fibrozis skorlarının yüksek olduğu, karaciğer sirozu bulgularına sahip oldukları görülmüştür.

Tenofovir ve entekavir tedavileri nadiren yan etkilere yol açmaktadır. Tenofovir tedavisi sonrası en sık görülen yan etki nefrotoksik yan etkilerdir ve ortalama % 4 oranında karşılaşılmaktadır. Entekavirin en önemli yan etkisi özellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkan laktik asidozdur. Entekavir grubunda laktik asidoz yan etkisi daha çok sirotik hastalarda görülmektedir. Bunun dışında her iki tedaviyle de ortaya çıkabilecek ancak çoğu zaman iyi tolere edilen yan etkiler ise, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kusma, uyku bozuklukları gibi belirtilerdir (103, 111).

Bu çalışmada tenofovir grubunda hastaların %8,9'unda hipofosfatemi, %6,7'sinde kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Bu hastalarda ilaç değişikliğine gerek olmadan doz ayarlaması ile bulguların düzeldiği görülmüştür. Bu çalışmada entekavir grubunda laktik asidoz gelişen hasta olmamıştır. Bunun dışında gerek tenofovir gerekse entekavir tedavisi alanlarda en sık karşılaşılan yan etki halsizlik yakınması idi. Diğer çalışmalarla benzer olarak hipofosfatemi ve kreatinin yüksekliği tenofovir grubunda daha fazla görülmüştür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tenofovir tedavisi verilen hastalarda nefrotoksik yan etkilerin erken dönemde tespiti önemlidir. Bu nedenle bu hasta grubunda periyodik olarak serum kreatinin ve fosfat düzeylerinin takibi ve proteinüri açısından idrar tetkikleri yapılmalıdır.

Naiv hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında, Batirel ve arkadaşlarının yaptığı tenofovir veya entekavir tedavisi alan naiv hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ALT normalleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $5,1 \pm 3,6$ ay, entekavir grubunda $6,3 \pm 5,3$ ay olarak bulunmuş; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ALT normalleşme oranları tedavinin 3, 6, 12, 18, 24. aylarında her iki grupta benzer bulunmuştur. Yu ve arkadaşları 107 naiv hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 12 aylık tenofovir tedavisi sonrasında ALT normalleşme oranının %79,5; entekavir tedavisi alan grupta ise %90,1 olduğunu bildirmişlerdir (112). Bir meta analizde 6. ve 12. aylardaki ALT normalleşme oranları tenofovir ve entekavir gruplarında benzer bulunmuştur (113).

Bu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer olarak, naiv hastalar değerlendirildiğinde ALT normalleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $6,92 \pm 3,04$ ay, entekavir grubunda $9,75 \pm 10,06$ ay olarak bulunmuş, iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,647$). ALT yüksekliği olan naiv hastalarda tedavinin 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. aylarında ALT normalleşme oranları sırasıyla tenofovir grubunda %64,3, %78,6, %80, %87,5, %100, %80, %100, %100; entekavir grubunda %61,9, %85,7, %85, %80, %70,6, %82,4, %78,6, %78,6 bulunmuş; İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Naiv hastaların tenofovir ve entekavir tedavi yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması tenofovir grubunda $11,5 \pm 8,9$ ay, entekavir grubunda $12,9 \pm 10,8$ ay olarak bulunmuş; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (103). Tedavinin 12 ve 18. Aylarında HBV DNA saptanamayacak düzeye inme oranı tenofovir grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bir meta-analizde ise tedavinin 6. ayında HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir ve entekavir grupları için sırasıyla %51,8 ve % 40; 12. ayda ise %69,8 ve %50 bulunmuştur (113). Bir başka çalışmada Tedavinin 12. ayında HBV DNA saptanamayacak düzeye inme oranları tenofovir ve entekavir gruplarında sırasıyla %89,6 ve %83,2 bulunmuştur (112). Ha ve arkadaşları tenofovir veya entekavir tedavisi alan 557 naiv hastayı içeren retrospektif bir çalışmada tedavinin 6. ayında HBV DNA saptanamayacak düzeye inme oranlarının tenofovir grubunda %68,1; entekavir grubunda % 67; 12. ayda ise sırasıyla %79,1 ve %74,3; tedavinin 24. Ayında ise % 87 ve %87,7 olduğunu bildirmişlerdir (114). Doğan B. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 12 aylık tedavi sonrası HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir grubunda %72,3, entekavir grubunda %69 bulunmuştur (115).

Bu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer olarak gerek HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması, gerekse tedavinin dönemlerine göre HBV DNA negatifleşmesi gelişen hasta oranları açısından tenofovir ve entekavir grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavinin 54. ve 60. aylarında HBV DNA negatifleşme oranları her iki grupta da %100 bulunmuştur.

Batirel ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif naiv hastalarda HBeAg serokonversiyon oranları tenofovir grubunda %24, entekavir grubunda %39 bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. HBeAg serokonversiyon zamanı ortalamaları ise tenofovir grubunda $12,3 \pm 5,6$, entekavir grubunda $12,3 \pm 5,8$ bulunmuştur (103). Bir başka çalışmada 12 aylık tedavi sonrası

HBeAg serokonversiyon oranı tenofovir grubunda %9,8, entekavir grubunda %9 bulunmuştur (114).

Bu çalışmada tenofovir grubunda naiv, HBeAg pozitifliği olan 4 hastanın 2'sinde (%50); entekavir grubunda 11 hasta'nın 5'inde (%45,5) HBeAg serokonversiyonu görülmüş; HBeAg serokonversiyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$). Yine HBeAg serokonversiyonu gelişme zamanı ortalaması açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada HBeAg serokonversiyon oranları her iki grupta da yüksek saptanmış olup, bunun hasta sayısının azlığına ve tedavi sürelerinin uzunluğuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tedavi deneyimli hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında, tenofovir ve entekavir tedavilerinin karşılaştırıldığı az sayıda literatüre rastlanmıştır. Tenofovir ve entekavir tedavilerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde tedavinin 6. ve 12. aylarında ALT normalleşme oranları ve HBV DNA negatifleşme oranları tenofovir ve entekavir gruplarında benzer olarak bulunmuş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (113).

Bu çalışmada da, tedavi deneyimli hastalar değerlendirildiğinde, tenofovir ve entekavir grupları arasında gerek ALT normalleşme zamanı ortalaması, gerekse ALT normalleşme oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine HBV DNA negatifleşme zamanı ortalaması ve HBV DNA negatifleşme oranları da benzer olarak bulunmuştur. Tedavinin 54. ve 60. aylarında HBV DNA negatifleşme oranı her iki grupta da %100 bulunmuştur.

Bu çalışmada tenofovir grubunda 2/4 hastada (%50), entekavir grubunda 1/3 hastada (%33,3) HBeAg serokonversiyonu görülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$). Hasta sayısının azlığından dolayı HBeAg serokonversiyon oranları görece yüksek olarak bulunmuştur.

Bu çalışmadaki veriler ışığında sonuç olarak; KHB tedavisinde tenofovir ve entekavir tedavileri gerek etkinlik, gerekse güvenilirlik açısından eşdeğer görünmektedir. Yine de daha geniş katılımlı ve uzun süreli çalışmalarla bu veriler desteklenmelidir.

ÖZET

SDÜ Araştırma Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde Kronik Hepatit B Tanısıyla Tenofovir veya Entekavir Tedavisi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Kronik hepatit B tedavisinde güncel amaç, etkili HBV DNA supresyonu sağlanarak HBV DNA'nın ölçülemez düzeyde tutulması ve mümkünse HBsAg kaybı ve serokonversiyonunun sağlanmasıdır. Böylece KHB'ye bağlı siroz ve HSK gibi komplikasyonların gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri sayesinde düşük direnç oranlarına sahip olmaları nedeniyle tedavide ilk seçenek ilaçlar haline gelmişlerdir. Bu çalışmada KHB tedavisinde ilk seçenek haline gelen bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

Bu çalışmada polikliniğimizde kronik hepatit B tanısı ile izlenen, en az 1 yıldır tenofovir veya entekavir tedavisi alan hastalarda, bu tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal olarak etkinliği ve tedavi yan etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tenofovir ve entekavir grupları, tedavi esnasında yapılan tetkikler ile değerlendirilerek ALT normalleşme zamanı ve oranı, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme - negatifleşme zamanı ve oranı, HBeAg pozitifliği mevcut olan hastalarda serokonversiyon gelişme oranı, HBsAg kaybı, HSK gelişimi, klinik ve laboratuvar yan etki gelişimi açısından karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesi yaş, cinsiyet, ALT ve HBV-DNA düzeyleri, histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan 90 hastanın 45'i tenofovir, 45'i entekavir tedavisi almaktaydı. ALT normalleşme zamanı tenofovir grubunda ortalama $7,29 \pm 3,44$ ay, entekavir grubunda $12,10 \pm 13,52$ ay olarak saptandı. Tedavinin 12, 24, 36, 48 ve 60. aylarında ALT normalleşme oranları tenofovir grubunda sırasıyla %80, %81,3, %69,2, 85,2, %0; entekavir grubunda sırasıyla %80, %74,1, %83,3, %75, %83 olarak saptandı. HBV-DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inme süresi tenofovir grubunda ortalama $11,44 \pm 6,52$ ay, entekavir grubunda $14,00 \pm 12,94$ ay idi. Tedavinin 12, 24, 36, 48 ve 60. aylarında HBV-DNA'nın saptanabilir düzeyin altına inme oranı tenofovir grubunda sırasıyla %75,6, %81,8, %95,7, %100, %100; entekavir grubunda sırasıyla %60, %70, %84,4, %87, %90 olarak saptandı. HBeAg serokonversiyonu oranı, tenofovir grubunda %50, entekavir grubunda %42,9 saptandı. İki grupta da HBsAg kaybı gelişen hasta saptanmadı. Bu veriler değerlendirildiğinde, tenofovir ve entekavir grupları arasında, ALT normalleşme zamanı ve oranı, HBV DNA saptanamayacak düzeye inme/negatifleşme zamanı ve oranı, HBeAg serokonversiyonu oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup arasında klinik yan etki gelişimi açısından anlamlı fark saptanmaz iken, laboratuvar yan etki görüme sıklığı tenofovir grubunda anlamlı olarak fazla saptandı. Hastalar naiv ve tedavi deneyimli olarak iki ayrı subgruba ayrıldığında da, tenofovir ve entekavir tedavileri arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışmadaki veriler ışığında sonuç olarak; KHB tedavisinde tenofovir ve entekavir tedavileri gerek etkinlik, gerekse güvenilirlik açısından eşdeğer görünmektedir. Yine de, daha geniş katılımlı ve uzun süreli çalışmalarla bu veriler desteklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Entekavir, kronik hepatit B, tenofovir



SUMMARY

Evaluation of Chronic Hepatitis B Patients at SDU Research Hospital Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Treated With Tenofovir or Entecavir Therapy

The current goal in the treatment of chronic hepatitis B is to keep the HBV DNA at undetectable level by providing the DNA suppression; and if possible, to ensure the HbsAg loss and seroconversion. By this way, it is aimed to decrease the risk of the occurrence of the complications associated to CHB such as cirrhosis and HCC. Nowadays, the interferons and nucleos(t)ide analogs have been used for the treatment of CHB. Amongst nucleos(t)ide analogs, entecavir and tenofovir have become the first-line drugs in CHB treatment because of their low resistance rates resulting from their strong viral suppressive effects and high genetic barriers. In this study, it is aimed to compare these drugs which have become the first-line therapy in CHB treatment in terms of their efficacy and safety.

In this study, virologic, serologic and biochemical efficacy and side effects of these treatments of the patients who are diagnosed with chronic hepatitis B and at least 1 year tenofovir or entecavir-treated in our clinic, were evaluated retrospectively. Tenofovir and entecavir groups are assessed by the tests performed during treatment and compared according to ALT normalization time and rates, time to undetectable serum HBV DNA levels, rates of undetectable serum HBV DNA levels, HBeAg seroconversion and HBsAg clearance, HCC development, clinical and laboratory adverse effects development.

Amongst 90 patients who had no statistically significant difference in age, gender, ALT and HBV DNA levels and histological activity index and fibrosis before the treatment; 45 patients were receiving tenofovir and 45 patients were receiving entecavir. The mean time to ALT normalization in the tenofovir group was $7,29 \pm 3,44$ months and in the entecavir group it was $12,10 \pm 13,52$ months. Rates of ALT normalization at 12, 24, 48 and 60 months were obtained as 80%, 81,3%, 69,2%, 85,2%, 0% in tenofovir group and 80%, 74,1%, 83,3%, 75%, 83% months in entecavir group. The mean time to achieve undetectable serum HBV DNA levels was $11,44 \pm 6,52$ months in tenofovir and $14,00 \pm 12,94$ months in entecavir groups. The rates of undetectable HBV DNA levels at 12, 24, 36, 48 and 60 months were 75,6%, 81,8%, 95,7%, 100%, 100% in tenofovir group and 60%, 70%, 84,4%, 87%, 90% in entecavir group. Rates of HBeAg seroconversion was %50 and %42,9 in tenofovir and entecavir groups. None of the patients in any group had HBsAg clearance. The mean time to ALT normalization, rates of ALT normalization, the mean time to achieve undetectable serum HBV DNA levels, the rates of undetectable HBV DNA levels in the two groups did not differ significantly. While there was no significant difference in clinical side effects between the two groups the frequency of the laboratory side effects were found to be significantly higher in the tenofovir group. When naive and treatment experienced patients were divided into two subgroups, there was no statistically significant difference between tenofovir and entecavir treatments by the efficacy of treatment.

In conclusion, both of tenofovir and entecavir are seem to be equivalent in terms of efficacy and safety in CHB treatment. Nevertheless, these data should be supported by long-term studies with broader participation.

Key words: Chronic hepatitis B, entecavir, tenofovir



KAYNAKLAR

1. Wong VW-S, Sung JJ-Y. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Are we doing any good to patients? *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(2):223-6.
2. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clinics in liver disease*. 2007;11(4):761-95.
3. Kann M, Gerlich WH. *Structure and molecular virology*. Wiley Online Library; 2005.
4. Crowther RA, Kiselev NA, Böttcher B, Berriman JA, Borisova GP, Ose V, et al. Three-dimensional structure of hepatitis B virus core particles determined by electron cryomicroscopy. *Cell*. 1994;77(6):943-50.
5. Bruss V, Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(3):1059-63.
6. Glebe D, Bremer CM, editors. *The molecular virology of hepatitis B virus*. *Seminars in liver disease*; 2013.
7. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *Journal of virology*. 1977;23(2):368-76.
8. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal*. 2013;10(1):1.
9. Baqai SF, Proudfoot J, Debbie HY, Mangahas M, Gish RG. High rate of core promoter and precore mutations in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology international*. 2015;9(2):209-17.
10. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Research*. 2015;121:47-58.
11. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*. 2004;149(11):2115-29.
12. Arslan U, Tuncer İ, Findik D, Ural O. HBeAg negatif, anti-hbe pozitif kronik hepatit b olgularında prekor/kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2008;22(3):123-9.
13. Takahashi K, Aoyama K, Ohno N, Iwata K, Akahane Y, Baba K, et al. The precore/core promoter mutant (T1762A1764) of hepatitis B virus: clinical significance and an easy method for detection. *Journal of general virology*. 1995;76(12):3159-64.
14. Özacar T. Hepatit B virusu. In: Topçu WA, Doğanay M, editor. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1882-901

15. Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, Itoh K, Akahane Y, Yotsumoto S, et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *Journal of virology*. 1994;68(4):2671-6.
16. Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou J-h. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *Journal of virology*. 1996;70(9):5845-51.
17. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 2003;124(2):327-34.
18. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1756-62.
19. Chu CJ, Keefe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2003;125(2):444-51.
20. Özdemir TF, Deniz Ertem, Erol Avşar, Fatih Eren, Osman Özdoğan, Cem Kalaycı, Nuray Aslan, Ali Mithat Bozdayı, Nurdan Tözün. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Türk J Gastroenterol*. 2005;16(4):183-7.
21. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut*. 61(Suppl 1):i1-i5.
22. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 27-80.
23. Dolar ME. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. In: Dolar ME, editor. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi; 2002. p. 187-237.
24. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *J Infect Dis*. 2005;58(1):15-9.
25. Dağtekin H, Tabak F. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. In: Tabak F, Tosun S, editor. *Viral hepatit 2013*. 1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 247-53.
26. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *Jama*. 1990;263(9):1218-22.
27. Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. *New England journal of medicine*. 1992;327(6):419-21.
28. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for Acute Viral Hepatitis United States, . *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006.
29. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health-care workers. *Infectious Disease and Therapy Series*. 1993;7:295-.

30. Wood AJJ, Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *New England journal of medicine*. 1995;332(7):444-51.
31. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-7.
32. Keeffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2006;117:227.
33. Kurtaran B. Hepatit Virüslerinin Bulaşma Yolları. In: Tabak F, Tosun S, editor. *Viral hepatit 2013*. 1. baskı ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul Tıp Kitabevi; 2013.
34. Magnus LO, Espmark A. A New Antigen Complex Co-Occuring With Australia Antigen. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section B Microbiology and Immunology*. 1972;80(2):335-7.
35. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(2):97-106.
36. Çelik İ. Kronik Hepatit B ve Delta Hepatitinin Doğal Seyri. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, editor. *Kronik Viral Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p. 25-34.
37. Block TM, Guo H, Guo J-T. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clinics in liver disease*. 2007;11(4):685-706.
38. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 1999;284(5415):825-9.
39. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature medicine*. 1996;2(10):1104-8.
40. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):581-92.
41. Taşyaran M. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Klinik. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editor. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. p. 118-22.
42. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of infectious diseases*. 1985;151(4):599-603.
43. Aye TT, Uchida T, Becker SO, Hirashima M, Shikata T, Komine F, et al. Variations of hepatitis B virus precore/core gene sequence in acute and fulminant hepatitis B. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(6):1281-7.

44. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *Journal of hepatology*. 2006;44:S71-S6.
45. Chu C-M, Yeh C-T, Liaw Y-F. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(7):2084-6.
46. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43(S1).
47. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ, editors. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo clinic proceedings*; 2007. Elsevier.
48. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. 2008;48(2):335-52.
49. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2011;8(5):275-84.
50. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, editors. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Seminars in liver disease*; 2006.
51. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre core mutant chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2001;8(5):311-21.
52. Horvat RT, Tegtmeier GE, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, et al. Hepatitis B and D viruses. *Manual of clinical microbiology: Volume 2*. 2006(Ed. 9):1641-59.
53. Bowden S. Laboratory diagnosis of hepatitis B infection. *Human virus guides*. 2002;1:145-59.
54. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Clinics in liver disease*. 2004;8(2):267-81.
55. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment. *J hepatol*. 2006;44:71-6.
56. Akhan S. Kronik Hepatit B'de Tanı. In: İftihar Köksal, Leblebicioğlu H, editor. *Kronik Viral Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p. 86-96.
57. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
58. Soyuer I. Kronik Viral Hepatitlerin Patolojisi. In: F Tabak, Balık İ, editor. *Viral Hepatit 2009*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2009. p. 281-91.
59. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.

60. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(6):491-7.
61. Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit B Tedavi Rehberlerinin Gözden Geçirilmesi. In: Tabak F, Tosun S, editor. *Viral Hepatit 2013*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul Tıp Kitabevi; 2013.
62. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50(3):661-2.
63. Köksal İ. Kronik Hepatit B'de Genel Tedavi Yaklaşımı. In: F Tabak Tosun S, editor. *Viral Hepatit 2013*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 257-64.
64. N Yenice. Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1).
65. Cooksley WG, editor. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Seminars in liver disease*; 2003.
66. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2005;352(26):2682-95.
67. Yamazhan T. Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Durum. *ANKEM Derg*. 2011(25):234-7.
68. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(8):936-62.
69. Tseng PL, Lu SN, Tung HD, Wang JH, Changchien CS, Lee CM. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *Journal of viral hepatitis*. 2005;12(4):386-92.
70. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology*. 2007;46(4):1049-56.
71. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos (t) ide analogues. *Hepatology international*. 2008;2(2):163-78.
72. Lok ASF, Lai C-L, Leung N, Yao G-B, Cui Z-Y, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714-22.
73. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigene positive chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2003;348(9):808-16.

74. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney international*. 2004;66(3):1153-8.
75. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology*. 2005;42(6):1414-9.
76. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2006;354(10):1001-10.
77. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2006;354(10):1011-20.
78. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2039-49.
79. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1437-44.
80. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(3):902-11.
81. Lange CM, Bojunga Jr, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009;50(6):2001-6.
82. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England journal of medicine*. 2008;359(23):2442-55.
83. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. *Klinik Derg*. 2014;27(Suppl 1):2-18.
84. Kittrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2014;59(2):434-42.
85. Block TM, Gish R, Guo H, Mehta A, Cuconati A, London WT, et al. Chronic hepatitis B: what should be the goal for new therapies? *Antiviral Research*. 2013;98(1):27-34.
86. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck Jr, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut*. 2015;gutjnl-2014-308943.

87. Lai C-L, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, et al. Phase IIb multicentred randomised trial of besifovir (LB80380) versus entecavir in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gut*. 2014;996-1004.
88. Yuen M-F, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, et al. Two-year treatment outcome of chronic hepatitis B infection treated with besifovir vs. entecavir: results from a multicentre study. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):526-32.
89. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):533-40.
90. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antiviral therapy*. 2013;19(7):687-92.
91. Lin CL, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver International*. 2016;36(S1):85-92.
92. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*. 2005;54(16):1-32.
93. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health economics*. 2001;10(8):751-74.
94. Chang M-H, Chen C-J, Lai M-S, Hsu H-M, Wu T-C, Kong M-S, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England journal of medicine*. 1997;336(26):1855-9.
95. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66.
96. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *Journal of infectious diseases*. 2009;200(9):1390-6.
97. Tosun S. Hepatit B Aşılması. Dünyadaki ve Ülkemizdeki Durum. In: F Tabak F, Balık İ, editor. *Viral Hepatit*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2009. p. 309-51.
98. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e98865.
99. Shi H, Huang M, Lin G, Li X, Wu Y, Jie Y, et al. Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients with High HBV DNA. *BioMed research international*. 2016;2016.
100. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(18):2467-73.

101. Gao L, Trinh HN, Li J, Nguyen MH. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(6):629-37.
102. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, Fontana RJ, Marrero JA, Licari T, et al. Virological breakthrough and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos (t) ide analogues in clinical practice. *Hepatology*. 2011;53(6):1854-63.
103. Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;28:153-9.
104. Kamezaki H, Kanda T, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Maruyama H, et al. Emergence of entecavir-resistant mutations in nucleos (t) ide-naïve Japanese patients infected with hepatitis B virus: virological breakthrough is also dependent on adherence to medication. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(9):1111-7.
105. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1):95. e1-. e7.
106. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AE, Koçkar MC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(1):88-94.
107. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Digestive diseases and sciences*. 2014;60(5):1457-64.
108. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen Jr, Buggisch P, et al. Long -term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus -monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2009;51(1):73-80.
109. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long - term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98-107.
110. Köklü S TY, C KM. Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(1):88-94.
111. Öncül O. Yan etki yönetimi. In: Tabak F TS, editor. *Viral hepatit 2013*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 487-89.

112. Yu HM, Kwon SY, Kim J, Chung HA, Kwon SW, Jeong TG, et al. Virologic response and safety of tenofovir versus entecavir in treatment-naïve chronic Hepatitis B patients. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2015;21(3):146.
113. Zuo S-R, Zuo X-C, Wang CJ, Ma YT, Zhang HY, Li ZJ, et al. A meta - analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(3):288-97.
114. Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(2):169-74.
115. Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos (t) ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol*. 2011;23(3):247-52.