

T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B NEDENİYLE UZUN SÜRELİ
TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT VE ENTEKAVİR
KULLANAN HASTALARIN RENAL TOKSİSİTE VE
KEMİK MİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem TAŞTAN

KAYSERİ – 2020



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B NEDENİYLE UZUN SÜRELİ
TENOFVİR DİSOPROKSİL FUMARAT VE ENTEKAVİR
KULLANAN HASTALARIN RENAL TOKSİSİTE VE
KEMİK MİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Dr. Sinem TAŞTAN

KAYSERİ – 2020

TEŞEKKÜR

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

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

Benimle tecrübelerini paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Emine ALP MEŐE, Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY, Prof. Dr. Ayőegül ULU KILIÇ, Dr.Öğr. Üyesi Gamze KALIN ÜNÜVAR ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE'ye,

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

Destekleri için sevgili eşime ve varlığıyla beni mutlu eden biricik kızıma,

Hayattaki maddi ve manevi en büyük destekçilerim olan anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinem TAŞTAN
Eylül 2020, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Virüsün Yapısı	4
2.2. Genomun Yapısı	4
2.3. Virüsün Replikasyonu	5
2.4. Genotipler ve Mutant Virüsler	6
2.5. Epidemiyoloji.....	7
2.6. Patogenez	9
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	9
2.8. Tanı	13
2.9. Tedavi.....	16
2.9.1. İnterferon (IFN):.....	18
2.9.2. Nükleoz(t)id Analogları (NA):.....	19
2.10. Tedavi Sonlanımı:	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıtın Değerlendirilmesi:	25
3.2. Böbrek Üzerine Yan Etkinin Değerlendirilmesi:	26
3.3. Kemik Üzerine Yan Etkinin Değerlendirilmesi:.....	26
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik özellikler	29
4.2. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
4.3. ALT'nin Zamana Bağlı Değişimi	35
4.4. Biyokimyasal Yanıt.....	36

4.5. HBV DNA'nın Zamana Bağlı Değişimi	38
4.6. Virolojik Yanıt	40
4.7. Serolojik Yanıt	42
4.8. Renal Belirteçlerdeki Değişiklikler	42
4.9. Kemik Mineralizasyonu Üzerine Yan Etki	50
5. TARTIŞMA	55
5.1. Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıt.....	56
5.2. Renal Belirteçlerdeki Değişiklikler	61
5.3. Kemik Mineral Dansitesi İle İlgili Yan Etki	68
6. KAYNAKLAR	74
ONAY	89

KISALTMALAR

ADV	: Adefovir
AHB	: Akut Hepatit B
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti HBc IgG	: Hepatit B kor Antijenine karşı IgG antikoru
Anti HBc IgM	: Hepatit B kor antijenine karşı IgM antikoru
Anti HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
BUN	: Kan Üre Azotu
cccDNA	: Covalently Closed Circular (Kovalent Kapalı Sirküler) DNA
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
EİA	: Enzim immunoassay
ETV	: Entekavir
HBcAg	: Hepatit B c antijeni
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCK	: Hepatosellüler kanser
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
KHB	: Kronik Viral Hepatit B
KHC	: Kronik Viral Hepatit C
KHD	: Kronik Viral Hepatit D
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
LAM	: Lamivudin
LdT	: Telbivudin

NA	: Nükleoz(t)id Analogları
ORF	: Opening Reading Frame (Açık Okuma Çerçeveleri)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pgRNA	: Prejenom Ribonükleik Asit
rcDNA	: Gevşek Sirküler DNA
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliğ
TAF	: Tenofovir Alafenamid Fumarat
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	HBV enfeksiyonunda serolojik tanı	16
Tablo 2.	KHB’de NA tedavisi alanlarda virolojik yanıt tanımları	26
Tablo 3.	Dünya Sağlık Örgütü’nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı:.....	27
Tablo 4.	Sekonder osteoporoz yapan ilaçlar.....	27
Tablo 5.	Hasta gruplarının demografik özellikleri	31
Tablo 6.	Hasta gruplarının laboratuvar parametreleri	34
Tablo 7.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT’nin zamana bağlı değişimi	36
Tablo 8.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT normalizasyonunun zamana bağlı değişimi (Biyokimyasal yanıt)	37
Tablo 9.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında HBV DNA’nın zamana bağlı değişimi	39
Tablo 10.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında başlangıç HBeAg durumlarına göre virolojik yanıt oranları.....	41
Tablo 11.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında son takibe göre serolojik yanıtların değerlendirilmesi.....	42
Tablo 12.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında zamana bağlı renal belirteçlerdeki değişiklikler.....	47
Tablo 13.	TDF ve ETV alan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunun en son takip değerlerinin renal belirteçler açısından karşılaştırılması	49
Tablo 14.	TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının osteopeni ve osteoporoz varlığı açısından karşılaştırılması	51
Tablo 15.	TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının ortalama T ve Z skorlarının karşılaştırılması..	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** A. HBV DNA genomu, B. HBV OFR'lerini şematik gösterimi, C. Matür HBV virionu (Dane partikülü)..... 6
- Şekil 2.** HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı ve dünya çapında kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı..... 8
- Şekil 3.** KHB'nin doğal seyri..... 11
- Şekil 4.** HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı 17
- Şekil 5.** Çalışmaya dahil edilen hastaların şematik görünümü 24

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT'nin zamana bağlı değişimini gösteren grafik	36
Grafik 2.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında biyokimyasal yanıt yüzdesi	38
Grafik 3.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında HBV DNA'nın zamana bağlı değişimi	39
Grafik 4.	TDF ve ETV alan hasta gruplarında başlangıç HBeAg durumlarına göre virolojik yanıt yüzdeleri	41
Grafik 5.1.	TDF ve ETV alan gruplarda BUN değerlerinin zamana bağlı değişimi..	43
Grafik 5.2.	TDF ve ETV alan gruplarda eGFR değerlerinin zamana bağlı değişimi.	44
Grafik 5.3.	TDF ve ETV alan gruplarda kreatinin değerlerinin zamana bağlı değişimi	44
Grafik 5.4.	TDF ve ETV alan gruplarda fosfor değerlerinin zamana bağlı değişimi.	45
Grafik 5.5.	TDF ve ETV alan gruplarda spot idrarda proteinüri değerlerinin zamana bağlı değişimi	46
Grafik 5.6.	TDF ve ETV alan gruplarda spot idrarda albüminüri değerlerinin zamana bağlı değişimi	47
Grafik 6.	TDF ve ETV alan hasta grupları ile hepatit B taşıyıcı kontrol grubunun son takip değerlerinin renal belirteçler açısından karşılaştırılması	50
Grafik 7.1.	DEXA bel T skorlarının karşılaştırılması	53
Grafik 7.2.	DEXA femur total (kalça) T skorlarının karşılaştırılması	54
Grafik 7.3.	DEXA femur boyun T skorlarının karşılaştırılması	54

**KRONİK HEPATİT B NEDENİYLE UZUN SÜRELİ TENOFOVİR
DİSOPROKSİL FUMARAT VE ENTEKAVİR KULLANAN HASTALARIN
RENAL TOKSİSİTE VE KEMİK MİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Dünya çapında, yaklaşık 400 milyon insan, hepatit B virüsü (HBV) ile enfektidir. Tedavi edilmeyen KHB enfeksiyonu %15 - 40 oranında siroza ilerler. Entekavir (ETV) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) yüksek antiviral potansiyele ve yüksek genetik bariyere sahiptir. Uzun süre TDF alan hastalarda antiviral direnç belirtisi göstermemesine rağmen proksimal tubulopatiye, hipofosfatemiye, asidoza ve kemik mineralizasyonunda azalmaya yol açabilir. Bu çalışmada en az 2 yıl boyunca TDF veya ETV ile tedavi edilen KHB hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki ve kemik mineral dansitesindeki değişiklikleri analiz etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2016 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında KHB tanısıyla başvuran hastalar tarandı. Çalışma retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edildi. İki hasta ve iki kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmanın kriterlerine uygun TDF kullanan 60 hasta, ETV kullanan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. 22 kişilik kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve HBV ile hiç karşılaşmamış 40 kişilik iki kontrol grup oluşturuldu. Hastaların başlangıçtaki değerleri ile belirli aralıklarla (3, 6, 12, 24, 36 ve 48. ay ve son poliklinik başvurusu) HBV DNA seviyeleri, serolojik belirteçleri, karaciğer fonksiyon testleri, BUN, kreatinin, eGFR (CKD-EPI), serum fosfor, spot idrarda proteinüri ve mikroalbüminüri değerleri kaydedildi. Bu iki antiviral ilaç etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırıldı. TDF kullanan 48 ve ETV kullanan 25 hastanın ve kontrol grubundan toplam 48 hastanın Dual enerji X-ışını absorptiometrisi (DEXA) vardı. Gruplar renal yan etki ve DEXA T skorları baz alınarak osteoponi ve osteoporoz gelişmesi açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: TDF kullanan hastalarda, ETV kullanan hastalarla karşılaştırıldığında BUN değerlerinde tedavilerinin 48. ayında anlamlı bir artış saptandı ($p=0,04$). TDF kullanan hastalarda, 12. ayda mikroalbüminüri değerlerinde, ETV kullanan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış vardı ($p=0,04$). TDF kullanan hastalar, kronik

hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubu ile karşılaştırıldığında, TDF alan grupta spot idrarda proteinüri değerlerinde anlamlı artış vardı ($p=0,037$). TDF ve ETV alan hasta grupları taşıyıcı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, antiviral kullanan grupta osteopeni görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,003 ve 0,042). Son olarak femur total (kalça) T skorları TDF kullanan grupta, hepatit B taşıyıcı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0,044$).

Sonuç: TDF ve ETV'in yüksek potens ve genetik bariyer nedeniyle KHB' de kullanımı etkindir. Hastanemizde takip edilen sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu retrospektif kohort çalışması, TDF ile tedavi edilen KHB hastalarında renal yan etkilerin ve kemik mineral dansitesinde azalmanın görüldüğünü desteklemekteydi. KHB tedavisi uzun süreli bir tedavi olması nedeniyle hastalar, proteinüri ve mikroalbüminüri dahil böbrek fonksiyon testleri ve osteoporoz/osteopeni açısından periyodik olarak takip edilmeli ve gereken hastalara ilaç değişikliği ile D vitamini replasmanı yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir, Entekavir, Renal Yan Etki, Kemik Mineral Dansitesi, Osteopeni, Osteoporoz

**COMPARISON OF THE EFFECTS ON RENAL TOXICITY AND BONE
MINERALIZATION OF PATIENTS WHO USED TENOFOVIR DISOPROXYL
FUMARATE AND ENTECAVIR FOR A LONG TIME DUE TO CHRONIC
HEPATITIS B**

ABSTRACT

Introduction and Aim: Worldwide, about 400 million people are infected with the hepatitis B virus (HBV). Untreated CHB infection progresses to cirrhosis in 15% to 40%. Entecavir (ETV) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) have high antiviral potential and high genetic barrier. Although it does not show signs of antiviral resistance in patients receiving TDF for a long time, it may cause proximal tubulopathy, hypophosphatemia, acidosis and decreased bone mineralization. In this study, we aimed to analyze changes in kidney function and bone mineral density in CHB patients treated with TDF or ETV for at least 2 years.

Patients and Methods: Patients who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic between January 1, 2016 and January 1, 2020 with the diagnosis of CHB were screened. The study was designed as a retrospective cohort study. Two patient and two control groups were formed. 60 patients using TDF and 28 patients using ETV were included in the study. There were two control groups: 22 patients who were hepatitis B carriers and 40 patients who had never been exposed to HBV. HBV DNA levels, serologic markers, liver function tests, BUN, creatinine, eGFR (CKD-EPI), serum phosphorus, proteinuria and microalbuminuria values in spot urine were recorded. These two antiviral drugs were compared in terms of efficacy and side effects. 48 patients using TDF and 25 patients using ETV and a total of 48 patients in the control group had Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Groups were compared in terms of renal side effects and development of osteopenia and osteoporosis based on DEXA T scores.

Results: In patients using TDF, a significant increase in BUN values was found in the 48th month of their treatment compared with patients using ETV ($p = 0.04$). There was a significant increase in microalbuminuria values in patients using TDF at 12 months compared to patients using ETV ($p = 0.04$). There was a significant increase in

proteinuria values in the spot urine in the TDF group in patients using TDF compared to the hepatitis B carrier control group ($p = 0.037$). When the patient groups receiving TDF and ETV were compared with the non-carrier control group, the rate of osteopenia was significantly higher in the antiviral group (p values 0.003 and 0.042, respectively). Finally, femur total (hip) T scores were found to be significantly lower in the group using TDF compared to the hepatitis B carrier control group ($p = 0.044$).

Conclusion: The use of TDF and ETV in KHB is effective due to their high potency and genetic barrier. This retrospective cohort study we conducted with a limited number of patients followed up in our hospital supported that renal side effects and decreased bone mineral density were observed in CHB patients treated with TDF. Since CHB treatment is a long-term treatment, patients should be followed up periodically in terms of kidney function tests including proteinuria and microalbuminuria and osteoporosis / osteopenia, and if necessary, drug changes and vitamin D replacement should be performed.

Key words: Chronic Hepatitis B, Tenofovir, Entecavir, Renal Adverse Effects, Bone Mineral Density, Osteopenia, Osteoporosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya çapında, yaklaşık 400 milyon insan, çoğunluğu Afrika ve Asya'da olmak üzere hepatit B virüsü (HBV) ile enfektedir (2, 3). Her yıl akut ve kronik hepatit B sebebiyle 600.000 insan hayatını kaybetmektedir (4). Sosyoekonomik statüdeki gelişmeler, aşılama programları ve etkili antiviral tedaviler nedeniyle endemik bazı ülkelerde görülme sıklığı azalmaktadır (5).

Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu asemptomatik veya semptomatik olabilir. AHB enfeksiyonu geçiren yetişkinlerin çoğu iyileşir, ancak % 5-10'unda viral klirens sağlanamaz ve kronik olarak enfekte olur. AHB tanısı, özellikle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve akut hepatit belirtileri, semptomları veya laboratuvar özellikleri olan bir hastada serumda anti-HBc IgM bulunmasıyla konur (6). Serolojik testlerde anti-HBc IgM pozitifliği olmaksızın HBsAg pozitifliğinin olması ve bunun en az 6 ay boyunca devam etmesi kronik hepatit B (KHB)'nin varlığına işaret eder (7, 8).

Tedavi edilmeyen KHB enfeksiyonu olan bireyler %15 - 40 oranında siroza ilerler, bu da karaciğer yetmezliğine ve karaciğer kanserine yol açabilir (9). Yaş, aile öyküsü ve alkol kullanımına ek olarak, HBV'nin precore / cor promoter bölgelerinin mutasyona uğraması, HBV genotip C ile enfekte olmak ve yüksek serum HBV DNA seviyelerini içeren HBV'nin kendisi ile ilişkili birçok faktör, kronik karaciğer hastalıklarına gidişatta önemli rol oynar (10).

Birçok çalışma viral yük ile siroz ve hepatosellüler karsinom (HCK) gelişme riski arasındaki ilişkiyi göstermiştir (11). HBV'nin ortadan kaldırılması mümkün

olmadığından, KHB tedavisi HBV replikasyonunun sürekli baskılanmasını sağlayarak hastalığın ilerlemesini ve ölümü önlemeyi amaçlamaktadır (1, 12).

Etkili antiviral tedavi, karaciğer fibrozu, dekompanse sirozu ve hepatoselüler karsinom insidansını önleyebilir (13). Bugüne kadar, lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (LdT) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) gibi oral antiviral ilaçlar başlangıçta yaygın olarak kullanılmaktadır (12, 14). Çeşitli uluslararası rehberlere göre, ETV ve TDF daha yüksek antiviral potansiyele ve daha yüksek genetik bariyere sahiptir. Sonuç olarak, her ikisi de Hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif, KHB enfeksiyonu olan erişkinlerde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (2, 15). ETV ve TDF, bir kohort çalışmasında 5 yıllık takip sırasında sırasıyla %93 ve %100'e varan yüksek virolojik yanıt ve %1.2 ve %0'luk bir genotipik direnç göstermiştir (16, 17).

KHB viral enfeksiyonlarının böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Nadiren, KHB viral enfeksiyonları immün komplekslerin birikmesine neden olarak sekonder glomerülopatilere yol açabilir (18). KHB hastalarında böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili birçok faktör vardır (19). Yaşlılık, diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, hipertansiyon (HT), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) veya hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu, nefrotoksik ilaçlar, son dönem karaciğer hastalığı ve solid organ nakli gibi çeşitli faktörler böbrek fonksiyonlarında azalmaya sebep olur (19).

Nükleoz(t)id analogları (NA) vücuttan böbrekler yoluyla atılır ve böbrek tübüllerindeki taşıyıcılarda, apoptozis ve mitokondriyal toksisiteye bağlı mekanizmalarla böbrek yetmezliği riskine sebep olduğu bilinmektedir (20, 21).

NA ile ilişkili nefrotoksisite doza bağlıdır; bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi < 50 mL / dak) kullanıldığında antiviral ajanların dozu ayarlanır (1). İki ila 9 yıl boyunca ADV veya TDF ile tedavi edilen hastaların %15'inde renal tübüler disfonksiyon gelişir ve bu durum antiviral ajan değiştirildiğinde kısmen geri dönüşümlüdür (22). Bununla birlikte, TDF kullanımı ile ilişkili Fanconi sendromu ve nefrotik sendrom olgu bildirimleri vardır (23).

Klinik çalışmalarda, bu ilaçlar için nispeten iyi bir böbrek güvenlik profili rapor edilmiştir; ancak, bazı makalelerde TDF kullanımından sonra tübüler hasardan böbrek yetmezliğine ilerleyişe dikkat çekilmiştir (24, 25).

Uzun süre TDF alan hastalar antiviral direnç belirtisi göstermemesine rağmen, KHB enfeksiyonu olan hastalarda önemli kemik kaybı meydana gelebilir (26). TDF ilişkili proksimal tubulopati böbreklerden fosfat atılımına, hipofosfatemiye, asidoza ve kemik mineralizasyonunda azalmaya yol açabilir. Proksimal tubulopatinin yokluğunda bile, TDF kullanımı KMD'de daha fazla düşüş ile ilişkilidir (27). Bir alışmada, TDF alan hastalarda kırık görülme sıklığı, TDF kullanmamış hastalara göre iki kat daha fazla tespit edilmiş (8.1 - 4.7 / 1000 kişi yıl) ve daha uzun tedavi süresi daha yüksek kırık oranları ile ilişkili bulunmuştur (28).

Bu çalışmada en az 2 yıl boyunca TDF veya ETV ile tedavi edilen siroz ve HCK gelişmemiş KHB hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki ve kemik mineral dansitesindeki değişiklikleri analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

HBV, akut ve kronik hepatite neden olabilen, zarflı, hepatotropik, sitopatik olmayan bir DNA virüsüdür (29). Hepatit B'nin etiyolojik ajan olarak keşfi, güvenli ve etkili aşıların geliştirilmesi, 20. yüzyılın dikkate değer bilimsel başarılarından birini oluşturmaktadır (30). Halen hepatit B virüsüne (HBV) karşı güvenli bir aşı olmasına rağmen, özellikle Asya, Afrika ve Güney Amerika'da ciddi bir halk sağlığı sorunu olup ölümlerle sonuçlanabilmektedir (29, 31).

2.1. Virüsün Yapısı

HBV, Hepadnaviridea ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahip, 42 nm çapında, yuvarlak ve zarflı küçük bir DNA virüsüdür (32). Hepatositlere tropizmi nedeniyle karaciğerde replike olur ve hepatit tablosunu oluşturur. Virüs lipid yapıdaki zarfını konak hücreden kazanmış olup üzerinde büyük, orta ve küçük olmak üzere üç formda virüs yüzey antijeni bulunmaktadır. Virüsün kapsidi 27 nm çapında olup çekirdek antijeni (HBcAG), viral genom ve polimeraz enzimini içerir. Dane partikülü olarak adlandırılan 42-47 nm çapındaki yuvarlak partiküller, tam bir virion olup enfeksiyözdür (33).

2.2. Genomun Yapısı

HBV'nin genomu genotiplere göre farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 3200 bp uzunluğundadır. Kısmen çift sarmallı olup halka biçimindedir. Pozitif polariteli iplikçik negatif olandan daha kısadır. Viral genom olgun virion içinde bulunan gevşek sirküler

DNA (rcDNA) formu dışında replikasyon sırasında cccDNA ve polimeraz enzimi ile beraber bulunan pgRNA formu halinde bulunur (34).

HBV proteinleri sentezlerken kayan çerçeveler esasına göre aynı genomik dizileri farklı açık okuma çerçeveleri (Opening Reading Frame= ORF) olarak kullanır. Nükleotid dizilerinin yarısı birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Böylece birbiri ile ilişkili birden fazla protein sentezlenir (35). Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

S geni: yüzey proteinlerini,

C geni: çekirdek proteini (HBcAg) ve enfektivite proteinlerini (HBeAg),

P geni: DNA Polimeraz, reverse transkriptaz ve viral polimeraz enzimini

X geni: X proteinini kodlar.

2.3. Virüsün Replikasyonu

HBV' nin replikasyon kapasitesi yüksektir. Günde 10^{11} - 10^{13} virüs salınır (36). Virüsün plazma yarılanma ömrü 4 saat olup hepatositteki replikasyonu 17 saat-1,5 gün sürer (37).

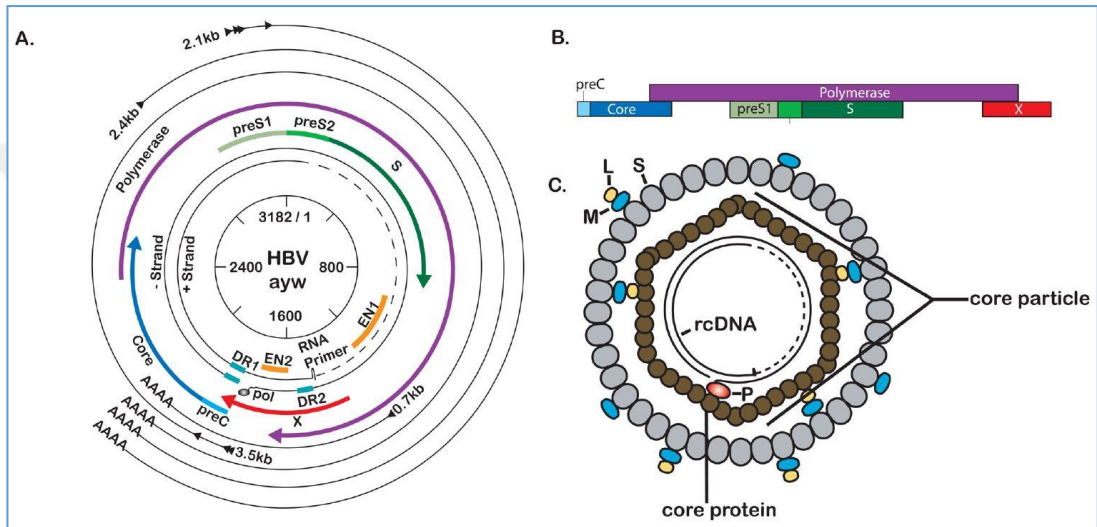
HBV replikasyonu hepatosite tutunma ile başlar ve serbest virüs salınımına kadar çeşitli aşamalar gösterir. Genom replikasyonu; pregenom olarak adlandırılan RNA (pgRNA) aracısından revers transkripsiyonla rcDNA sentezlenmesi ile olur.

Viral tutunma ve hücre içine giriş için hepatosit reseptörü ile virüsün preS proteini etkileşir (38). Bunu takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer ve çekirdeğe taşınır. Viral polimeraz enzimi daha kısa olan pozitif ipçiği tamamlar ve negatif ipçikle birbirine bağlanarak halkasal DNA (covalently closed circular DNA = cccDNA) yapısı oluşur (34).

Çekirdekte cccDNA'nın negatif ipçiğinden hücresel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak mRNA'lar sentezlenir. Sentezi yöneten dört promotor bölge vardır. Core promotor bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve en büyük RNA olan pgRNA'yı sentezler. pgRNA hem revers transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır hem

de HBcAg, HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezler (34, 39, 40). Subgenomik mRNA'lar tarafından HBsAg sentezlenir. Büyük, orta ve küçük olmak üzere üç yüzey proteini vardır (41).

Viral kapsit endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Her üç yüzey proteinini de içeren zarflı virüsler glikozillenir ve olgun viriyonlar olarak hücre yüzeyine taşınarak salınır (42).



Şekil 1. A. HBV DNA genomu, B. HBV OFR'lerini şematik gösterimi, C. Matür HBV virionu (Dane partikülü) (140)

2.4.Genotipler ve Mutant Virüsler

Virüsün A'dan H'ye kadar adlandırılmış sekiz genotipi vardır (48). Ayrıca, iki yeni genotip, I ve J de tanımlanmıştır (28).

HBV genotiplerine ait 30'dan fazla ilgili subgenotip saptanmıştır. A, D ve F genotipleri çeşitli subgenotiplere ayrılır; ancak E, G ve H genotipleri için hiçbir subgenotip tanımlanmamıştır (44).

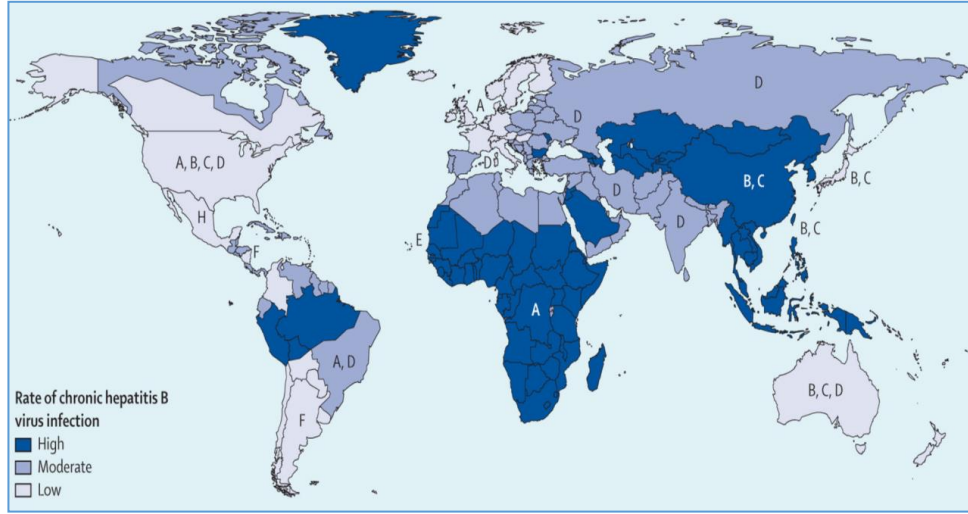
Virüsün coğrafi dağılımı için genotip ve subgenotipler iyi bir göstergedir. Genotip A; kuzeybatı Avrupa ve ABD'de yaygın olmakla birlikte tüm dünyada görülür. Genotip D; Akdeniz bölgesi, batı Asya ve Afrika'da, genotip B ve C doğu Asya'da saptanmıştır (42).

Kronik, uzun süreli bir enfeksiyon olan HBV enfeksiyonunda viral replikasyon hızının ve revers transkriptaz hata oranının yüksek olması, popülasyon içinde mutant kökenlerin zamanla birikmesine neden olur (35). Precore geni mutasyonu aktif viremi olmasına rağmen HBeAg replikasyonunu ortadan kaldırır. Core promoter genindeki mutasyonlar artmış HBV replikasyonu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi ilerleyici karaciğer hastalıklarının görülme sıklığı ile ilişkilidir. Polimeraz genleri üzerindeki mutasyonlar genellikle antiviral tedavi ile indüklenir (45). P geni multifonksiyonel bir protein olan polimeraz proteinini kodlar. Enzimin nükleotid bağlayan katalitik bölgesi C katlantısında yer alan tirozin (Y), metiyonin (M), aspartat (D), aspartat (D) aminoasitlerinden oluşan bölümdür (YMDD motifi). Lamivudin kullanımı bu bölgedeki metiyoninin izölosin veya valine değişmesine neden olarak virüs replikasyonunu azaltır. YMDD motifinde değişikliğe neden olan mutasyonlar lamivudine direnç gelişmesine neden olur (46).

2.5. Epidemiyoloji

Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde büyük ölçüde değişir. Dünyada kronik HBV enfeksiyonu prevalansı yüksek, orta ve düşük endemisite olarak sınıflandırılabilir.

Hepatit B, nüfusun en az % 8'inin HBV kronik taşıyıcısı olduğu Güney Doğu Asya, Çin, Sahra altı Afrika ve Amazon Havzası gibi büyük nüfusa sahip gelişmekte olan bölgelerde oldukça endemiktir (49). HCK, KHB enfeksiyonunun potansiyel bir sekeli olduğundan, yüksek endemik ülkeler, daha düşük endemisiteye sahip ülkelere göre belirgin şekilde daha yüksek karaciğer kanseri oranlarına sahiptir ve HCK önemli bir ölüm nedenidir. Orta endemisitede olan ülkelerde HBV seroprevalansı %2-7 arasında olup perinatal, horizontal, sağlık bakımı ile ilişkili, cinsel ve diğer bulaşma yolları ön plandadır. Endemisitesi düşük olan ülkelere seroprevalans %2'nin altında olup, yeni enfeksiyonların çoğu genç yetişkinler arasında ortaya çıkar ve çoğunlukla cinsel yolla veya damar içi uyuşturucu kullanımı yoluyla edinilir (50). Bir sistematik derlemede 1999-2009 yılları arasındaki çalışmalara göre, Türkiye için prevalans %4.57 olarak bildirilmiş olup, ülkemiz orta endemisite ülkeleri arasında yer almaktadır (51).



Şekil 2. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı ve dünya çapında kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı (139)

HBV, temel olarak virüs içeren vücut sıvılarına perkütan veya mukozal yolla maruziyet sonucu bulaşır. En kritik enfeksiyon kaynağı kandır (52). Kan transfüzyonlarından önce donörlerin HBsAg için serolojik taranmasının başlatılması, nakil yoluyla HBV bulaşma riskini önemli ölçüde azaltmıştır (53). Perkütan yolla bulaş genellikle damar içi ilaç kullanıcıları arasında gerçekleşir (54). Nozokomiyal bulaş genellikle hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline kontamine aletler veya enjektörün kazara batması yoluyla gerçekleşir. Sağlık çalışanlarını aşılama çalışmaları ve immün olmayan kişiler için maruziyet sonrası profilaksi ile HBV enfeksiyonlarının sayısı önemli ölçüde azalmıştır.

HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı, doğumda hepatit B immünglobulin ve hepatit B aşısı almayan bebeklerde % 90'a kadar yükselir. Anneden çocuğa bulaşma intrauterin, doğum sırasında veya doğumdan sonra ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, çoğu bulaş doğum sırasında olur (55).

Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli sonrası HBV enfeksiyonunun bulaştığı bildirilmiştir. Solid organ nakli alıcıları arasında, nakil sonrası HBV enfeksiyonu riski öncelikle seronegatif karaciğer alıcıları arasında görülür. Organ nakli hastaları arasında, donörün izole anti-HBc pozitif olması durumunda da bulaşma bildirilmiştir (56, 57). Ek olarak, bulaş diş fırçaları, tıraş bıçağı ve oyuncaklar gibi kanla kontamine olmuş ev eşyalarıyla gerçekleşebilir, çünkü HBV uzun bir süre insan vücudunun dışında hayatta kalabilir (58).

2.6. Patogenez

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok, konak immün yanıtının rolü vardır. Viral yayılımı belirleyen değişkenlerle immün sistem değişkenleri arasındaki denge, hastalığın sonucunu belirlemektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. Akut ve kronik enfeksiyonlarda antikor yanıtları görülmekte olup, HBsAg, HBeAg ve HBcAg'ye karşı oluşur. Bunlardan anti-HBs antikorları virüsü nötralize eder (59).

Spontan ya da interferonun indüklediği HBeAg serokonversiyonu gibi İmmunklirens ile ilişkili olaylara genellikle yüksek serum ALT düzeyi ile giden karaciğer hastalığının alevlenmesi eşlik eder (60). Fulminan hepatit B'nin enfekte hepatositlerin immün aracılı lizisine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu, fulminan hepatit B'li birçok hastanın neden başvuru sırasında HBV replikasyonu kanıtı olmadığını açıklamaktadır.

HBV genellikle sitopatik bir virüs değildir. Örneğin, kronik hepatit B'nin çoğunda, viral yük ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Direk sitopatik karaciğer hasarı, karaciğer naklini takiben tekrarlayan hepatit B geçiren hastalarda olduğu gibi sıra dışı bir karaciğer hastalığı olan fibrozan kolestatik hepatitte meydana gelebilir (61).

KHB enfeksiyonuna ilerleyen hastalarda HBV epitoplarına karşı zayıf ve sınırlı bağışıklık yanıtı vardır. Bazı çalışmalar ayrıca konağın immünosüpresif mekanizmalarının aktivasyonunun nispeten arttığını bulmuştur (62, 63).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri akut ve kronik hastalıkta değişiklik gösterir. Akut fazda, belirtiler subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatite ve bazı durumlarda fulminan hepatite kadar değişir; kronik fazda, belirtiler asemptomatik bir taşıyıcılıktan kronik hepatit, siroz ve HCK'ye kadar değişir. Ekstrahepatik bulgular hem akut hem kronik enfeksiyonda ortaya çıkabilir.

AHB enfeksiyonunda hastalarının %50'si asemptomatiktir. Sarılık, küçük çocuklarda nadiren görülür ve akut olguların %10'undan azında görülür. Semptomlar HAV ile

benzerdir ve ateş, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma ve grip benzeri semptomları içerir (64).

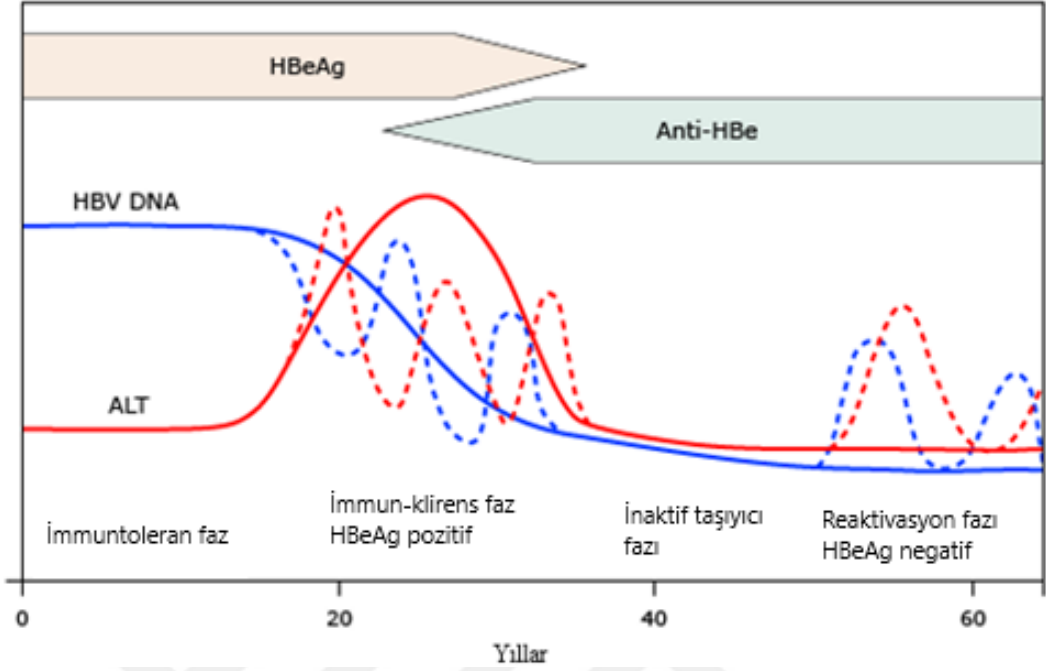
Nadiren fulminan seyreden ve mortalitesi %75 olan enfeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir.

AHB enfeksiyonu geçiren hastaların %10-20'sinde antijen antikor komplekslerine bağlı olarak serum hastalığı, poliarteritis nodosum ve membranoproliferatif glomerülo nefrit gibi ekstrahepatik belirtiler görülebilir.

Birçok olguda yeterli immün yanıt ile virüs karaciğerden temizlenir. Oluşan anti-HBs antikorları kişiyi yeni enfeksiyonlardan korur (65).

AHB enfeksiyonunun kroniğe ilerleme riski virüs ile hangi yaşta karşılaşıldığına bağlıdır (29). HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon açısından hastanın izlemine gerektirir. HBV DNA düzeyleri 2000–20.000 IU/ml arasındadır, aminotransferaz düzeyleri dalgalanma gösterir ve karaciğer dokusunda tipik patolojik değişiklikler bulunur. Viral yükün 2000 IU/ml'nin altında ve aminotransferazların sürekli normal olması, inaktif HBsAg taşıyıcılığı göstergesi olarak kabul edilir. Karaciğer biyopsisinde kronik olguların %25'inde, orta-belirgin derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside “piecemeal” nekrozu, lobüler enflamasyon ve “Councilman inklüzyon cisimcikleri” görülür. Bu olgular kronik aktif hepatit olarak tanımlanır (66).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle dört fazdan oluşur, ancak tüm hastalar dört fazın hepsinden geçmez ve çoğu hasta bir fazdan diğerine geçerken, daha erken bir faza geri dönüş bazen meydana gelebilir.



Şekil 3. KHB'nin doğal seyri (139)

İmmuntoleran Faz:

Perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda, başlangıç fazı yüksek seviyelerde HBV replikasyonu ile karakterizedir, ancak aktif karaciğer hastalığı kanıtı yoktur. Normal serum ALT konsantrasyonları ve karaciğer biyopsisinde minimal değişiklikler vardır. Serumda HBeAg ve yüksek seviyelerde HBV DNA varlığı mevcuttur (66). Karaciğerdeki iltihaplanma ve hasarın bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, bu nedenle bu aşamada karaciğerin fibrozu veya iltihabı yoktur veya çok azdır (64).

İmmunklirens Faz, HBeAg Pozitif:

Enflamtuvar yanıt ile hücre harabiyeti gelişir. Sağlıklı erişkinde akut hepatit tablosu görülür (65). Bu aşamada, spontan HBeAg klirensi yıllık yüzde 10 ile 20 oranında artar (67). HBeAg serokonversiyonuna daima olmamakla birlikte sıklıkla olur ve serum ALT'deki ani artışlar buna eşlik eder. Alevlenmelerin, enfekte hepatositlerin bağışıklık aracılı lizisindeki ani bir artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır (68, 69).

İnaktif Kronik Faz:

Düşük veya replike olmayan faz / inaktif taşıyıcı durumdaki hastalar HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Bazı hastalarda, HBV DNA serumda saptanamaz ve karaciğer hastalığı, normal serum ALT konsantrasyonları ve karaciğer biyopsilerindeki nekroinflamasyonun çözülmesiyle kanıtlandığı gibi remisyondadır. Bir çalışmada, inaktif taşıyıcıların yaklaşık %40'ının 10^4 kopya / mL (> 2000 IU/mL) veya daha yüksek HBV DNA seviyelerine sahip olduğunu gösterilmiştir (70). HBV bu dönemde hepatosit DNA'sına entegre olur ve HBsAg hala pozitifdir (65).

İmmunaktif Faz, HBeAg Negatif:

Bazı hastalarda orta düzeyde HBV replikasyonu ve aktif karaciğer hastalığı (yüksek serum ALT ve karaciğer biyopsilerinde kronik inflamasyon) görülmeye devam edebilir. Ancak HBeAg negatif kalır. Bu hastalarda HBeAg negatif KHB olduğu söylenir. Precore veya core promoter genetik varyasyonlar nedeniyle HBeAg üretemeyen artık vahşi tipte bir virüs veya HBV varyantları söz konusudur (71, 72).

Kronik HBV Enfeksiyonunun Rezolüsyonu:

Kronik HBV enfeksiyonu olan bazı hastalarda HBsAg negatifleşir. HBsAg'ın yıllık gecikmiş klirens oranının batı ülkelerinde %0,5 ile 2 ve Asya ülkelerinde çok daha düşük (%0,1 ile 0,8) olduğu tahmin edilmektedir (73, 74). Tayvan'dan yapılan bir araştırmada, HBsAg seroklirensinin kümülatif olasılığının 10 yıl sonra sadece % 8 olduğu, ancak 20 ve 25 yıl sonra sırasıyla %25 ve %45'e yükseldiğini tahmin etmektedir (75).

HBsAg'nin kandan temizlenmesi iyi prognoz göstergesidir. Karaciğer hasarının diğer nedenlerinin yokluğunda, HBsAg klirensinden sonra siroza ilerleme ve hepatik dekompanseasyon nadirdir. Bununla birlikte, HCC riski devam eder ve HBsAg klirensi sırasında HCV veya hepatit D virüsü (HDV) koenfeksiyonu, sirozu olan veya 50 yaşından büyük olanlarda yakın takip gerektirmektedir (76, 77).

HBsAg'yi temizleyen birçok hastada, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) analizleri ile test edildiğinde, özellikle klirensin ilk 10 yılında kanda HBV DNA tespit edilir. Bu hastaların küçük bir kısmında HBsAg sentezinde azalma ile ilişkili olarak pre- S1

bölgesinde delesyona bağlı vahşı tip virüs ve HBV varyantlarının karışımı ile enfekte olabilirler. Bu hastalar immünsüprese olduklarında HBeAg ve HBV DNA'nın serumda yeniden ortaya çıkması suretiyle HBV replikasyonu ve karaciğer hastalığının yeniden kötüleşmesi söz konusu olabilir. Reaktivasyonun yelpazesi hafiften asemptomatiğe ya da fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişebilir (78, 79).

HBsAg'nin negatif, anti-HBc'nin pozitif olduğu “Okült HBV enfeksiyonu” olarak da bilinen dönemde, anti-HBs antikorları zorunlu olmamakla birlikte kanda bulunabilir. Nadir durumlarda, HBsAg'nin yokluğu, tespit için kullanılan tahlilin duyarlılığı ile de ilişkili olabilir. Bu fazdaki hastalar normal ALT değerlerine sahiptir ve her zaman olmasa da genellikle HBV DNA serumda tespit edilemeyecek düzeydedir. cccDNA karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir (1).

2.8. Tanı

HBV enfeksiyonunun tanımlanması, günümüzde HBsAg olarak adlandırılan Avustralya antijeninin keşfi ile devrim yaratmıştır. Bunu takip eden yirmi yıl boyunca, HBsAg ve diğer HBV antijenleri ve antikorları için serolojik testler geliştirilmiştir. Moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler, HBV DNA'nın doğrudan belirlenmesi için hibridizasyon ve PCR tahlillerinin geliştirilmesine yol açmıştır. HBV enfeksiyonunun tanısı, immünohistokimyasal boyamayla karaciğer dokusunda da HBsAg veya HBcAg saptanmasıyla ve HBV DNA'nın Southern hibridizasyon, in-situ hibridizasyon, ya da PCR ile tespitiyle de yapılabilir.

Semptomatik olup akut veya kronik enfeksiyonla uyumlu klinik belirti ve semptomları olan hastalar aşılama geçmişlerine bakılmaksızın HBV açısından test edilmelidir. Asemptomatik bireylerden aşılama geçmişlerine bakılmaksızın HBV prevelansı %2'nin üzerinde olan ülkelerde doğan bebekler, hamile kadınlar, İmmünsüpresif tedavi alacak olanlar, kan, plazma, organ, doku veya semen donörleri, HBV ile enfekte annelerden doğan bebekler HBV açısından taranmalıdır.

HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik göstergesi olup, enzim immünoassay (EIA) yöntemiyle saptanabilir. HBsAg, akut hepatit veya serum alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi için karakteristik klinik semptomların başlamasından önce, HBV'ye akut maruziyetten 1 ila 10 hafta sonra serumda görülür (74). İyileşen hastalarda HBsAg

genellikle 4 ila 6 ay sonra saptanamaz hale gelir. HBsAg'nin 6 aydan fazla sürmesi kronik enfeksiyon anlamına gelir. Akut hepatit B'li immünkompetan erişkin hastaların %5'inden azının kronik enfeksiyona ilerlediği tahmin edilmektedir (80).

İlk birkaç hafta HBsAg ve anti-HBs'nin saptanamadığı pencere periyodunda serolojik tanı, anti-HBc IgM antikorlarının saptanmasıyla konabilir. HBcAg, enfekte hepatositlerde eksprese edilen bir hücre içi antijendir. Mevcut tahliller ile serumda saptanamaz. Anti-HBc, HBV enfeksiyonu boyunca tespit edilebilir. Anti-HBc IgG, AHB'den iyileşen hastalarda anti-HBs ile birlikte kanda bulunmaya devam eder. HBsAg ve anti-HBs, anti-HBc'ye karşı izole antikor varlığı, düşük prevalans alanlarındaki kan donörlerinin %0.4 ile 1.7'sinde ve endemik popülasyonun % 10 ila 20'sinde bildirilmiştir (81). Bu durum akut hepatit B'nin iyileşmesinden yıllar sonra anti-HBs saptanamayan seviyelere düştüğünde, KHB'de HBsAg titresini eşik değerinin altına düşüğünde, yanlış negatif HBsAg sonuçlarına yol açan HBsAg mutasyonlarının başlangıcında görülebilir (82).

HBeAg, pre-core proteinden işlenen salgısal bir protein olup, bir erken antijendir. Genellikle HBV replikasyonunun ve enfektivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir. HBeAg varlığı genellikle serumdaki yüksek HBV DNA seviyeleri ve taşıyıcı annelerden bebeklerine ve hastalardan sağlık çalışanlarına daha yüksek oranda HBV bulaşı ile ilişkilidir (83, 84).

Serumdaki HBV DNA replikasyonunu değerlendirmek için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Son zamanlarda, çoğu HBV DNA tahlili için gerçek zamanlı PCR teknikleri kullanılmakta, sonuçlar uluslararası ünite (IU) / mL olarak rapor edilmektedir. Bu testler 10 ila 20 IU/mL civarında daha düşük tespit sınırına ve 8 log₁₀ IU/mL'ye kadar bir doğrusallık aralığına sahiptir.

KHB enfeksiyonu olan hastalarda serum HBV DNA tayininin başlıca klinik rolü antiviral tedaviye aday olup olmadığını değerlendirmektir. HBeAg pozitif hastalarda tedaviye başlanması için 20.000 IU/mL'lik ve HBeAg negatif hastalar için 2000 IU/ L'lik daha düşük bir eşik önerilmiştir. Birkaç büyük kohort çalışması, kırk yıldan uzun süredir enfekte olmuş hastalarda sürekli olarak yüksek HBV DNA'nın (4 log₁₀ kopya/mL veya 2000 IU/mL'nin üzerinde) bağımsız olarak artmış siroz ve HCK ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (85). Tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri yüksekse, NA tedavisi ile

saptanamaz hale gelmesi daha uzun sürebilir. Serum HBV DNA'nın baskılanması, antiviral tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi sonlanım noktalarından biri olarak kullanılır (86).

Akut Hepatit B (AHB):

AHB tanısı, kanda HBsAg ve anti-HBc IgM saptanmasına dayanır. Enfeksiyonun ilk aşamasında HBV replikasyonu, HBeAg ile HBV DNA belirteçleri de bulunur. İyileşme, HBeAg ve HBsAg'nin serokonversiyonu ve HBV DNA'nın kaybolması ile olur. HBsAg-pozitif akut hepatitin ayırıcı tanısında kronik hepatit B'nin alevlenmesi, reaktivasyonu, hepatit B taşıyıcısının hepatit A, C, D veya E virüsü ile süperenfeksiyonu ve ilaçlara ve diğer toksinlere bağlı gelişen akut hepatit yer almaktadır (80, 87).

Kronik Hepatit B (KHB):

KHB enfeksiyonu tanısı, altı aydan uzun bir süren HBsAg kalıcılığına dayanmaktadır. Hastanın antiviral tedavi için aday olup olmadığını belirlemek için HBeAg, HBV DNA ve ALT için ek testler yapılmalıdır. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar düzenli olarak izlenmelidir. HBV DNA ve ALT seviyeleri, enfeksiyon sırasında dalgalanma göstermektedir. Başvuru sırasında tedaviye aday olmayan hastalar, takip sırasında aday olabilirler. Normal serum ALT ve düşük (<2000 IU/mL) veya tespit edilemeyen HBV DNA'ya sahip HBeAg negatif hastalar inaktif taşıyıcı olarak kabul edilir. Bu hastalar genellikle iyi prognoza sahiptir ve antiviral tedavi endike değildir. Bu hastalarda ALT ve HBV DNA testleri ilk yıl boyunca üç aylık aralıklarla tekrar edilmelidir (88). HBsAg seviyelerinin ölçümü, aktif olmayan taşıyıcıların HBeAg negatif kronik hepatitli hastalardan ayırt edilmesine yardımcı olabilir (89).

Okült Hepatit B:

HBsAg negatif olan hastalarda PCR ile saptanabilir HBV DNA'nın varlığı olarak okült (gizli) HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu tür hastalar, anti-HBc için pozitif veya negatif olup olmadıklarına bakılarak "seropozitif" veya "seronegatif" okült HBV olarak alt sınıflara ayrılmıştır (90, 91). HBV varyantları ile enfekte olmak HBsAg üretimini azaltır ya da daha az sıklıkla olmakla birlikte serolojik tahlillerde S geninde

mutasyonlarla değişikliğe uğramış S epitoplari sebebiyle saptanamaz. Ek olarak, kemik iliği veya kök hücre nakli için anti-CD20 veya miyeloablatif tedaviler gibi güçlü immünoşpresif tedavi alacak olanlar HBV reaktivasyonu riski altındadır (92, 93).

Tablo 1. HBV enfeksiyonunda serolojik tanı

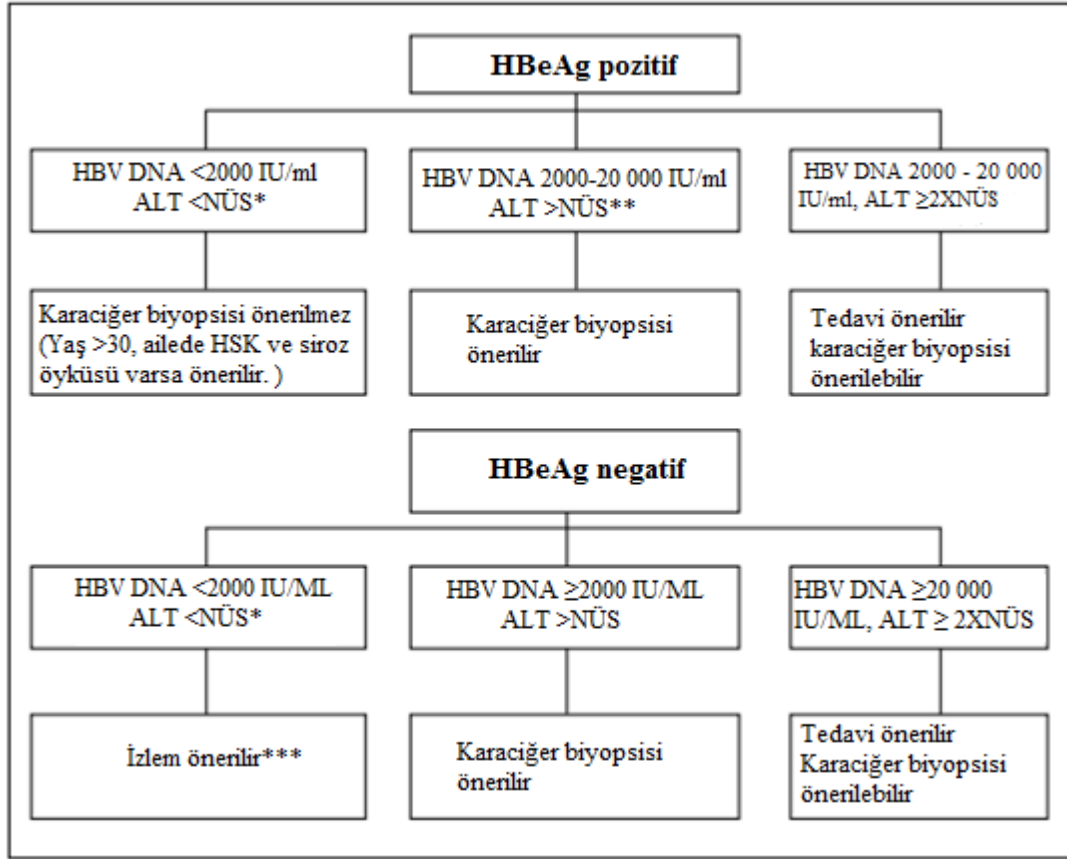
Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
Akut Hepatit B	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
Akut Hepatit B (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş Hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
Kronik Hepatit B (immüntoleran)	+	+	-	+	-	-	++++	N
Kronik Hepatit B	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 IU/ml	+
Kronik Hepatit B (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
Kronik hepatit B (inaktif taşıyıcı)	+	-	-	+	-	+	<2000 IU/ml	N
Gizli HBV Enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Aşılanmış	-	-	-	-	-	-	-	N

2.9. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin ana amacı, hastalığın ilerlemesini ve sonuç olarak HCC gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek amaçları, anneden çocuca vertikal geçişi, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların görülmesini önlemek ve tedavi etmektir.

Bu hedeflere ulaşma olasılığı, enfeksiyonun doğal seyri sırasında tedavinin zamanlamasına, aynı zamanda hastalığın evresine ve tedavinin başlangıcında hastanın yaşına bağlıdır. Fibrozis ve sirozun gerilemesi, tedavinin daha ileri bir hedefi olarak kabul edilebilir.

HBV ile indüklenen HCK hastalarında, NA tedavisinin hedefleri, ilk olarak HBV ile indüklenen karaciğer hastalığının stabilizasyonunu ve hastalığın ilerlemesini önlemek için HBV replikasyonunu bastırmak ve ikinci olarak HCK riskini azaltmaktır (1).



Şekil 4. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif kronik hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı (1)

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

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

*** İleri karaciğer hastalığı olmayan veya HDV koinfeksiyonu / süperinfeksiyonu olmayan hastalarda

KHB'ye yönelik tedavi başlamak için ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) tarafından belirlenen kriterler vardır:

- Erişkin hastalarda HBV DNA seviyesi 10.000 (10⁴) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olması ve

- Karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olması

SUT 16.6.2020 tarihinde güncellenmiştir. Tenofovir alafenamid fumarat (TAF) kullanımına ilişkin kriterlerde değişiklik olmuştur. Eski rehberde göre:

- Kronik steroid kullanımı olan,
- Travma ilişkili olmayan kemik kırığı öyküsü,
- Osteoporozu olan hastalar,
- GFR < 60 ml/dk/1,73m²
- Kan fosfor düzeyi < 2,5 mg/dl olan,
- Albüminüri/proteinürisi olan,
- Diyalize giren veya renal transplantasyon yapılmış hastalara verilirken,

yeni rehberde bu koşullar aranmaksızın oral antiviral tedaviye; tıpkı LAM, LdT, TDF ve ETV gibi, 25 mg TAF ile başlanabileceği belirtilmiştir.

2.9.1. İnterferon (IFN):

İnterferon alfa subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Peginterferon alfa-2a tercih edilen formülasyon olup, HBeAg-pozitif veya negatif kronik HBV için 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 mcg olarak uygulanması gerekir.

IFN esas olarak uzun süreli tedaviye sıcak bakmayan kompanse karaciğer hastalığı olan genç hastaların tedavisi için tercih edilebilir. HBeAg-pozitif hastalar arasında, genotip A (ve daha az ölçüde genotip B), düşük DNA ve yüksek ALT seviyeleri tedavisine yanıtta anahtar rol oynar.

IFN'nin NA'ya kıyasla avantajları, tedavi süresinin daha kısa olması, dirençli varyantlara etkili olması ve daha uzun süreli bir yanıttır. Öte yandan, interferonun yan etkileri birçok hasta için rahatsız edici ve şiddetli olabilir. Ayrıca, gebe kadınlarda ve

dekompanse hastalığı veya kompanse siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır (94).

2.9.2. Nükleoz(t)id Analogları (NA):

NA'ya yanıt kısmen hastanın HBeAg durumuna bağlıdır. HBeAg pozitif hastalarda, NA'ya virolojik yanıt (HBV DNA supresyonu) olasılığı ALT seviyelerinden ve genotipten bağımsızdır; bununla birlikte, serum aminotransferazları yüksek olanlarda interferon gibi serolojik yanıt (HBeAg klirensi) daha yüksektir.

Yüksek HBV DNA seviyelerine sahip hastalarda, tedavi başlatıldıktan sonra DNA'nın saptanamayan seviyelere inmesi zaman alır. Bir ve bazen iki yıllık tedaviden sonra serumda hala DNA tespit edilen hastalarda HBV DNA seviyeleri düşmeye devam ettiği müddetçe, ile aynı yüksek direnç bariyerine sahip NA ile monoterapiye devam etmek gerekir.

HBeAg negatif hastalar için tedavi yanıtını öngörmek (örn., HBsAg kaybı veya tedavinin kesilmesinden sonra sürekli virolojik yanıt) daha zordur. Uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulduğundan, tedavi yalnızca ALT'de kalıcı veya aralıklı yükselme veya önemli histolojik anormallikleri (orta / şiddetli inflamasyon veya köprülenen fibroz / siroz) olanlar için önerilir (95, 96).

Lamivudin (LAM):

LAM'ın avantajları, diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyetli olması ve uzun zamandır piyasada olması sebebiyle ilacın güvenliğini doğrulayan deneyimlerin olmasıdır. Bununla birlikte, yüksek ilaç direnci oranı göz önüne alındığında LAM kullanılmaktan kaçınılmalıdır. LAM, TDF gibi anti-HBV aktivitesine sahip ikinci bir ilaç içeren bir anti-retroviral rejimin parçası olarak HIV ile ko-enfekte olan hastalarda kullanılabilir. Eşzamanlı HIV enfeksiyonu olmayan normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinler için önerilen lamivudin dozu günde 100 mg'dır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olanlarda doz ayarlaması gerekir. Antiretroviral rejiminin bir parçası olarak daha yüksek bir doz (günde bir kez 300 mg lamivudin) kullanılır.

Telbivudin (LdT):

LdT oral yoldan uygulanır. Önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. LdT, LAM ve ADV ile karşılaştırıldığında biraz daha güçlü antiviral etkiye sahiptir. Buna rağmen, alternatif antiviral ajanlara kıyasla artan ilaç direnci riski ve diğer advers olaylar (örn., miyopati ve periferik nöropati) göz önüne alındığında genellikle tercih edilmez (97).

Adefovir (ADV):

Oral olarak uygulanır ve doz günde 10 mg'dır. ADV'nin en önemli rolü, tercihen diğer ajanlarla kombinasyon halinde lamivudine dirençli HBV hastalarının tedavisidir. Ancak bu rol, monoterapi olarak kullanıldığında daha güçlü ve etkili olan tenofovir ile değiştirilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz aralığı ayarlanmalıdır.

Entekavir (ETV):

Aktif viral replikasyon kanıtı ve serum aminotransferazlarda kalıcı yükselme veya histolojik olarak aktif hastalık durumunda oral olarak kullanılan bir sikloptenil guanozin analogudur. ETV oral olarak uygulanır. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalar için doz ayarlanmalıdır. Daha önce NA kullanmamış, naif yetişkinler ve 16 yaşından büyük ergenler için önerilen doz günde bir kez 0.5 mg'dır. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar için doz günde 1 mg'a çıkarılmalıdır. Geçmişte LAM kullanım öyküsü olan hastalarda da doz günde 1 mg olmalıdır; bununla birlikte, bu tür hastalar için mümkünse TDF tercih edilmesi daha doğrudur.

ETV ile tedavi, daha önce NA ile tedavi edilmemiş HBeAg pozitif KHB olan hastaların yaklaşık % 20'sinde HBeAg serokonversiyonu sağlar. Ek olarak, bir yıllık tedavi ile ortalama HBV DNA seviyelerinde 5 ila 7 log₁₀ azalma görülür. Beş yıllık takipte virolojik direnç oranı ortalama % 1 civarındadır (98, 99). ETV ve TDF'nin, tedavinin ilk yılında naif hastalarda benzer etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Bu ajanları karşılaştıran meta analizler, HBV DNA supresyonu, ALT düşüşü, HBeAg serokonversiyonu ve toksisitede (örn. nefrotoksosite ve hipofosfatemi) önemli bir fark bulamamıştır (100, 101). 1051 hastanın dahil edildiği, 3.5 yıllık gözlemsel bir çalışmadayan etkilerin %4'ü ETV'ye atfedilmiştir. Çoğu yan etki hafiften orta derece

şiddette olabilen baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, nazofarenjit, yorgunluk ve üst karın ağrısı şeklinde görüldü (102, 103).

Tenofovir:

Tenofovir, tedavi naif hastalarda ve ayrıca diğer NA'yı daha önce kullanmış veya ilaç direnci gelişmiş hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovir, adenzin monofosfatın bir asiklik nükleotid diester analogudur. Ön ilaç olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) olarak oral yoldan kullanılırlar. Hücre içi, farmakolojik olarak aktif kısım tenofovir difosfattır. TDF (günde 300 mg), HIV ve KHB enfeksiyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tenofovirin daha yeni formülasyonu olan TAF (günde 25 mg), HIV ve HBV tedavisinde de etkilidir ve böbrek fonksiyonu ve kemik yoğunluğu üzerinde daha az olumsuz etkiye sahiptir (105).

Klinik çalışmalarda, sekiz yıla kadar TDF ile tedavi edilen hastalarda bile tenofovir direnci için bir mutasyon saptanmamıştır (104). Özellikle yaşlı hastalarda, renal yetmezlik ve osteoporoz için risk faktörü taşıyanlarda başlangıç tedavisi TDF olsa dahi tedavinin TAF geçilmesi önerilmektedir. TDF kullanımı üzerine daha fazla tecrübe olmasına rağmen, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda TAF eşit derecede etkili görünmekte ve daha az böbrek ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir (105, 106).

TDF'ye bağlı böbrek hasarı paterni proksimal tübüler disfonksiyonu, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığını içermektedir. Bu durum, serum kreatinin artışı, proteinüri, glikozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekroz ile karakterize böbrek yetmezliğine yol açabilir. HIV ile enfekte hastalarda TDF'nin son dönem böbrek hastalığı ve ölüm gibi ciddi komplikasyonları olan Fanconi sendromuna neden olduğu bildirilmiştir (107, 108). TDF alan ve HBV monoinfeksiyonu olan hastalarda böbrek yetmezliği gelişen vaka raporları da vardır (22).

ETV ile TDF'yi karşılaştıran 1300 hastanın dahil edildiği 11 çalışmalık bir metaanalizde, bu ajanlar arasında yaklaşık 18 aylık takip boyunca böbrek güvenliği veya hipofosfatemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Bununla birlikte başka bir çalışmada, 240 hafta boyunca takip edilen, TDF kullanan 280 hastanın % 8'inde böbrek toksisitesi (serum kreatininin bazal değerinden 0.5 m /dL

artmış olması, kreatinin klirensinin <50 mL/dk' ın altına düşmesi veya serum fosfor <2 mg/dL) gelişmiştir (109).

TDF, kronik HBV monoinfeksiyonu olan hastalarda kemik yoğunluğunu azaltabilir. Kemik yoğunluğundaki azalma, böbrekler yoluyla artan fosfat kaybıyla ilişkili görünmektedir.

Emtrisitabin olsun ya da olmasın TDF alan 280 hastayı analiz eden bir çalışmada, 240. haftada kemik mineral yoğunluğundaki ortalama değişim, omurga ve kalçada sırasıyla % -0.98 ve -2.54'tür (109). Üç yıl boyunca takip edilen 53.500 kronik HBV hastasının verilerini analiz eden bir başka çalışmada, NA tedavisi alanlarda kalça ve omurga kırıkları oranı düşük tespit edilmiştir (110).

2.10. Tedavi Sonlanması:

Anti-HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın, HBsAg kaybı sonrasında NA'ları kesilmelidir (kantı düzeyi 2, öneri 1). Sirotik olmayan HBeAg pozitif KHB hastalarında 12 aylık antiviral tedaviyi tamamladıktan sonra kalıcı HBeAg serokonversiyonu ve tespit edilemeyen HBV DNA'sı olan hastalarda tedavi sonlandırılabilir. Ancak yakın takip gereklidir (kantı düzeyi 2, öneri 2). Sirotik olmayan HBeAg negatif hastalarda NA kullanırken 3 yıl ve üzerinde virolojik baskılanma sağlanmışsa yakın takip edilmek koşuluyla tedavi sonlandırılabilir (kantı düzeyi 2, öneri 2) (1).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulun'un onayı (No: 2020/123) ve arşiv materyallerinin kullanımı için izin alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2016 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında KHB tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Hasta bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Sistemden elde edilen bilgiler olgu rapor formlarına kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üstünde olmak
- 2) 2 yıl ve üzerinde tenofovir disoproksil fumarat veya entekavir almış olmak
- 3) Tedavisi devam eden veya herhangi bir nedenle sonlandırılmış olmak
- 4) Tedavi naif veya tedavi deneyimli olmak

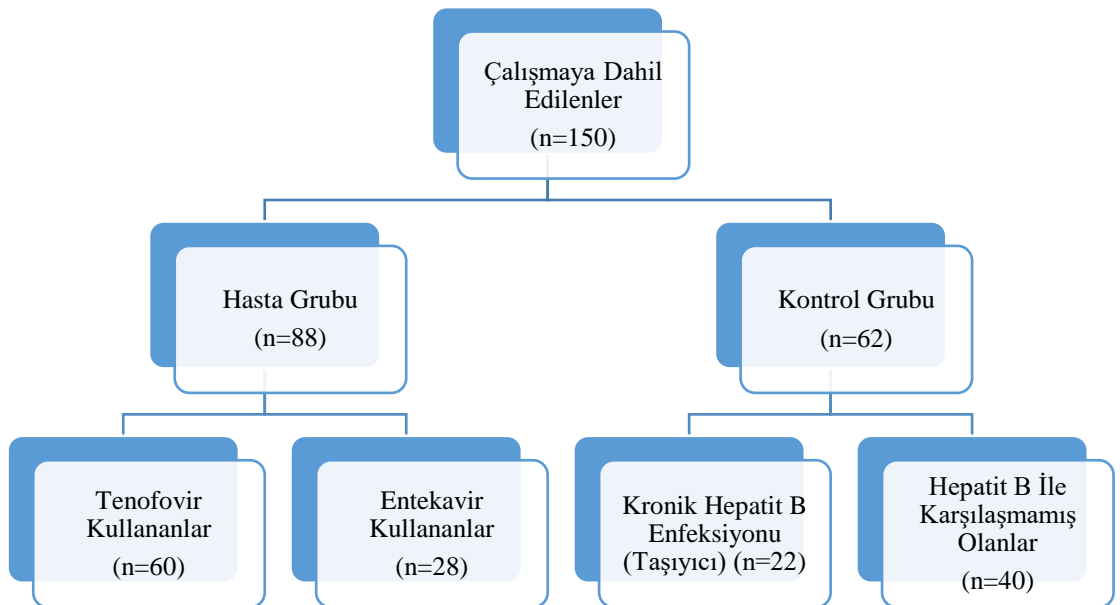
Dışlama kriterleri:

- 1) HCV, HDV ve HIV ile koenfekte olmak
- 2) Düzenli antiviral tedavi kullanmamak
- 3) Karaciğer sirozu olmak
- 4) Malignitesi olmak
- 5) İmmüsupresif tedavi alıyor olmak
- 6) Tedavisi immüsuprese rapora istinaden başlananlar

7) Başlangıç eGFR'si 60 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalar

Çalışmanın kriterlerine uygun TDF kullanan 60 hasta, ETV kullanan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu iki antiviral ilaç etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırıldı. Ayrıca iki kontrol grubu oluşturuldu. Bunlardan biri 22 kişilik antiviral tedavi kullanmayan, kronik hepatit B enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı) olan hastalardan oluşmaktaydı. Diğer kontrol grubu 40 kişilik olup, HBsAg ve/veya anti HBc IgG biyomarkerları negatif olan, hepatit B ile karşılaşmamış hastalardan oluşmaktaydı. Bu kontrol grubu oluşturulurken alt hastalığı sebebiyle (romatoid artrit, ankilozan spondilit, hipotiroidizm, vs.) kemik mineral dansitesini etkileyecek metotreksat ve levotiroksin gibi ilaçları kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

İlk kontrol grubu hem böbrek hem kemik üzerine, ikinci kontrol grubu ise sadece kemik üzerine yan etki karşılaştırılması için kullanıldı. Böylece toplam 150 hasta retrospektif kohort çalışmamıza dahil edildi. Kırk kişilik kontrol grubu Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne son 6 ay içinde başvuran hastalar arasından seçilerek oluşturuldu. Tanı konulmuş bir romatizmal hastalığı olan veya olmayan hastalar seçilirken metotreksat gibi kemik mineral dansitesi üzerine belirgin azaltıcı etkisi olan hastalarla, malignite öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Bu hastaların 16'sının tanı konulmuş bir romatizmal hastalığı varken, 24'ü çeşitli sebeplerle polikliniğe başvurmuş, ancak belirli bir romatizmal hastalık tanısı olmayan hastalardı.



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların şematik görünümü

88 hastanın yaş, cinsiyet, fibrozis skorları ve hepatit aktivite indeksleri ile antiviral tedaviyi kaç aydır aldığı, antiviral tedavi deneyimi olup olmadığı, tedavi sırasında osteoporoz, hipofostemi, proteinüri, mikroalbüminüri yan etkilerinin gelişip gelişmediği, kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanıp kullanmadıkları, altta yatan hastalıklardan DM, HT veya DM-HT birlikteliğinin olup olmadığı retrospektif olarak incelenmiş ve hasta takip formlarına kaydedildi.

Hastaların başlangıçtaki değerleri ile birlikte belirli aralıklarla (3, 6, 12, 24, 36 ve 48. ay ve son poliklinik başvurusu) HBV DNA seviyeleri, serolojik belirteçleri, karaciğer fonksiyon testleri, BUN, kreatinin, eGFR (CKD-EPI), serum fosfor, spot idrarda proteinüri ve mikroalbüminüri değerleri hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

Rutin biyokimyasal testler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser ve Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitlerle spektrofotometrik yöntemle ölçülürken, idrar protein ve idrar mikroalbümin türbidimetrik yöntemlerle ölçüldü. Hepatit göstergeleri üçüncü kuşak enzim immünassay (EIA) yöntemiyle (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, antiHBs, anti-HCV; Cobas; Roche, USA), HBV DNA seviyesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi (Abbott Real Time HBV; Abbott Laboratories, Germany) ile ölçüldü. Bel(lomber), kalça (femur total) ve femur boyun bölgelerinin kemik mineral dansiteleri, Dual enerji X-ışını absorptometri (DEXA) yöntemiyle Hologic Horizon Wi (S/N 301358M) modeli kullanılarak ölçüldü.

3.1. Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıtın Değerlendirilmesi:

HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi (negatifleşmesi) virolojik yanıt olarak, HBeAg kaybı ile HBeAg serokonversiyonu, HBsAg kaybı ile HBsAg serokonversiyonu serolojik yanıt olarak, ALT'nin 40 U/L'nin altına inmesi biyokimyasal yanıt olarak değerlendirildi (1).

Tablo 2. KHB’de NA tedavisi alanlarda virolojik yanıt tanımları

Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde
Virolojik yanıt	HBV DNA’nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi.
Kısmi virolojik yanıt	Tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde >1 log İÜ/ml azalma olması, fakat RT-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

3.2 Böbrek Üzerine Yan Etkinin Değerlendirilmesi:

Böbrek yetmezliğini değerlendirmek için spot idrarda proteinüri ve mikroalbuminüri değerlerini hesapladık. Proteinüri idrarda aşırı protein atılımı olarak tanımlanır. Erişkinlerde bu miktar genelde 24 saatlik idrarda 150-160 mg’dan fazla protein kaybı demektir. Bu miktarın 3,5 gramın üstünde olması nefrotik aralıkta proteinüri ile uyumludur. Daha basit bir metod rastgele idrar toplanmasıdır. Spot idrarda protein konsantrasyonunun idrar kreatinin konsantrasyonuna oranı ($\text{idrar}_{\text{protein}} / \text{idrar}_{\text{kreatinin}}$) 24 saatlik idrarda protein miktarıyla kolerasyon gösterir. (< 0,2 normaldir ve 24 saatte 200 mg’dan az protein kaybına karşılık gelir.) Bunun yararı toplanmasının kolay olması, aşırı veya eksik idrar toplanması gibi hataların olmamasıdır (111).

İdrarda günlük albumin atılımı fizyolojik koşullarda 30 mg’ın altındadır. 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg albumin bulunması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Amerikan Diyabet Birliği ve Uluslararası Böbrek Vakfı $\text{idrar}_{\text{albumin}} / \text{idrar}_{\text{kreatinin}}$ için 30 mg/g değerini eşik değer olarak kabul etmiştir (112).

Biz de çalışmamızda spot idrarda proteinüri için 0,2’nin ve mikroalbuminüri için 30’un üzerini anlamlı olarak kabul ettik.

3.3. Kemik Üzerine Yan Etkinin Değerlendirilmesi:

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır (113).

- Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir: Tip I osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır ve endojen estrogen eksikliğine bağlıdır.) ve Tip II (yaşa bağlı -senil) osteoporoz (114).

- Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. TDF tedavisi KHB enfeksiyonunda oldukça efektif ve iyi tolere edilebilmesine rağmen, uzun süreli kullanımında kemik mineral dansitesinde (KMD) azalmaya yol açarak sekonder osteoporozu sebep olabilir (115).

KMD ölçümünde günümüzde önerilen yöntem Dual X-ışını absorpsiyometri (DEXA)'dir. DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken T ve Z skorları kullanılır (116). T skoru, hastanın aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin, Z skoru ise aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMD ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir (113).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

SINIFLAMA	KMD	T SKORU
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SS altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük Kemik Kütlesi (osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SS altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SS ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da Yerleşmiş Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SS ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

Tablo 4. Sekonder osteoporoz yapan ilaçlar (138)

Antikonvülzan	Siklosporin A ve tacrolimus
Kemoterapötikler	Metotreksat
GnRH (Gonadotropin saliverici hormon agonistleri)	Parenteral beslenme
Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay)	Proton pompa inhibitörleri
Depo medroksiprogesteron	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
Aluminyum	Tamoksifen (Premenopozal)
Barbütiratlar	Tiazolidindion
Antikoagulanlar	Tiroid hormonu fazlalığı
Lityum	Aromataz inhibitörleri

TDF antiviral tedavisini kullanan hastalarda ortalama tedavinin beşinci yılında ve ETV kullanan hastalarda ortalama tedavinin 4,7. yılında, kontrol gruplarında ise takiplerindeki herhangi bir zamanda DEXA çekildi. Bu gruplar osteopeni ve osteoporoz açısından KMD üzerine yan etki açısından karşılaştırıldı. Bel (lomber), femur total (kalça) ve femur boyun bölgeleri için T skoru -2,5 ve üzerinde tespit edildiğinde osteoporoz olarak kabul edildi. -1 ve -2,5 arasında olanlarda osteopenik olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin analizini değerlendirmek için SPSS 22 (IBM) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) ve grafiklerin (histogram ve olasılık) oluşturulmasında yüzde, sayı, minimum, maksimum, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanıldı. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (ortalama \pm standart sapma) kullanılırken, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değerleri ((ortanca(min-max)) kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymadığı saptanan iki değişkenin karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan bağımlı iki değişkenin karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen veriler çizgi, çubuk, dağılım ve box plot grafikleri ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B tanılı hastalardan TDF kullanan 60 ve ETV kullanan 28 hasta çalışmaya alındı. Böbrek ve kemik mineral dansitesi üzerine yan etkilerini karşılaştırmak amacıyla kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol grubu) olan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca kemik mineral dansitesi üzerine yan etki karşılaştırmak amacıyla fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine son 6 ay içinde çeşitli sebeplerle başvurmuş olan hastalardan hepatit B ile hiç karşılaşmamış 40 kişilik bir kontrol grubu daha oluşturuldu.

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre toplam 88 hastanın yaş ortalaması 49 ± 12 idi. TDF kullanan hasta grubunun yaş ortalaması 48 ± 12 , ETV kullanan hasta grubunun yaş ortalaması 51 ± 14 olup, TDF ve ETV kullanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,318$).

Toplam 88 hastanın 42'si kadın (%48), 46'sı erkek (%52) idi. Bunlardan TDF kullanan 60 hastanın 27'si kadın (%45), 33'ü erkek (%55), ETV kullanan 28 hastanın 15'i kadın (%54), 13'ü erkek (%46) idi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,301$).

Çalışmaya alınan hastaların mevcut antiviral tedaviyi aldığı süre 68 ± 33 ay idi. TDF kullanan grupta 68 ± 30 ay, ETV kullanan grupta 67 ± 41 ay olarak saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0,918$).

Hastaların önceki antiviral tedavi deneyimi incelendiğinde 55 hastanın naif (%62), 33 hastanın (%38) tedavi deneyimli olduğu görüldü. TDF kullanan grupta 37 hasta (%62) naif, 23 hasta tedavi deneyimli (%38) idi. ETV kullanan grupta 18 hasta (%64) naif, 10 hasta tedavi deneyimli (%36) idi. Tedavi deneyimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0,503$).

88 hastanın 66'sında (%75) yan etki gelişmezken, geri kalan 22 hastanın 17'sinde (%19) osteoporoz, 4'ünde (%4) mikroalbüminüri, 1'inde (%1) proteinüri ve 5'inde (%6) hipofosfatemi saptanmıştır.

TDF kullanan 60 hastanın 43'ünde (%72) yan etki gelişmezken, 10'unda osteoporoz, 4'ünde mikroalbüminüri, 1'inde proteinüri ve 5'inde hipofosfatemi gelişmiştir. Bunlardan bir hastada osteoporoz, mikroalbüminüri ve proteinüri birlikte görülürken, iki hastada osteoporoz ve mikroalbüminüri birlikte saptanmıştır. Yan etki gelişen hastaların 4'ünün hipertansiyonu dışında bilinen ek hastalığı yoktu. Dördünün KMD'yi azaltan ilaç kullanımları mevcuttu. Bunlardan sadece birinde osteoporoz gelişmişti. Osteoporoz gelişen bu hastanın mitral kapak replasmanı sebebiyle varfarin kullanım öyküsü vardı.

ETV kullanan hastalardan 23'ünde (%82) yan etki gelişmezken, 5'inde (%18) sadece osteoporoz gelişmiştir.

Toplam 6 hasta (%7) kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanırken, 82'si (%93) kullanmıyordu. TDF alan grupta 4 (%7) hasta, ETV alan grupta 2 (%7) kişi KMD'yi etkileyen ilaç kullanıyordu. İki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0,871$). ETV kullanan bu iki hastadan sadece birinde osteoporoz gelişmişti. Osteoporoz gelişen bu hastanın geçirilmiş PTE ve SVH öyküleri vardı. Bu sebeple 2 yıl DMAH kullanımını sonrasında varfarin kullanım öyküsü mevcuttu.

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde 88 hastadan DM olan 4 (%4), HT olan 11 (%13), DM ve HT birlikte olan 3 (%3) hasta vardı. TDF alan grupta sırasıyla 3 (%5), 7(%12) ve 1 (%2) iken, ETV alan grupta sırasıyla 1 (%4), 4(%14) ve 2 (%7) olup, gruplar arasında alt hastalık açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,246$).

Toplam hasta grubunun ortanca (min-max) fibrozis skoru 2(0-6) idi. TDF kullanan hasta grubunda 2(0-6) ve ETV kullanan hasta grubunda 2(0-5) olup iki grup arasında fibrozis skorları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,302).

Hastaların hepatit aktivite indeksi ortanca (min-max) 6(3-10) idi. TDF ve ETV kullanan her iki grupta da hepatit aktivite indeksi 6(3-10) olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,551).

Tablo 5. Hasta gruplarının demografik özellikleri

Demografik özellikler		TDF n=60	ETV n=28	Total n=88	P değeri
Yaş, yıl, (ort, ±ss)		48±12	51±14	49±12	0,318
Cinsiyet	Kadın, n, (%)	27(45)	15(54)	42(48)	0,301
	Erkek, n, (%)	33(55)	13(46)	46(52)	
Mevcut antiviral tedaviyi aldığı süre, ay, (ort, ± ss)		68±30	67±41	68±33	0,918
Önceki antiviral tedavi deneyimi	Naif, n, (%)	37(62)	18(64)	55(62)	0,503
	Tedavi deneyimli, n, (%)	23(38)	10(36)	33(38)	
Tedavi sırasında yan etki gelişimi	Yan etki gelişmeyenler, n, (%)	43(72)	23(82)	66(75)	0,216
	Osteoporoz, n, (%)	10(17)	5(18)	17(19)	0,390
	Mikroalbüminüri, n, (%)	4(7)	0(0)	4(4)	0,209
	Proteinüri, n, (%)	1(2)	0(0)	1(1)	0,682
	Hipofosfatemi, n, (%)	5(8)	0(0)	5(6)	0,139
Kemik mineral dansitesini etkileyen ilaç kullanımı	Var, n, (%)	4(7)	2(7)	6(7)	0,871
	Yok, n, (%)	56(93)	26(93)	82(93)	
Alta yatan diğer hastalıklar	Diyabet (DM), n, (%)	3(5)	1(4)	4(4)	0,246
	Hipertansiyon (HT), n, (%)	7(12)	4(14)	11(13)	
	DM+HT, n, (%)	1(2)	2(7)	3(3)	
Fibrozis skoru, [ortanca (min-max)]		2(0-6)	2(0-5)	2(0-6)	0,302
Histolojik aktivite indeksi, [ortanca (min-max)]		6(3-10)	6(3-10)	6(3-10)	0,551

4.2. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların bazal laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 6' da gösterilmiştir.

Buna göre çalışmaya alınan antiviral tedavi kullanan hastaların HBV DNA'sı ortalama (\pm ss) $4,6 \pm 2 \log_{10}$ IU/mL, TDF kullanan hasta grubunda $4,7 \pm 2,3 \log_{10}$ IU/mL ve ETV kullananların $4,1 \pm 2,9 \log_{10}$ IU/mL olup, bazal ortalama HBV DNA açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,275$).

Başlangıç HBV DNA durumları incelendiğinde 88 hastadan, 7'si TDF alan grupta ve 1'i ETV alan grupta olmak üzere toplam 8 hastanın değerlerine ulaşılamadı. TDF alan hasta grubunda başlangıç HBV DNA'sı pozitif olan 50, negatif olan 3 hasta vardı. ETV alan hasta grubunda başlangıç HBV DNA'sı pozitif olan 22, negatif olan 5 hasta vardı. Tespit edilebilir başlangıç HBV DNA açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,071$).

Tedavi başlangıcında HBeAg durumları incelendiğinde toplam 88 hastanın 15'inin (%17) pozitif, 73'ünün (%83) negatif olduğu görüldü. TDF kullananlardan 12'sinin (%20) başlangıçta HBeAg'si pozitif iken, 48'i (%80) negatifti. ETV kullanan hastalardan 3'ünün (%11) başlangıçta HBeAg'si pozitif iken, 25'inin (%89) negatif olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,223$).

ALT, ALP ve GGT'nin ortanca(min ve max) değerleri alınmıştır. Buna göre TDF ve ETV kullanan hastalarda sırasıyla ALT $29(12-626)$ U/L ve $29(11-240)$ U/L olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,625$). TDF ve ETV kullananlarda ALP sırasıyla $73,5(43-428)$ U/L ve $68(32-121)$ U/L olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,054$). GGT ise sırasıyla $17(6-387)$ U/L ve $19(12-55)$ U/L olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,315$).

Plateletler ($\times 10^3$) değerlendirildiğinde TDF kullanan grupta ortalama (\pm ss) $254 \pm 68 \mu\text{L}$ ve ETV kullanan grupta $252 \pm 57 \mu\text{L}$ olup, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,103$).

Total protein, TDF kullanan hasta grubunda ortalama (\pm ss) $7,5 \pm 0,5$ g/dL ve ETV kullananlarda $7,7 \pm 0,4$ g/dL olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,376$). Albümin değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla TDF ve ETV kullanan

hastalarda $4,7\pm0,4$ g/dL ve $4,7\pm0,3$ g/dL idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,677$).

Total ve direkt bilirubin, TDF kullanan hasta grubunda sırasıyla ortalama (\pm ss) $0,48\pm0,2$ mg/dL ve $0,19\pm0,06$ mg/dL iken, ETV kullananlarda sırasıyla $0,51\pm0,3$ mg/dL ve $0,21\pm0,08$ mg/dL olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,190$).

Protrombin zamanı (PT), TDF kullanan hasta grubunda ortalama (\pm ss) $12\pm2,6$ ve ETV kullananlarda $11,8\pm0,8$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,426$).

INR değerlendirildiğinde TDF kullanan grupta ortanca (min-max) $0,97(0,88-1,07)$ ve ETV kullananlarda $0,96(0,8-1,2)$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,353$).

AFP, TDF alan hasta grubunda ortanca (min-max) $2,05(0,7-5,1)$ ng/mL ve ETV kullananlarda $1,5(0,89-4,7)$ ng/mL olup p değeri $0,002$ olarak anlamlı bulunmuştur.

BUN ve eGFR (CKD-EPI) değerleri TDF kullanan grupta sırasıyla ortalama (\pm ss) $13,3\pm3,6$ mg/dL ve 100 ± 16 mL/min/1.73 m² iken, ETV kullanan hasta grubunda $15,5\pm5,8$ mg/dL ve 91 ± 26 mL/min/1.73 m² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,070$ ve $0,091$).

Kreatinin değerlendirildiğinde TDF alan hasta grubunda ortanca (min-max) $0,8(0,5-1,4)$ mg/dL ve ETV kullananlarda $0,8(0,5-1,5)$ mg/dL olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,207$).

Fosfor ve kalsiyum değerleri, TDF kullanan hasta grubunda sırasıyla ortalama (\pm ss) $3,2\pm0,5$ mg/dL ve $9,4\pm1,3$ mg/dL idi. ETV kullanan grupta sırasıyla $3\pm0,4$ ve $9,6\pm0,5$ ve idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,488$ ve $0,49$).

25 OH Vitamin D₃ değerleri TDF alan grupta ortanca (min-max) $19,3(6,5-40)$ iken, ETV alan grupta $20,5(4,4-94,8)$ idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,724$).

TDF kullanan hastalarda spot idrarda proteinüri (X1000) ve mikroalbüminüri sırasıyla 0,15(0,06-0,27) mg/g ve 5,8(1,4-125) mg/g iken, ETV kullananlarda sırasıyla 0,15(0,06-5,1) mg/g ve 6,5(1,8-11) mg/g idi. Proteinüri ve mikroalbüminüri için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,961 ve 0,862).

Tablo 6. Hasta gruplarının laboratuvar parametreleri

Laboratuvar Parametreleri		TDF n=60	ETV n=28	Total n=88	P değeri
HBV DNA, log ₁₀ IU/mL (ort, ± ss)		4,7±2,3	4,1±2,9	4,6±2,5	0,275
Başlangıç HBV DNA Durumu	Pozitif, n, (%)	50(83)	22(79)	72(82)	0,071
	Negatif, n, (%)	3(5)	5(18)	8(9)	
Tedavi başlangıcında HBeAg durumu	Pozitif, n, (%)	12(20)	3(11)	15(17)	0,223
	Negatif, n, (%)	48(80)	25(89)	73(83)	
ALT, U/L, [ortanca (min-max)]		29(12-626)	29(11-240)	18,5(10-61)	0,625
GGT, U/L, [ortanca (min-max)]		17(6-387)	19(12-55)	18(6-387)	0,315
ALP, U/L, [ortanca (min-max)]		73,5(43-428)	68(32-121)	78,7(32-428)	0,054
PLT, x10 ³ /μL, (ort, ± ss)		254±68	252±57	253±64	0,103
Total protein, g/dL, (ort, ± ss)		7,5±0,5	7,7±0,4	7,6±0,4	0,376
Albümin, g/dL, (ort, ± ss)		4,7±0,4	4,7±0,3	4,7±0,4	0,677
Total bilirubin, mg/dL, (ort, ± ss)		0,48±0,2	0,51±0,3	0,55±0,3	0,087
Direk bilirubin, mg/dL, (ort, ± ss)		0,19±0,06	0,21±0,08	0,21±0,1	0,190
PT, (ort, ± ss)		12±2,6	11,8±0,8	12±2,1	0,426
INR, [ortanca (min-max)]		0,97(0,88-107)	0,96(0,8-1,2)	0,97(0,8-107)	0,353
AFP, ng/mL, [ortanca (min-max)]		2,05(0,7-5,1)	1,5(0,89-4,7)	1,97(0,7-5,1)	0,002
BUN, mg/dL, (ort, ± ss)		13,3±3,6	15,5±5,8	13,9±4,1	0,070
Kreatinin, mg/dL, [ortanca (min-max)]		0,8(0,5-1,4)	0,8(0,5-1,5)	0,8(0,5-1,5)	0,207
eGFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ² , (ort, ± ss)		100±16	91±26	96±16	0,091
Fosfor, mg/dL, (ort, ± ss)		3,2±0,5	3±0,4	3,1±0,5	0,100
Kalsiyum, mg/dL, (ort, ± ss)		9,4±1,3	9,6±0,5	9,5±1,1	0,49
25 OH Vitamin D3, [ortanca (min-max)]		24(14-42)	25(17-55)	18,6(8,3-55)	0,724
Proteinüri, x1000 mg/g, [ortanca (min-max)]		0,15(0,06-0,27)	0,15(0,06-5,1)	0,1(0,04-5,1)	0,961
Mikroalbüminüri, mg/g, [ortanca (min-max)]		5,8(1,4-125)	6,5(1,8-11)	5,8(1,7-613)	0,862

4.3. ALT'nin Zamana Bağlı Değişimi

Tablo 7 ve grafik 1 'de ALT'nin zaman bağılı değişimi gösterilmiştir.

Buna göre TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda başlangıç ALT sırasıyla 29,5(12-626) U/L ve 29(11-240) U/L idi. Gruplar arasında başlangıç ALT değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,92$).

TDF ve ETV tedavisi alan gruplar için 3. aydaki ALT değerleri sırasıyla 26(14-121) U/L ve 25(14-125) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,69$).

6. aydaki ALT değerleri TDF ve ETV tedavisi alan gruplar için sırasıyla 25(14-80) U/L ve 21(11-36) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,1$).

TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda 12. aydaki ALT değerleri sırasıyla 23,5(12-57) U/L ve 24(10-88) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,93$).

24. aydaki ALT değerleri TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda sırasıyla 21,5(11-54) U/L ve 19,5(8-63) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,505$).

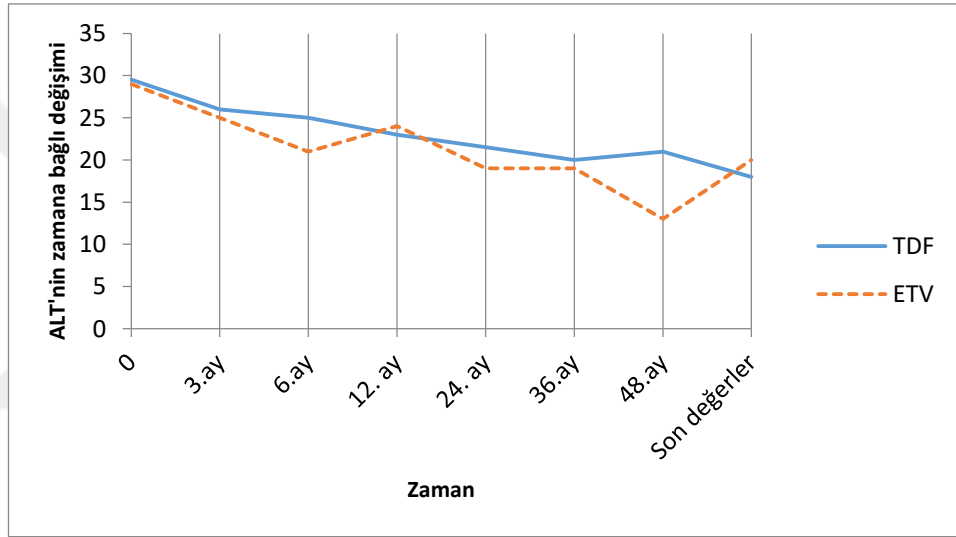
TDF ve ETV tedavisi alan grupta 36. aydaki ALT değerleri sırasıyla 20(10-56) U/L ve 19(10-71) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,418$).

48. aydaki ALT değerleri TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda sırasıyla 21(11-66) U/L ve 13(10-66) U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,050$).

Son başvuru değerleri ele alındığında ALT değerleri sırasıyla TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda 18(11-61) U/L ve 20(10-36) U/L idi. Gruplar istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0,625$).

Tablo 7. TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT'nin zamana bağlı değişimi

ALT, U/L, [ortanca (min-max)]	TDF	ETV	P değeri
Başlangıç	29,5(12-626)	29(11-240)	0,92
3. ay	26(14-121)	25(14-125)	0,69
6. ay	25(14-80)	21(11-36)	0,1
12. ay	23,5(12-57)	24(10-88)	0,93
24. ay	21,5(11-54)	19,5(8-63)	0,505
36. ay	20(10-56)	19(10-71)	0,418
48. ay	21(11-66)	13(10-66)	0,050
Son değerler	18(11-61)	20(10-36)	0,625



Grafik 1. TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT'nin zamana bağlı değişimini gösteren grafik

4.4. Biyokimyasal Yanıt

Tablo 8 ve grafik 2'de TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT normalizasyonunun zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Biyokimyasal yanıt ALT<40 U/L olarak kabul edilmiştir (1).

TDF alan 10, ETV alan 5 olmak üzere toplam 15 hastanın başlangıç ALT değerlerine ulaşamadı. TDF kullanan hastalardan 28'inin, ETV kullanan hastalardan 15'inin başlangıç ALT'leri 40 U/L'nin altında olduğundan değerlendirilmeye alınmadı.

3.ayda TDF başlanan 27 hastandan 9'unun (%41) ALT değeri normal sınırlara ulaşmıştı, ancak ETV kullananlarda 40 U/L'nin altında inen hasta yoktu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,290).

6. ayda TDF kullanan grupta toplam 13 (%59) hasta, ETV kullananlarda 3 (%37) hastanın ALT düzeyi normale dönmüştü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,009).

12. ayda TDF kullanan hastalardan toplamda 17 (%77) hastanın, ETV kullananlardan 5 (%62) hastanın ALT düzeyi normale dönmüştü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001)

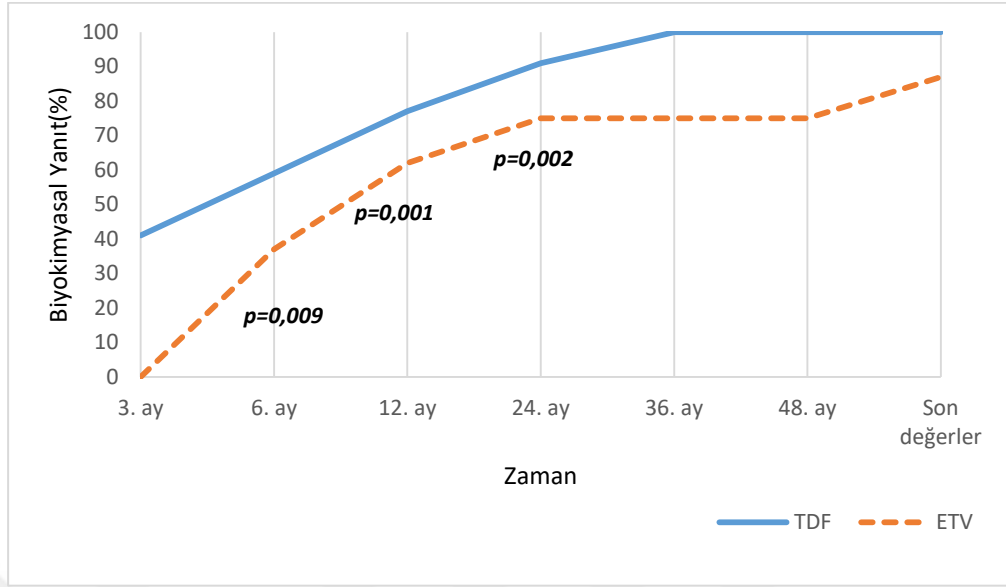
24. ayda TDF kullanan hastalardan toplamda 20 (%91) hastanın, ETV kullananlardan 6 (%75) hastanın ALT düzeyi normale dönmüştü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002)

36.aydan itibaren TDF başlanan hastalardan 22'sinin (%100) ALT değerleri normal sınırlara ulaşmıştı.

48. ayda ETV kullanan hastalarda biyokimyasal yanıt oranlarında bir değişiklik olmazken, son başvuru değerleri ele alındığında TDF kullanan hastaların hepsinin (%100), ETV kullanan hastaların 7'sinin (%87) ALT değerleri 40 U/L'nin altına inmişti. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,138).

Tablo 8. TDF ve ETV alan hasta gruplarında ALT normalizasyonunun zamana bağlı değişimi (Biyokimyasal yanıt)

ALT'nin Normalleşmesi (n, %)	TDF	ETV	Total	P değeri
3. ay	9(41)	0(0)	9(30)	0,290
6. ay	13(59)	3(37)	16(53)	0,009
12. ay	17(77)	5(62)	22(73)	0,001
24. ay	20(91)	6(75)	26(87)	0,002
36. ay	22(100)	6(75)	28(93)	0,112
48. ay	22(100)	6(75)	28(93)	0,112
Son değerler	22(100)	7(87)	29(97)	0,138



Grafik 2. TDF ve ETV alan hasta gruplarında biyokimyasal yanıt yüzdesi

4.5. HBV DNA'nın Zamana Bağlı Değişimi

HBV DNA'nın zamana bağlı değişimi tablo 9 ve grafik3'te gösterilmiştir.

Buna göre TDF kullanan hastaların başlangıç ortalama (\pm ss) HBV DNA'sı $4,7 \pm 2,3$ \log_{10} IU/mL, ETV kullanan hastaların $4,1 \pm 2,9$ \log_{10} IU/mL olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,275$).

TDF ve ETV tedavisi alan hastaların 3. aydaki HBV DNA ortalamaları (\pm ss) sırası ile $1,5 \pm 2,9$ \log_{10} IU/mL ve $1,7 \pm 2,8$ \log_{10} IU/mL olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. ($p=0,092$).

6. aydaki HBV DNA ortalamaları TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda sırası ile $0,7 \pm 1,4$ \log_{10} IU/mL ve $1,0 \pm 1,7$ \log_{10} IU/mL olup, iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0,008$).

TDF ve ETV tedavisi alan hastaların 12. ve 24. aylardaki HBV DNA ortalamaları (\pm ss) TDF için sırası ile $0,6 \pm 0,5$ \log_{10} IU/mL ve $0,4 \pm 0,2$ \log_{10} IU/mL iken, ETV için sırası $1,1 \pm 1,0$ \log_{10} IU/mL ve $1,1 \pm 0,6$ \log_{10} IU/mL olarak bulundu. İki grup arasında 12. ve 24. aylardaki HBV DNA ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (sırası ile $p=0,769$ ve $p=0,171$).

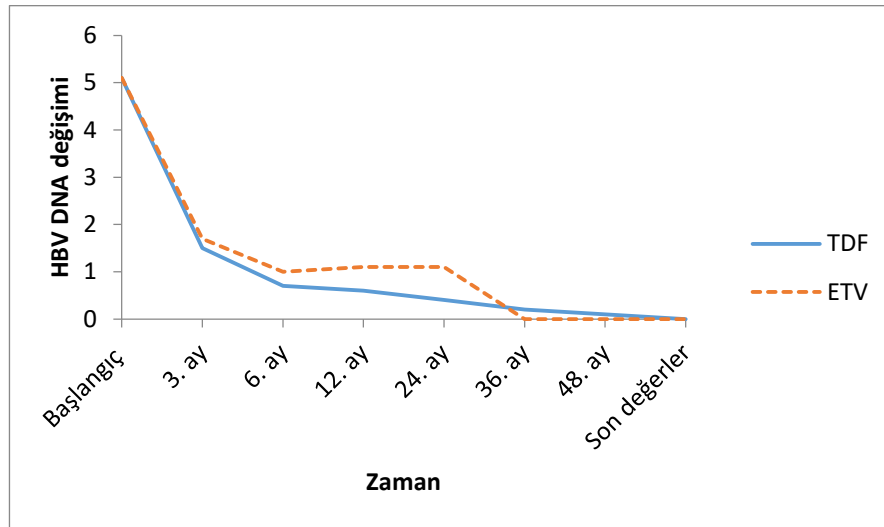
36. aydan itibaren ETV tedavisi alan hasta grubunda HBV DNA negatifleşmişti. TDF alan hasta grubunda 36. aydaki HBV DNA ortalaması (\pm ss) $0,2\pm 0,5 \log_{10}$ IU/mL olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,008$).

48. ayda TDF tedavisi alan hastalarda HBV DNA ortalaması (\pm ss) $0,1\pm 0,4 \log_{10}$ IU/mL, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0,015$).

Son başvuru değerleri ele alındığında TDF ve ETV alan hasta gruplarının her ikisinde de HBV DNA ortalamaları (\pm ss) $0,0\pm 0,0 \log_{10}$ IU/mL idi ve grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu. ($p=0,999$).

Tablo 9. TDF ve ETV alan hasta gruplarında HBV DNA'nın zamana bağlı değişimi

HBV DNA, \log_{10} IU/ml, (ort, \pm ss)	TDF	ETV	P değeri
Başlangıç	4,7 \pm 2,3	4,1 \pm 2,9	0,275
3. ay	1,5 \pm 2,9	1,7 \pm 2,8	0,092
6. ay	0,7 \pm 1,4	1,0 \pm 1,7	0,008
12. ay	0,6 \pm 0,5	1,1 \pm 1,0	0,769
24. ay	0,4 \pm 0,2	1,1 \pm 0,6	0,171
36. ay	0,2 \pm 0,5	0,0 \pm 0,0	0,008
48. ay	0,1 \pm 0,4	0,0 \pm 0,0	0,015
Son değerler	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,999



Grafik 3. TDF ve ETV alan hasta gruplarında HBV DNA'nın zamana bağlı değişimi

4.6. Virolojik Yanıt

Başlangıçta HBV DNA' sını negatif olan TDF kullanan grupta 3, ETV alan grupta 5 olmak üzere toplam 8 kişi değerlendirilmeye alınmadı. Başlangıç HBV DNA'sı pozitif olan toplam 72 hasta tablo 10'da görüldüğü gibi HBeAg durumlarına göre iki gruba ayrıldı. HBeAg pozitif olan toplam 13 hastadan 10'u TDF ve 3'ü ETV alıyordu. HBeAg negatif olan toplam 59 hastadan 40'ını TDF ve 19'u ETV alıyordu. Virolojik yanıt nükleoz(t)id tedavisi alan hastalarda HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi olarak tanımlandı. Virolojik yanıt eğrileri dört grup için grafik 4'te gösterilmiştir.

HBeAg pozitif olan TDF ve ETV tedavilerini alan hastalarda 3. ve 6. ayda HBV DNA negatifleşmesi görülmedi.

HBeAg pozitif olup TDF ve ETV tedavilerini alan hastaların 12. aydaki HBV DNA negatifleşme oranları sırasıyla %50 ve %66 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,563$). 24. ayda ETV alan grupta oran değişmezken, TDF alan grupta negatifleşme oranı %88'e yükseldi. Ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,764$). 36. ayda ETV alan grupta HBV DNA negatifleşme oranı %100'e ulaşırken, TDF alan grupta %90'a yükselmişti ($p=0,655$). 48. aydan itibaren her iki grupta da oran %100 idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p= 0,567$).

HBeAg negatif olan TDF ve ETV tedavilerini alan hastaların 3. aydaki HBV DNA negatifleşme oranları ise sırasıyla %32 ve %11 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,654$).

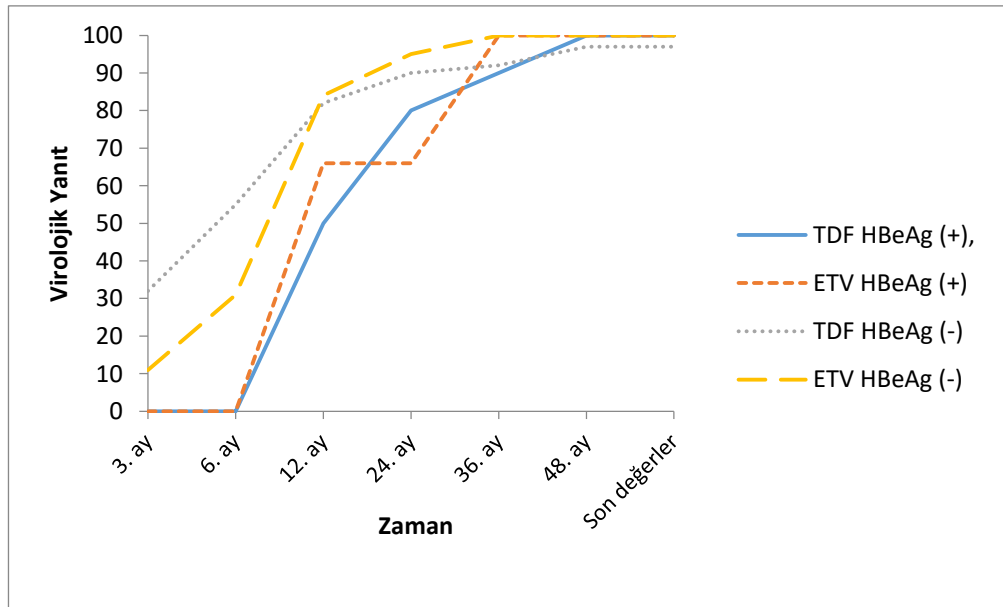
HBeAg negatif olup TDF ve ETV tedavilerini alan hastaların 6. aydaki HBV DNA negatifleşme oranları sırasıyla %55 ve %31 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,670$). 12. ayda sırasıyla %82 ve %84'e, 24. Ayda %90 ve %95'e ulaşmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p değerleri sırasıyla= 0,458 ve 0,521).

36.ayda HBeAg negatif olup TDF ve ETV kullanan hastalarda HBV DNA negatifleşme oranı % 92 ve %100'e ulaşmıştır ($p=0,486$). 48.ayda ve son poliklinik takibinde TDF alan grubunda oran %97 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,721$).

HBeAg pozitif ve negatif olan grupların kendi içinde virolojik yanıt açısından anlamlı fark yokken, gruplar birbirleri ile kıyaslandığında HBeAg negatif olan grupta virolojik yanıt 6, 12 ve 24. ayda pozitif olan gruba göre daha hızlı olmuştur. (p değerleri sırasıyla 0,001; 0,040 ve 0,045). 36 ve 48.aydaki değerlerle, son başvurudaki virolojik yanıt oranları kıyaslandığında negatifleşme açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,146 ve 0,089).

Tablo 10. TDF ve ETV alan hasta gruplarında başlangıç HBeAg durumlarına göre virolojik yanıt oranları

HBV DNA Negatifleşmesi, (n, %)	HBeAg (+), (n=13)		P değeri	HBeAg (-) (n=59)		P değeri	Total (n=72)	P değeri
	TDF (n=10)	ETV (n=3)		TDF (n=40)	ETV (n=19)			
3. ay	0(0)	0(0)	-	13(32)	2(11)	0,654	15(21)	0,054
6. ay	0(0)	0(0)	-	22(55)	6(31)	0,670	28(39)	0,001
12. ay	5(50)	2(66)	0,563	33(82)	16(84)	0,458	46(64)	0,040
24. ay	8(80)	2(66)	0,764	36(90)	18(95)	0,521	64(89)	0,045
36. ay	9(90)	3(100)	0,655	37(92)	19(100)	0,486	68(94)	0,146
48. ay	10(100)	3(100)	0,567	39(97)	19(100)	0,721	71(97)	0,089
Son değerler	10(100)	3(100)	0,567	39(97)	19(100)	0,721	71(97)	0,089



Grafik 4. TDF ve ETV alan hasta gruplarında başlangıç HBeAg durumlarına göre virolojik yanıt yüzdeleri

4.7. Serolojik Yanıt

TDF ve ETV alan gruplarda son poliklinik değerlendirmelerine göre HBeAg ve HBsAg kaybı ile serokonversiyon gelişip gelişmediği değerlendirilmiştir.

TDF kullanan 60 hastadan 5'inde (%8) HBeAg kaybı görülmüştür. 4'ünde (%7) HBeAg serokonversiyonu ve 1'inde (%2) HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir.

ETV kullanan 28 hastadan sadece 1'inde HBeAg kaybı görülmüş olup, HBeAg kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,375).

Tablo 11. TDF ve ETV alan hasta gruplarında son takibe göre serolojik yanıtların değerlendirilmesi

Serolojik Yanıt n, (%)	TDF (n=60)	ETV (n=28)	P değeri
HBeAg Kaybı, n(%)	5(8)	1(4)	0,375
HBeAg Serokonversiyonu, n(%)	4(7)	0(0)	0,209
HBsAg Kaybı, n(%)	0(0)	0(0)	0,999
HBsAg Serokonversiyonu, n(%)	1(2)	0(0)	0,682

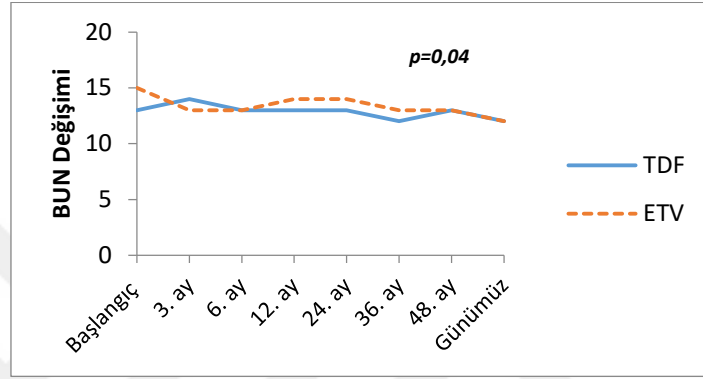
4.8. Renal Belirteçlerdeki Değişiklikler

TDF ve ETV alan grupların BUN, kreatinin, eGFR, fosfor, proteinüri ve mikroalbüminüri değerleri başlangıçtan itibaren, 3 aylık periyotlarla takip edilmiş ve her iki grup birbiri ile tablo 12'de görüldüğü gibi kıyaslanmıştır.

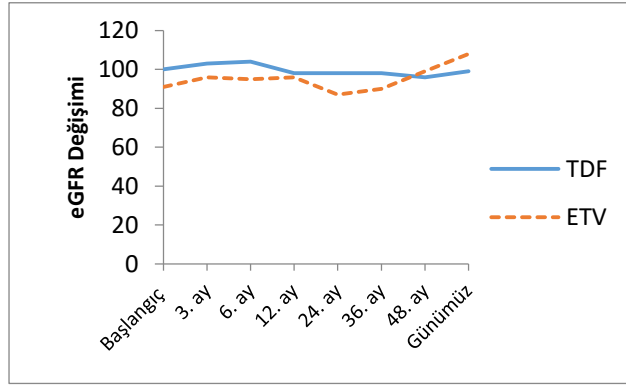
TDF ve ETV kullanan gruplarda BUN değerleri başlangıç için sırasıyla 13,3±3,6 mg/dL ve 15,5±5,8 mg/dL idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,07). 3. aydaki BUN değerleri sırasıyla 14,1±4 mg/dL ve 12,7±3,8 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,98). 6. aydaki BUN değerleri sırasıyla 13±3,4 mg/dL ve 13,1±5 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,09). 12. aydaki BUN değerleri sırasıyla 13,6±3,5 mg/dL ve 14,3±4,2 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,52). 24. aydaki BUN değerleri sırasıyla 13,8±3,4 mg/dL ve 14,5±4,2 mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,32). 36. aydaki BUN değerleri sırasıyla 12,9±3,4 mg/dL

ve $12,9 \pm 3,5$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,08$). 48. aydaki BUN değerleri sırasıyla $13,2 \pm 2,8$ mg/dL ve $14,3 \pm 4,6$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,04$). Son değerler incelendiğinde BUN değerleri sırasıyla $12,9 \pm 3,3$ mg/dL ve $13,7 \pm 5,1$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,18$).

Grafik 5.1. TDF ve ETV alan gruplarda BUN değerlerinin zamana bağlı değişimi

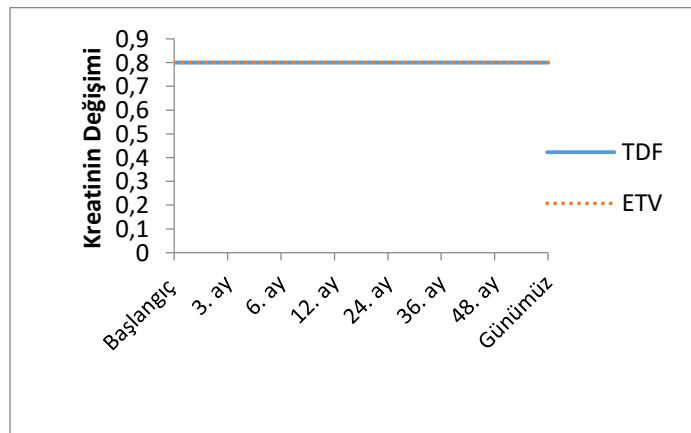


TDF ve ETV kullanan gruplarda eGFR (CKD-EPI), başlangıç için sırasıyla 100 ± 16 mL/dk/1.73 m² ve 91 ± 26 mL/dk/1.73 m² olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,09$). 3. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 103 ± 21 mL/dk/1.73 m² ve 96 ± 22 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,47$). 6. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 104 ± 17 mL/dk/1.73 m² ve 95 ± 13 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,79$). 12. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 98 ± 15 mL/dk/1.73 m² ve 96 ± 20 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,13$). 24. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 98 ± 15 mL/dk/1.73 m² ve 87 ± 20 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,17$). 36. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 98 ± 17 mL/dk/1.73 m² ve 90 ± 21 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,19$). 48. aydaki eGFR değerleri sırasıyla 96 ± 16 mL/dk/1.73 m² ve 99 ± 18 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,95$). Son değerler incelendiğinde eGFR değerleri sırasıyla 99 ± 14 mL/dk/1.73 m² ve 100 ± 14 mL/dk/1.73 m² idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,37$).



Grafik 5.2. TDF ve ETV alan gruplarda eGFR değerlerinin zamana bağlı değişimi

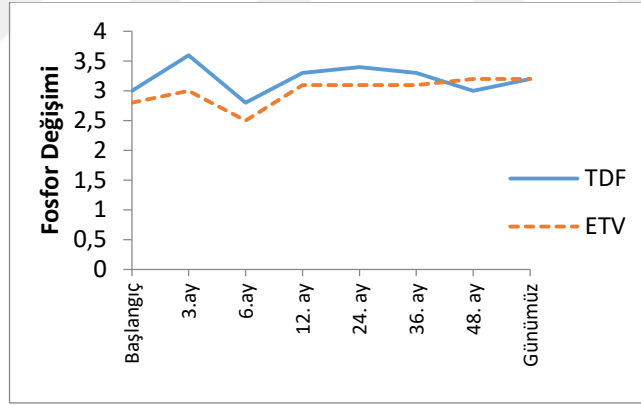
TDF ve ETV kullanan gruplarda serum kreatinin değerleri incelendiğinde başlangıç için sırasıyla ortanca (min-max) 0,8(0,5-1,4) mg/dL ve 0,8(0,5-1,5) mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,20$). 3. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,4-1,3) mg/dL ve 0,8(0,6-1,1) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,98$). 6. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,5-1,3) mg/dL ve 0,8(0,5-1,3) mg/dL olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,69$). 12. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,4-1,2) mg/dL ve 0,8(0,6-1,3) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,62$). 24. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,5-1,3) mg/dL ve 0,8(0,5-1,3) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,90$). 36. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,5-1,3) mg/dL ve 0,8(0,5-1,2) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,89$). 48. aydaki kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,5-9) mg/dL ve 0,8(0,6-1,3) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,38$). Son başvurudaki değerler incelendiğinde kreatinin değerleri sırasıyla 0,8(0,5-1,2) mg/dL ve 0,8(0,6-1) mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,48$).



Grafik 5.3. TDF ve ETV alan gruplarda kreatinin değerlerinin zamana bağlı değişimi

TDF ve ETV kullanan gruplarda fosfor değerleri incelendiğinde başlangıç için sırasıyla $3 \pm 0,27$ mg/dL ve $2,8 \pm 0,6$ mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,1$).

3. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $3,6 \pm 0$ mg/dL ve $3 \pm 0,3$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,87$). 6. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $2, \pm 0,7$ mg/dL ve $2,5 \pm 0,6$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,94$). 12. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $3,3 \pm 0,6$ mg/dL ve $3,1 \pm 0,9$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,46$). 24. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $3,4 \pm 0,6$ mg/dL ve $3,1 \pm 0,5$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,46$). 36. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $3,3 \pm 0,5$ mg/dL ve $3,1 \pm 0,6$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,28$). 48. aydaki fosfor değerleri sırasıyla $3 \pm 0,4$ mg/dL ve $3,2 \pm 0,5$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,86$). Son değerler incelendiğinde fosfor değerleri sırasıyla $3,2 \pm 0,5$ mg/dL ve $3,2 \pm 0,4$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,36$).

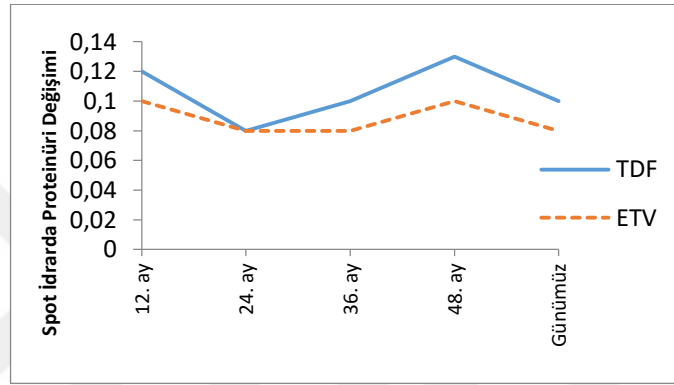


Grafik 5.4. TDF ve ETV alan gruplarda fosfor değerlerinin zamana bağlı değişimi

TDF ve ETV kullanan gruplarda spot idrarda proteinüri (x1000) ve albüminüri değerleri incelendiğinde ilk 6 aydaki değerlerin çoğuna ulaşılamadı. Bu sebeple değerlendirme 12. aydan başlatıldı. Grafik-5.5'te proteinürinin zamana bağlı değişimi iki grup arasında kıyaslayanmıştır.

12. aydaki proteinürinin ortanca (min-max) değerleri sırasıyla $0,12(0,06-0,37)$ mg/g ve $0,10(0,05-0,25)$ mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,34$). 24. aydaki proteinüri değerleri sırasıyla $0,08(0,06-0,35)$ mg/g ve $0,08(0,04-$

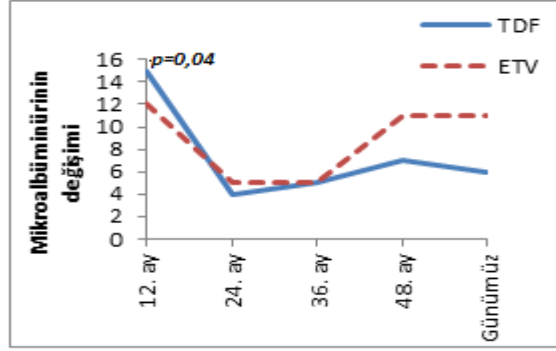
0,29) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,61$). 36. aydaki proteinüri değerleri sırasıyla 0,10(0,04-0,25) mg/g ve 0,08(0,03-0,3) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,40$). 48. aydaki proteinüri değerleri sırasıyla 0,13(0,06-5,50) mg/g ve 0,10(0,09-0,3) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,77$). Son başvuru değerleri incelendiğinde proteinüri değerleri sırasıyla 0,10(0,01-0,35) mg/g ve 0,08(0,6-0,25) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,16$).



Grafik 5.5. TDF ve ETV alan gruplarda spot idrarda proteinüri değerlerinin zamana bağlı değişimi

TDF ve ETV kullanan gruplarda spot idrarda albüminüri değerlerinin zaman bağlı değişimi grafik-5.6'da gösterilmiştir.

12. aydaki albüminüri ortanca (min-max) değerleri sırasıyla 15(2-43) mg/g ve 12(2-14) mg/g olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,04$). 24. aydaki albüminüri değerleri sırasıyla 4(1-19) mg/g ve 5(3-13) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,77$). 36. aydaki albüminüri değerleri sırasıyla 5(2-60) mg/g ve 5(4-26) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,54$). 48. aydaki albüminüri değerleri sırasıyla 7(3-103) mg/g ve 11(7-56) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,43$). Son başvuru değerleri incelendiğinde albüminüri değerleri sırasıyla 6(2-125) mg/g ve 4(2-64) mg/g idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,55$).



Grafik 5.6. TDF ve ETV alan gruplarda spot idrarda albüminüri değerlerinin zamana bağlı değışimi

Tablo 12. TDF ve ETV alan hasta gruplarında zamana bağlı renal belirteçlerdeki değışiklikler

Renal Belirteçlerdeki Değişiklikler		TDF (n=60)	ETV (n=28)	P değeri
BUN, mg/dL, (ort, ± ss)	Başlangıç	13,3±3,6	15,5±5,8	0,07
	3. ay	14,1±4	12,7±3,8	0,98
	6. ay	13±3,4	13,1±5	0,09
	12. ay	13,6±3,5	14,3±4,2	0,52
	24. ay	13,8±3,4	14,5±4,2	0,32
	36. ay	12,9±3,4	12,9±3,5	0,08
	48. ay	13,2±2,8	14,3±4,6	0,04
	Son değerler	12,9±3,3	13,7±5,1	0,18
eGFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ² , (ort, ± ss)	Başlangıç	100±16	91±26	0,09
	3. ay	103±21	96±22	0,47
	6. ay	104±17	95±13	0,79
	12. ay	98±15	96±20	0,13
	24. ay	98±15	87±20	0,17
	36. ay	98±17	90±21	0,19
	48. ay	96±16	99±18	0,95
	Son değerler	99±14	100±14	0,37
Kreatinin, mg/dL, [ortanca (min-max)]	Başlangıç	0,8(0,5-1,4)	0,8(0,5-1,5)	0,20
	3. ay	0,8(0,4-1,3)	0,8(0,6-1,1)	0,98
	6. ay	0,8(0,5-1,3)	0,8(0,5-1,3)	0,69
	12. ay	0,8(0,4-1,2)	0,8(0,6-1,3)	0,62
	24. ay	0,8(0,5-1,3)	0,8(0,5-1,3)	0,90
	36. ay	0,8(0,5-1,3)	0,8(0,5-1,2)	0,89
	48. ay	0,8(0,5-9)	0,8(0,6-1,3)	0,38
	Son değerler	0,8(0,5-1,2)	0,8(0,6-1)	0,48
Fosfor, mg/dL, (ort, ± ss)	Başlangıç	3 ± 0,27	2,8 ± 0,6	0,1
	3. ay	3,6 ± 0	3 ± 0,3	0,87
	6. ay	2,8 ± 0,7	2,5 ± 0,6	0,94
	12. ay	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,9	0,46
	24. ay	3,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5	0,46
	36. ay	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,6	0,28
	48. ay	3 ± 0,4	3,2 ± 0,5	0,86
	Son değerler	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,4	0,36
Proteinüri, x1000, mg/g, [ortanca (min-ss)]	12. ay	0,12(0,06-0,37)	0,10(0,05-0,25)	0,34
	24. ay	0,08(0,06-0,35)	0,08(0,04-0,29)	0,61

max)]	36. ay	0,10(0,04-0,25)	0,08(0,03-0,3)	0,40
	48. ay	0,13(0,06-5,50)	0,10(0,09-0,3)	0,77
	Son değerler	0,10(0,01-0,35)	0,08(0,6-0,25)	0,16
Mikroalbüminüri, mg/g, [ortanca (min- max)]	12. ay	15(2-43)	12(2-14)	0,04
	24. ay	4(1-19)	5(3-13)	0,77
	36. ay	5(2-60)	5(4-26)	0,54
	48. ay	7(3-103)	11(7-56)	0,43
	Son değerler	6(2-125)	4(2-64)	0,55

TDF ve ETV alan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunun son takip değerlerinin renal belirteçler açısından karşılaştırılması tablo 13 ve grafik 6'da gösterilmiştir. Tablodaki p1 değeri TDF ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol), p2 değeri ETV ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grupları arasındaki istatistiksel farkı temsil etmektedir.

Buna göre TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla ortalama (\pm ss) BUN değerleri 13,5 \pm 3,5 mg/dL, 14,8 \pm 5,1 mg/dL ve 14,1 \pm 4,2 mg/dL olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p1= 0,917, p2=0,309).

TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla ortanca (min-max) kreatinin değerleri 0,8(0,4-1,23) mg/dL, 0,8(0,5-1,28) mg/dL ve 0,8(0,49-1,28) mg/dL olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p1= 0,479, p2=0,769).

TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla eGFR (CKD-EPI) değerleri 97 \pm 15 mL/dk/1.73 m², 93 \pm 20 mL/dk/1.73 m² ve 94,4 \pm 18 mL/dk/1.73 m² olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p1= 0,653, p2=0,822).

TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla fosfor değerleri 3,2 \pm 0,5 mg/dL, 3 \pm 0,4 mg/dL ve 3,1 \pm 0,5 mg/dL olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p1= 0,609, p2=0,983).

TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla ortanca (min-max) proteinüri (x1000) değerleri 0,11(0,01-0,35) mg/dL, 0,08(0,03-5,1) mg/dL ve 0,08(0,03-5,1) mg/dL olup, TDF ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol)

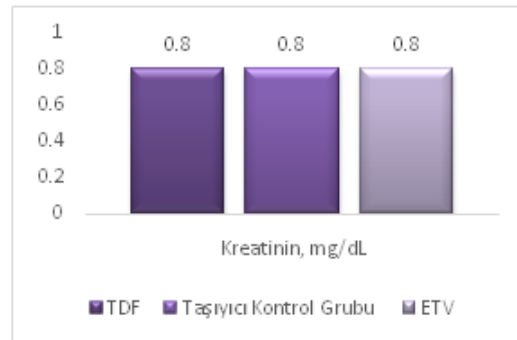
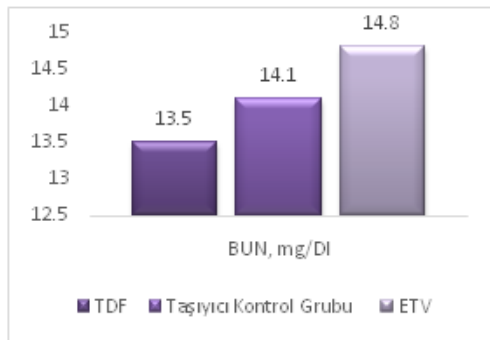
arasında istatistiksel anlamlı fark varken ($p_1 = 0,037$), ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) arasında anlamlı fark yoktu ($p_2 = 0,668$).

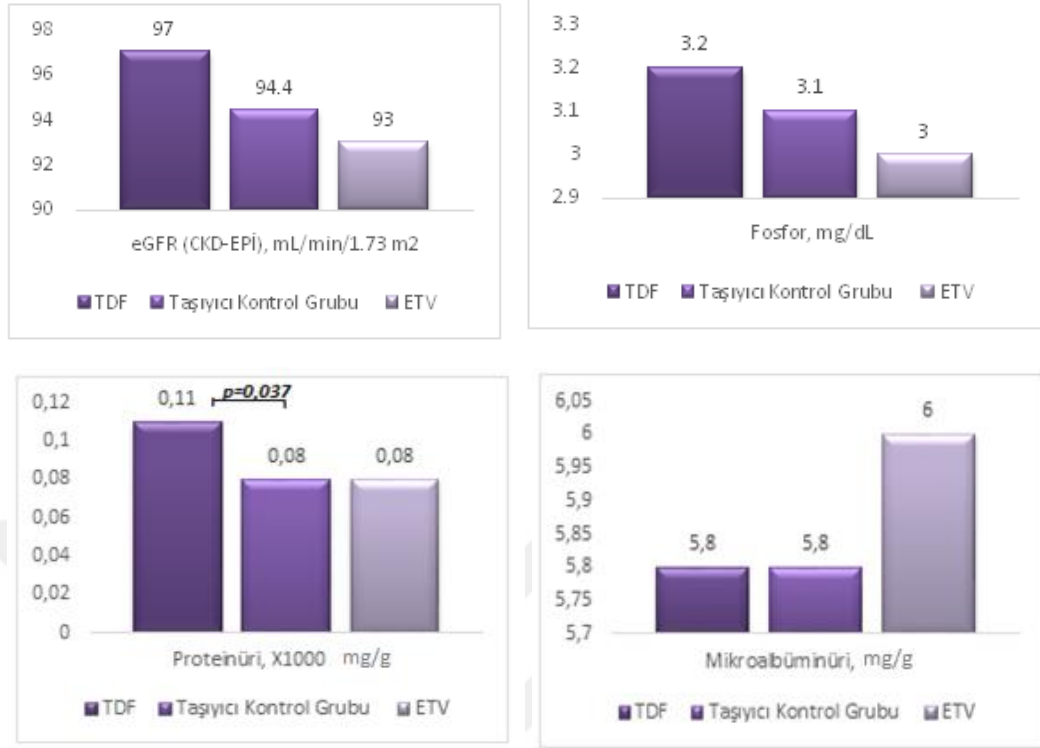
TDF, ETV ve kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda sırasıyla ortalama (min-max) mikroalbüminüri değerleri 5,8(1,4-125) mg/dL, 6(2-64) mg/dL ve 5,8(1,7-613) mg/dL olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p_1 = 0,601$, $p_2 = 0,620$).

Tablo 13. TDF ve ETV alan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunun en son takip değerlerinin renal belirteçler açısından karşılaştırılması

Renal Belirteçler	TDF (n=60)	ETV (n=28)	Taşıyıcı Kontrol Grubu (n=22)	P1 Değeri	P2 Değeri
BUN, mg/dL, (ort, ± ss)	13,5±3,5	14,8±5,1	14,1±4,2	0,917	0,309
Kreatinin, mg/dL, [ortalama (min-max)]	0,8(0,4-1,23)	0,8(0,5-1,28)	0,8(0,49-1,28)	0,479	0,769
eGFR (CKD-EPI), mL/dk/1.73 m ² , (ort, ± ss)	97±15	93±20	94,4±18	0,653	0,822
Fosfor, mg/dL, (ort, ± ss)	3,2±0,5	3±0,4	3,1±0,5	0,609	0,983
Proteinüri, mg/g, [ortalama (min-max)]	0,11(0,01-0,35)	0,08(0,03-5,1)	0,08(0,03-5,1)	0,037	0,668
Mikroalbüminüri, mg/g, [ortalama (min-max)]	5,8(1,4-125)	6(2-64)	5,8(1,7-613)	0,601	0,620

(p_1 : TDF-Taşıyıcı kontrol, p_2 : ETV-Taşıyıcı kontrol)





Grafik 6. TDF ve ETV alan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunun son takip değerlerinin renal belirteçler açısından karşılaştırılması

4.9. Kemik Mineralizasyonu Üzerine Yan Etki

TDF ve ETV alan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunun kemik mineral dansiteleri Dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmüş, femur total (kalça), femur boyun ve bel için T ve Z skorları karşılaştırılmıştır. TDF kullanıp DEXA'sı olan 48 hasta ve ETV kullanıp DEXA'sı olan 25 hasta mevcuttu. TDF alan hasta grubunda DEXA antiviral tedavinin ortalama 5. yılında, ETV kullananlarda ortalama 4,7. yılında çekilmişti. Kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) olup antiviral tedavi almayan grupta 8, taşıyıcı olmayan grupta ise 40 kişinin DEXA'sı vardı. Bütün bu gruplar tablo 14'de osteopeni ve osteoporoz varlığı açısından kıyaslanmıştır.

TDF kullanan 48 hastadan 29'unda (%60), ETV alan 25 hastadan 13'ünde (%52), kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda 8 kişiden 4'ünün (%50) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda 40 kişiden 12'sinin (%30) osteopenisi mevcuttu. Gruplar kıyaslandığından TDF ve taşıyıcı olmayan kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,004$).

TDF kullanan 48 hastadan 10'unda (%21), ETV alan 25 hastadan 5'inde (%20), taşıyıcı olmayan kontrol grubunda 40 kişiden 19'unun (%48) osteoporozu mevcuttu. Gruplar kıyaslandığından TDF ve taşıyıcı olmayan kontrol grubu arasında ve ETV ile taşıyıcı olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p_3=0,008$ ve $p_5:0,023$).

Tablo 14. TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının osteopeni ve osteoporoz varlığı açısından karşılaştırılması

Hastalık		TDF (n=48)	ETV (n=25)	Taşıyıcı kontrol grubu (n=8)	Taşıyıcı olmayan kontrol grubu (n=40)	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5
Osteoporoz	Var, n(%)	10(21)	5(20)	0(0)	19(48)	0,595	0,184	0,008	0,224	0,023
	Yok, n(%)	38(79)	20(80)	8(100)	21(52)					
Osteopeni	Var, n(%)	28(58)	13(52)	4(50)	11(28)	0,393	0,473	0,003	0,619	0,042
	Yok, n(%)	20(42)	12(48)	4(50)	29(72)					

p_1 :TDF-ETV, p_2 :TDF-Taşıyıcı kontrol grubu, p_3 : TDF-Taşıyıcı olmayan kontrol grubu, p_4 : ETV- Taşıyıcı kontrol grubu, p_5 : ETV- Taşıyıcı olmayan kontrol grubu

TDF ve ETV kullanan hasta grupları ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol grubu) olan ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının ortalama Tve Z skorları tablo 15'te, T skorlarının ortanca (min-max) değerleri aşağıdaki grafik 7'deki box plot grafiklerinde kıyaslanmıştır.

Bel için ortalama (\pm ss) Z skorları TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarında sırasıyla $-0,96\pm 1,23$, $-0,51\pm 1,13$, $-0,54\pm 0,84$ ve $-0,53\pm 1,21$ idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p_1=0,158$, $p_2=0,284$, $p_3=0,112$, $p_4=0,278$ ve $p_5=0,855$).

Femur Total (kalça) için ortalama (\pm ss) Z skorları TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarında sırasıyla -

0,13±1,15, 0,08±1,02, 0,57±0,75 ve -0,03±0,97 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p1=0,450, p2=0,057, p3= 0,579, p4=0,248 ve p5=0,827).

Femur boyun için ortalama (±ss) Z skorları TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarında sırasıyla -0,23±0,92, 0,09±1,04, 0,22±1,12 ve 0,08±0,96 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p1=0,212, p2=0,430, p3= 0,141, p4=0,813 ve p5=0,711).

Tablo 15. TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının ortalama T ve Z skorlarının karşılaştırılması

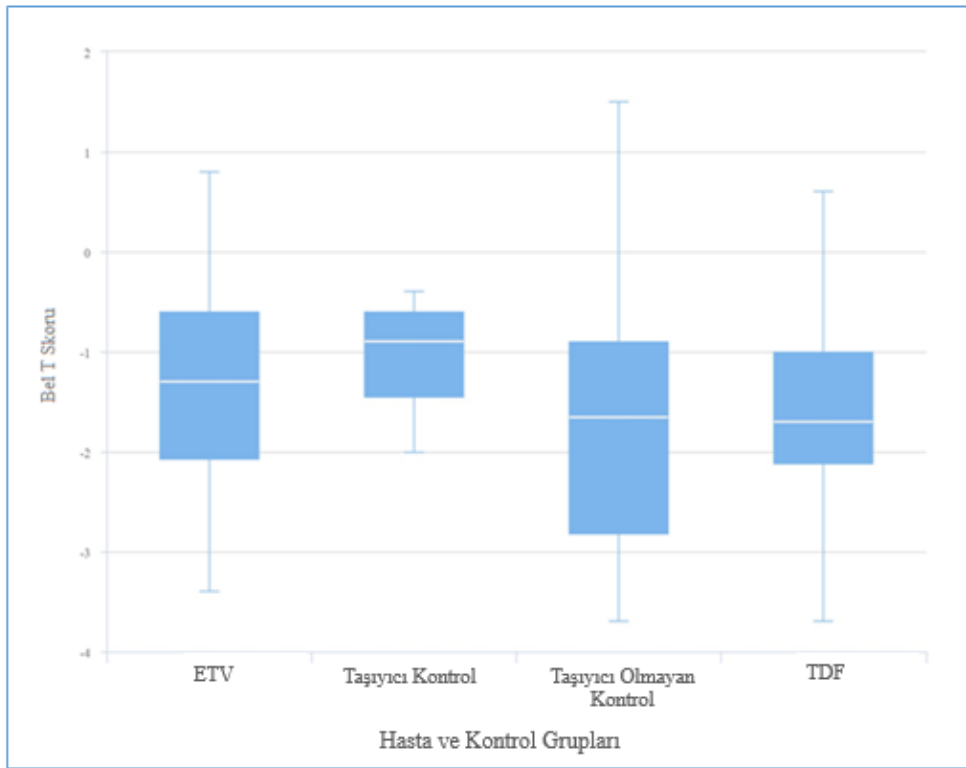
DEXA	TDF (n=48)	ETV (n=25)	Taşıyıcı kontrol grubu (n=8)	Taşıyıcı olmayan kontrol grubu (n=40)	p1	p2	p3	p4	p5
Bel Z Skoru	-0,96±1,23	-0,51±1,13	-0,54±0,84	-0,53±1,21	0,158	0,284	0,112	0,278	0,855
Bel T Skoru	-1,48±1,7	-1,40±1,31	-0,89±0,91	-1,72±1,27	0,472	0,151	0,368	0,282	0,788
Femur Total (kalça) Z Skoru	-0,13±1,15	0,08±1,02	0,57±0,75	-0,03±0,97	0,450	0,057	0,579	0,248	0,827
Femur Total (kalça) T Skoru	-0,54±1,12	-0,46±1,1	0,14±0,74	-0,91±1,02	0,767	0,044	0,123	0,151	0,834
Femur Boyun Z Skoru	-0,23±0,92	0,09±1,04	0,22±1,12	0,08±0,96	0,212	0,430	0,141	0,813	0,711
Femur Boyun T Skoru	-0,96±0,96	-0,69±1,11	-0,32±1,21	-1,2±1,1	0,329	0,311	0,403	0,488	0,741

Grafik 7’de T skorlarının ortanca (min-max) değerleri gösterilmiştir. Buna göre DEXA bel T skorları TDF alan hasta grubunda -1,7 (-3,7 ve 1,9); ETV alan hasta grubunda -1,3 (-4,6 ve 0,8); kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda -0,9 (-2,0 ve 0,8) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -1,6 (-3,7 ve 1,5) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

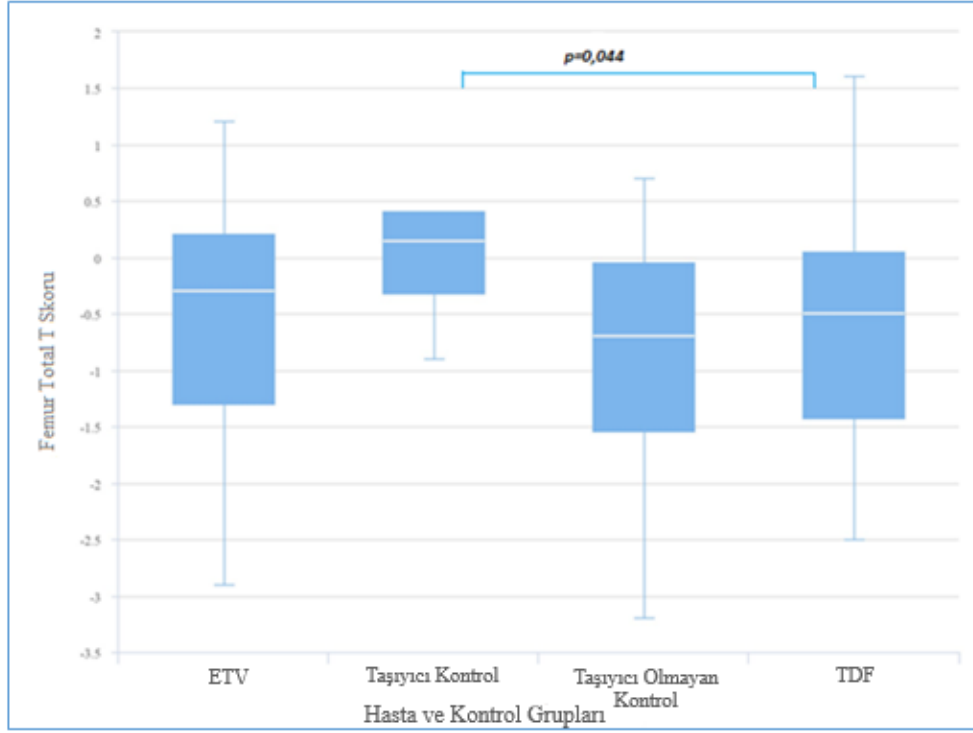
DEXA femur total (kalça) T skorları, TDF alan hasta grubunda -0,5 (-2,5 ve 3,2); ETV alan hasta grubunda -0,3 (-2,9 ve 1,2); kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda -0,1 (-0,9 ve 1,6) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -0,7 (-3,2 ve 0,7) idi.

Gruplar karşılaştırıldığından TDF kullanan hastalarla, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,044$).

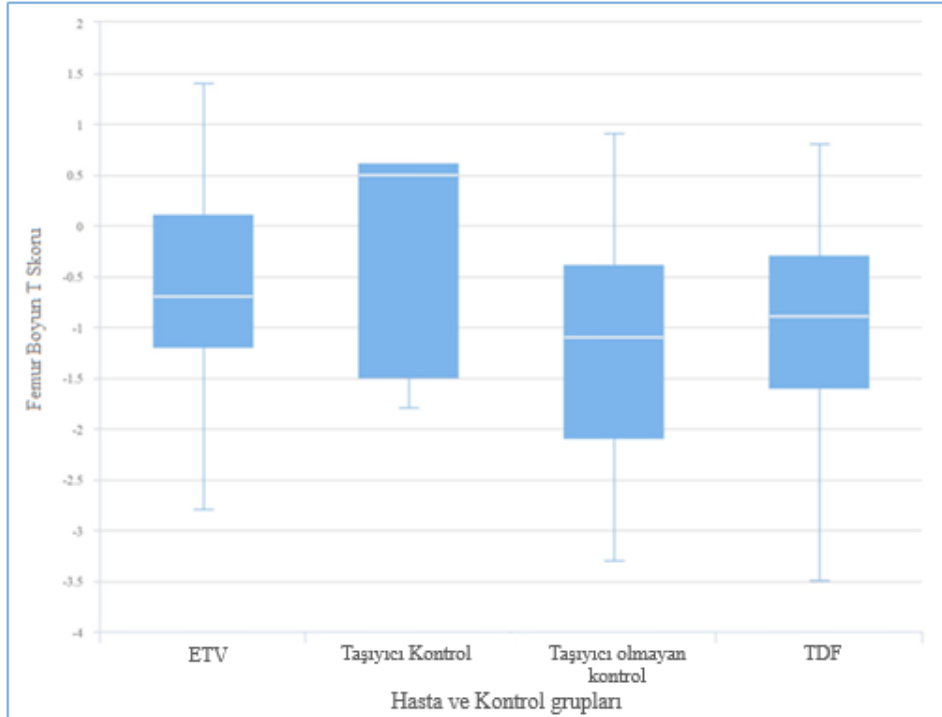
Femur boyun bölgesi için T skorları TDF alan hasta grubunda -0,9 (-3,5 ve 0,8); ETV alan hasta grubunda -0,7 (-,8ve 1,4); kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda 0,5 (-1,8 ve 0,6) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -1,1 (-3,3 ve 0,9) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.



Grafik 7.1 DEXA bel T skorlarının karşılaştırılması



Grafik 7.2. DEXA femur total (kalça) T skorlarının karşılaştırılması



Grafik 7.3. DEXA femur boyun T skorlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

TDF, moleküler yapısı adefovire benzeyen bir nükleotid analogudur. Kronik HBV enfeksiyonlarında kullanıldığı gibi aynı zamanda antiretroviral tedavide de kullanılmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisi için 2008 yılında FDA onayı almış ve 300 mg/gün kullanımı önerilmiştir. Günümüzde kullanılan preparatları 245 mg günlük dozlar içermektedir. Nefrotoksik yan etkileri adefovir ile karşılaştırıldığında daha azdır. İlacın en büyük avantajı henüz ilaç direncinin tanımlanmamış olmasıdır.

TDF'ye bağlı en sık karşılaşılan yan etkiler arasında özellikle HIV pozitif hastalarda daha yaygın olarak görülen ve ortalama %4 oranında karşılaşılan nefrotoksik yan etkilerdir. Bu etkiler ilaç dozunun azaltılması ya da ilacın kesilmesinin ardından geri dönüşümlüdür. Benzer şekilde HIV enfeksiyonlu hastalarda daha sık görülmek üzere osteomalazi gelişebilir. Yan etkileri arasında önemli olarak kabul edilen kemik mineral dansitesinde azalma da dikkate değer niteliktedir. Özellikle tedavi öncesi ve sonrasında kemik dansitometri ölçümleri bu azalmayı objektif olarak ortaya koyabilir.

TDF kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılan antiviral bir ajandır. Tedavi başarısı son derece iyidir. Bununla birlikte yan etkilerin erken dönemde belirlenmesi gerekir. Bu durumda tedavi başarısının olumsuz etkilenmesi de engellenmiş olur. Bu nedenle hastaların periyodik olarak takip edilmeleri ve bazı parametrelerin izlenmesi gerekir. Bunlara serum kreatinin seviyeleri, serum fosfat düzeyleri ve idrar analizleri dahildir. Serum kreatinin düzeylerinde artış, serum fosfat düzeylerinde azalma ve idrar analizinde protein kaybı önemli bir nefrotoksik yan etki göstergesidir. Bu testlerin henüz renal fonksiyonların kompanzasyon safhasında olduğu bir dönemde bozulmaya başlaması, yan etkilerin erken dönemde fark edilmesi daha

kolay mücadele edilmesine katkı sağlar. TDF kullanan hastalarda ayrıca yapılması gereken testler kemik dansite ve 25 OH vitamin D₃ ölçümü olup, kemik yoğunluğunda azalma saptanan hastalara D vitamini desteği uygulanabilir (117).

5.1. Virolojik, Serolojik ve Biyokimyasal Yanıt

Marcellin ve arkadaşlarının, Fransa genelinde yaptığı ve 58 merkezin katıldığı prospektif bir çalışma olan VİREAL çalışmasında TDF kullanan KHB ile takipli gerçek yaşam kohortlarından oluşan hastalarda uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmiştir. Çalışmaya naif ya da tedavi deneyimli olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar alınmıştır. HIV, HCV ve HDV ile koenfekte hastalarla HCK gelişmiş olanlar çalışmaya alınırken, 440 hasta çalışmaya alınmış, bunlardan 328'i çalışmayı tamamlayabilmiştir. Hastaların verileri başlangıçtan itibaren poliklinik vizitlerinde 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda kaydedilmiş olup HBV DNA'sı <69 IU/mL virolojik cevap olarak tanımlanmıştır. Viral relaps HBV DNA'da bazal değere göre 1 log₁₀ IU/mL artış göstermesi olarak tanımlanmıştır. Çalışmadaki populasyonun %70'i erkek ve çoğunluğu HBeAg negatif olup, hastaların yarısından fazlası tedavi deneyimliydi.

On ikinci aydan itibaren hastaların % 92'sinin HBV DNA'sı 69 IU/mL'nin altında iken 36. aya gelince %96'ya yükseldiği belirtilmiştir. On ikinci ayda HBeAg negatif olan grupta virolojik cevap % 90, HBeAg pozitif olanlarda %80 imiş. Hastalardan 3'ünün HBV DNA'sı başlangıçta ve son poliklinik vizitinde 69 IU/mL'nin altındaymış. Başlangıçta HBV DNA'sı 69 IU/mL'nin altında olan 169 hastadan tedavi sırasında 13'ünde viral kırılma (breakthrough) gerçekleştiği belirtilmiştir. Bu 13 hastadan 11'inde bu durum geçici olduğu ve viral kırılma gerçekleşen hastaların hepsinin TDF tedavisine devam edip çalışmayı tamamladığı bildirilmiştir.

On ikinci aydan itibaren hastaların %76,8'inin ALT seviyeleri normale gelmiştir. Otuz altıncı ayda bu oran % 78'e ulaşmış olup 3. yıl itibari ile ortalama ALT seviyeleri 62.7 U/mL'den 31,3 U/mL'ye gerilemiştir.

Başlangıçta HBeAg'si pozitif olan 80 hastadan 36'sında (%45) HBeAg kaybı ve 20'sinde HBeAg serokonversiyonu olmuştur. Çalışma sırasında 14 hastada (%3) HBsAg kaybı görülmüş ve 7 hastada HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir (11).

Park ve arkadaşlarının 345 KHB tedavi naif hastada yapmış olduğu çalışmada ETV ve TDF arasında uzun dönemli etki karşılaştırılmıştır. Bunlardan 200'ü ETV, 145'i TDF almaktaydı. Hastaların takiplerinde serum HBV DNA seviyeleri devamlı olarak düşmüştür. 3, 6 ve 12. aylardaki değişiklikler sırasıyla $-4,26 \log_{10}$ IU/mL, $-4,89 \log_{10}$ IU/mL ve $-5,12 \log_{10}$ IU/mL olarak tespit edilmiştir. HBV DNA'da 12. aydaki bazal değerlere göre ortalama değişiklik ETV ve TDF alan grupta benzer olup, sırasıyla $-5,01$ ve $-5,22 \log_{10}$ IU/mL idi ($p=0,559$). Bir yıllık tedavinin sonunda virolojik yanıt (HBV DNA seviyelerinin <20 IU/mL) %76,7, ALT normalizasyon oranı %81,5 ve HBeAg kaybı/serokonversiyonu %14,9 olarak tespit edilmiştir. Birinci yıl itibari ile virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıtlar açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, başlangıç HBeAg'leri pozitif olanlarda HBV DNA seviyeleri, TDF alan grupta ETV alan gruba göre daha çok baskılandığı görülmüştür ($-5,92$ 'ye $-5,78 \log_{10}$ IU/mL, $p=0,022$). 3, 6, 12, 24 ve 36. aylardaki kümülatif virolojik cevap oranları sırasıyla ETV alan grupta %21, %55, %75, %84 ve %87 iken, TDF alan grupta %19, %52, %83, %91 ve %94 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,222$). Ancak HBeAg pozitif gruplar kıyaslandığından 6, 12, 24 ve 36. aylardaki kümülatif virolojik cevap oranları ETV alan grup için sırasıyla %28, %57, %70 ve %77 iken, TDF alan grup için sırasıyla %37, %73, %84 ve %91 bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,035$) (118).

Cai ve arkadaşlarının tedavi naif ve HBeAg pozitif KHB hastalarında, TDF ve ETV'nin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada toplam 320 hasta 144 hafta boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada TDF ve ETV alan gruplarda HBV DNA'nın tespit edilemeyecek seviyelere inmesinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla 12. haftada %12,2-%9,8 $p=0,492$; 24. haftada %44,5-%38 $p=0,242$; 36. haftada %67,9-%57,8 $p=0,068$; 48. haftada %80,6-%71,9 $p=0,071$; 72. haftada %83-%73,9 $p=0,057$; 96. haftada %89,2-%81,2 $p=0,053$; 120. haftada %90,4-%86,1 $p=0,262$; 144. haftada %91,6-%86,9 $p=0,2$). Toplam 144 haftanın sonunda ALT normalizasyonu TDF alan grupta %86,3 ve ETV alan grupta %87,7 olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,712$). Yukarıdaki periyodik takip zamanlarının her birinde yapılan ölçümlerde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde HBeAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu için her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 144. haftada HBeAg kaybı yüzdesi

sırasıyla TDF ve ETV alan gruplarda %32,6 ve %34,7 ($p=0,703$) iken, HBeAg serokonversiyonu yüzdesi %18 ve %25,3 ($p=0,136$) olarak tespit edilmiştir (13).

Kim ve arkadaşlarının tedavi naif ve deneyimli hastalarda yaptıkları tek merkezli bir çalışmada ETV ve TDF alan hastalarda tam virolojik yanıt oranları değerlendirilmiştir. ETV alan grupta takip süresinin sonunda virolojik yanıt %94,2; tedavi naif grupta %97,6 ve tedavi deneyimli grupta %73 olarak saptanmıştır. Kırk sekizinci haftadaki virolojik yanıt oranları HBeAg negatif hastalarda %80,8 ve HBeAg pozitif olanlarda %63,8 olduğu görülmüştür. TDF alan grupta takip süresinin sonunda virolojik yanıt %91,1; tedavi naif grupta %94,3 ve tedavi deneyimli grupta %85,7 olduğu belirlenmiştir. Tedavi deneyimli grupta virolojik yanıtın ulaşma süresi naif olanlara göre da uzun olarak saptanmıştır. Kırk sekizinci haftadaki virolojik yanıt oranları HBeAg negatif hastalarda %80,8 ve HBeAg pozitif olanlarda %63,8 idi (119).

Yu ve arkadaşları tarafından yapılan, tedavi naif KHB hastalarında TDF ve ETV'ye virolojik cevap ve güvenilirliği araştıran retrospektif kohort çalışmasında 12 aylık veriler 3 aylık periyotlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmada tam virolojik yanıt HBV DNA'nın tespit edilemeyen seviyelerde olması (<120 kopya/mL) olarak tanımlanmıştır. Virolojik kırılma (breakthrough) HBV DNA'nın ardışık iki ölçümde $1 \log_{10}$ ya da 10 kat artması ya da tam virolojik yanıt elde edildikten sonra ardışık iki ölçümde >120 kopya/mL'nin üzerinde tespit edilmesi şeklinde tanımlanmıştır. ALT'nin 40 IU/mL 'nin altına inmesi ALT normalizasyonu olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya alınan 107 hastadan 49'u TDF ve 58'i ETV kullanmakta iken TDF alan grubun % 53,1'i ETV alan grubun % 62,1'i HBeAg pozitif olarak bulunmuştur. Ortalama bazal HBV DNA, TDF alan grupta $6,98 \log_{10}$ kopya/mL iken ETV alan grupta $7,05 \log_{10}$ kopya/mL olarak saptanmıştır. Tam virolojik yanıt TDF ve ETV alan gruplarda sırasıyla 3. ayda %6,1'e %13,8; 6. ayda %44,9'e %39,7; 9. ayda %53,4'e %62,3 ve 12. ayda %89,6'e %83,2 olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,991$). TDF alan grupta HBV DNA'daki düşüş $-4,83 \log_{10}$ kopya/mL, ETV alan grupta $-4,84 \log_{10}$ kopya/mL olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,809$). On iki aylık takip boyunca virolojik kırılma görülmemiştir.

TDF ve ETV alan gruplar arasında HBeAg kaybı ve serokonversiyon oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. TDF alan hastalardan 1'inde (%3,8), ETV alan

hastalardan 2'sinde (%5,6) HBeAg kaybı görülmüş olup HBeAg serokonversiyonu ETV alan hastalardan 2'sinde (%5,6) saptanmış ve her iki grupta da HBsAg kaybı görülmemiştir.

Başlangıçta TDF alan hastalardan anormal ALT'si olan 39, ETV alan hastalardan anormal ALT'si olan 43 hasta vardı. On ikinci ayın sonunda TDF ve ETV alan gruplarda ALT normalizasyon oranları sırasıyla %79,5 ve %90,1 olarak bulunmuş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.862$) (120).

Pan ve arkadaşlarının KHB hastalarında, TDF'nin etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çok merkezli prospektif bir çalışmada hastaların labrotuvar değerleri başlangıç, 4. hafta, 8. hafta ve bundan sonra 48. haftaya kadar 8 haftalık periyotlarla kaydedilmiş. Dördüncü hafta itibariyle hastaların %21'inin, 24. haftada %61'inin ve 48. haftada %82'sinin HBV DNA'sı 400 kopya/mL'nin altında bulunmuştur. Kırk sekizinci haftanın sonunda HBeAg negatif olan hastalarda HBV DNA negatifleşmesi %100'e ulaşırken, HBeAg pozitif olan hastalarda %70 olarak saptanmıştır. Bu durum HBeAg negatif hastalarda pozitif olanlara kıyasla, bazal HBV DNA seviyelerinin daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (HBeAg negatif ve pozitiflerde sırasıyla $6,1 \pm 1,4 \log_{10}$ kopya/mL ve $8,5 \pm 1,2 \log_{10}$ kopya/mL).

Hastaların %26'sının bazal ALT seviyeleri normalken, 48. haftada %66'sının normal aralıktaydı. Başlangıç ALT seviyeleri $103,5 \pm 149,6$ U/L, 48. hafta $35,7 \pm 17,9$ U/L'ye gerilediği görülmüştür.

Başlangıçta 52 hastanın HBeAg'si pozitif olup 48. haftada bunlardan 6'sının (%12) HbeAg kaybı ve serokonversiyonu gerçekleşmiş olup takip sonunda hiçbir hastada HBsAg kaybı görülmemiştir (121).

Buti ve arkadaşlarının yaptığı 7 yıllık açık etiketli çalışmada, HBeAg pozitif ve negatif KHB hastalarında, TDF'nin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. En az 1 yıllık TDF ya da ADV randomize tedavilerinden birini alan hastalar açık etiketli çalışmaya alınmaya uygun görülmüştür. Bu hastalara toplam tedavi süresi 8 yıl olacak şekilde TDF verilmiştir. Başlangıçları randomize olan 641 hastadan 585'i açık etiketli çalışmaya alınmış, bunlardan 437'si 7 yıl boyunca çalışmada kalmıştır. Virolojik cevap plazma HBV DNA'sının <69 IU/mL (<400 kopya/mL) olması olarak tanımlanmış olup

COBAS Taqman yöntemiyle ölçülebilen en düşük limit olan <29 IU/mL (<169 kopya/mL) olan ölçümler de analiz edilmiştir. Tedavinin 7. yılında her iki grupta da hastaların neredeyse tamamında HBV DNA düzeylerinin baskılandığı görülmüştür (her iki ölçüm sınırı için %99,3). HBeAg negatif olan hastalarda %99,3 pozitif olanlarda %99,4 olduğu görülmüştür.

Başlangıçta anormal ALT'si olan hastalardan 7. yılın sonunda toplamda %80'inin ALT düzeyleri normale dönmüştür. Ancak HBeAg negatif olan 42 (ortalama ALT seviyeleri 49 U/L), pozitif olan 40 hastada (ortalama ALT seviyeleri 51 U/L), tedavi sonunda ALT normalizasyonu görülmemiştir.

Çalışmanın başında 154 hasta HBeAg pozitif olup 7 yıllık takibin sonunda %54,5'inde HBeAg kaybı, %39,6'sında HBeAg serokonversiyonu tespit edilmiştir. HBeAg pozitif hastalardan %11,8'inde HBsAg kaybı ve %9,7'sinde HBsAg serokonversiyonu gelişmiştir. Başlangıçta HBeAg negatif olan 375 hastadan 5. yılda sadece bir hastada HBsAg kaybı görülmüştür (122).

Çalışmamızda en az 2 yıl süreyle antiviral tedavi alan, 18 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 60'ı TDF, 28'i ETV kullanmaktaydı. TDF kullananların %62'si naif, %38'i tedavi deneyimli idi. ETV kullanan hastalardan %64'ü naif, %36'sı tedavi deneyimli idi. Gruplar arasında başlangıçta tedavi deneyimi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,503$). TDF ve ETV kullanan hastalardan başlangıç HBV DNA'sı negatif olanlar sırasıyla 3 (%5) ve 5 (%18) kişi idi ($p=0,071$). Ortalama HBV DNA total olarak $4,6\pm 2,5 \log_{10}$ IU/mL iken, TDF alan grupta HBV DNA $4,7\pm 2,3 \log_{10}$ IU/mL, ETV alan grupta $4,1\pm 2,9 \log_{10}$ IU/mL idi ($p=0,275$). Çalışmamızda virolojik yanıt, NA kullanan hastalarda HBV DNA'nın PCR ile saptanamayacak düzeye inmesi olarak tanımlanmıştır.

Virolojik yanıt değerlendirildiğinde, başlangıç HBV DNA'ları negatif olanlar ya da sonuçlarına ulaşılamayanlar değerlendirmeye alınmamıştır. Buna göre toplamda 72 hastada virolojik yanıt değerlendirilmiştir. Başlangıç HBV DNA'sı pozitif olan hastalardan toplam 13 kişinin HBeAg'si pozitif olmakla birlikte bunlardan 10'u TDF, 3'ü ETV almaktaydı. 48. aydan itibaren her iki grupta da HBV DNA'lar %100 negatifleşmişti, ancak TDF ve ETV alan gruplar arasında fark yoktu ($p=0,567$). HBeAg negatif olan grupta ise TDF alan 40, ETV alan 19 kişi olmak üzere, toplam 59 hasta

vardı. ETV alan grupta 36.aydan itibaren virolojik yanıt %100 iken, TDF alan grupta virolojik yanıt %97 olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. HBeAg pozitif ve negatif olan gruplara total olarak bakıldığında 6, 12 ve 24. aylarda HBeAg negatif olan grupta beklenildiği gibi daha hızlı virolojik yanıt elde edilmiştir. Son değerler karşılaştırıldığında HBeAg pozitif olan 13 hastanın hepsinde, HBeAg negatif olan 50 hastanın 49'unda virolojik yanıt elde edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,089). Negatifleşmeyen bir hasta, 2 yıldır TDF kullanmakta olup HBV DNA'sı 14.000 IU/mL'den, 23 IU/mL'ye kadar gerilemiş ve son poliklinik takibine gelmemiştir.

Serolojik yanıtlar değerlendirildiğinde takip sonunda TDF kullanan hastalardan 5'inde (%8), ETV kullanan hastalardan 1'inde (%5) HBeAg kaybı gerçekleşti (p=0,375). HBeAg serokonversiyonu ETV alan hastalarda görülmezken, TDF alan 4 hastada (%7) gerçekleşti. HBsAg serokonversiyonu sadece TDF alan hastalardan 1'inde (%2) görüldü (p=0,682).

TDF alan grupta başlangıç ALT'sine ulaşamayan 10, ETV alan grupta 5 hasta vardı. TDF alan grupta başlangıç ALT'si 40 U/L'nin altında olan 28, ETV alan grupta 15 hasta vardı. ALT normalizasyonu değerlendirilirken bunların dışında kalan toplam 30 hasta ele alındı. ALT normalizasyonu 40 U/L'nin altı olarak kabul edildi. 3. ayda ETV alan hastalarda ALT normalizasyonu olmazken, TDF alanlarda 9 hastada (% 41) gerçekleşti. 6, 12 ve 24. aylarda TDF alan grupta kümülatif olarak sırasıyla 13 (%59), 17 (%77) ve 20 (%91) hastada, ETV alan grupta 3 (%37), 5 (%62) ve 6 (%75) hastada ALT normalizasyonu gerçekleşmiş olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p değerleri sırasıyla 0,009; 0,001 ve 0,002). 36. Aydan itibaren TDF alan hastalarda biyokimyasal yanıt %100 iken, son poliklinik başvurusunda ETV alan hastalarda %87 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,138).

5.2. Renal Belirteçlerdeki Değişiklikler

Park ve arkadaşlarının Kore'de yaptığı, HBV ilişkili kompanse ve dekompanse siroz hastalarında ETV ve TDF'nin renal fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran bir retrospektif kohort çalışmasına 235 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 162'si ETV almış, 73'ü TDF almıştır. Tedavinin 24 ayı içinde HCK gelişenler çalışmadan çıkarılmış ve bazal eGFR'si 60 mL/dk'nın altında olanlar çalışmaya alınmamıştır. Ek hastalıklar

açısından her iki grupta DM (ETV için %21, TDF için %19) ve HT (ETV için %24, TDF için %20) açısından benzer oranlar bulunmuştur. Bazal HBV DNA değerleri ETV ile tedavi edilen grupta TDF'ye göre hafifçe daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla log 5,6 IU/mL ve log 5,4 IU/mL, P=0,125). Bazal kreatinin (sırasıyla 0,9 mg/dL ve 0,8 mg/dL, p=0,209) ve eGFR (sırasıyla 92,7 mL/dk/1,73 m² ve 98,2 mL/dk/1,73 m² p=0,272) seviyeleri her iki grupta da benzer oranlarda idi. Hastaların renal fonksiyon değerleri her 3-6 ayda bir kontrol edilmiştir.

ETV ve TDF alan gruplarda renal fonksiyon belirteçlerinin zamana bağlı değişimleri analiz edilmiştir. Hastalar toplam 96 hafta, 3-6 ay arayla takip edilmiş ve bazal eGFR'de anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir (ETV'de -1,68% ve TDF'de -5,03%, p=0,358). Bazal serum kreatininindeki değişiklikler de her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ETV'de % 2,54 ve TDF'de % 9,09, p=0,396). Tedavi sırasında serum kreatinin değerlerinde bazal değerlerin üzerine 0,2 birim artış ETV ile tedavi edilen grupta %9,9 ve TDF ile takip edilen grupta %8,2 olarak görülmüş ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,686). ETV ile tedavi edilen grupta 6 kişinin (%3,7) ve TDF ile tedavi edilen grupta 2 kişinin (%2,7) eGFR'si 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olup gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,524) (19).

Tedavi naif 426 KHB hastasının dahil edildiği üç global randomize çalışmanın havuzlandığı bir çalışmada hastalara TDF başlanmış olup 144 hafta boyunca takip edilmiştir. Renal fonksiyonlarla ilgili bir değişiklik olmamıştır. İki hastanın (% 0,5) kreatinin seviyeleri bazal değerlere göre 0,5 mg/dL artmış ve hiçbir hastanın eGFR'sinin 50 mL/dk'nın altına düşmediği görülmüştür (123).

Ayrıca hafif renal bozukluğu olan (kreatinin klirensi 50-80 mL/dk) ve böbrek fonksiyonları normal olan (kreatinin klirensi \geq 80 mL/dk) hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, renal komplikasyonlar açısından artmış risk tespit edilmemiştir (124).

Marcellin ve arkadaşlarının TDF tedavisinin bazal eGFR seviyesi azalmış olan KHB hastalarında güvenilirliğini araştırdıkları, eGFR'si 90'ın altında olan 114 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, çalışmaya alınanların %66'sı erkek ve yaş ortalaması 55±13 idi. Hastaların %18'inin HT, %13'ünün DM vardı ve %83'ü HBeAg negatif idi. Ortalama

HBV DNA $3,317 \times 10^3$ IU/mL olup, %71'i öncesinde ADF tedavisi almış. Çalışmaya alınanlardan evre 2 böbrek yetmezliği (GFR 60-89 mL/dk) olan 89 kişi (%78), evre 3 böbrek yetmezliği (GFR 30-59 mL/dk) olan 23 kişi (%20) ve evre 4 böbrek yetmezliği (GFR 15-29 mL/dk) olan 2 kişi (%2) vardı. eGFR değerleri evre 2 böbrek yetmezlikli hastalar için başlangıçta ortalama 76 mL/dk iken, 48 haftalık takip sonunda 77 mL/dk; evre 3 böbrek yetmezlikli hastalar için başlangıçta ortalama 50 mL/dk iken, 48 haftalık takip sonunda 49 mL/dk ve evre 4 böbrek yetmezlikli hastalar için başlangıçta ortalama 23 mL/dk iken, 48 haftalık takip sonunda yine 23 mL/dk idi. Sonuç olarak önceden renal disfonksiyonu olan hastalarda 48 haftalık takip sonunda TDF kullanımı ile renal fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (125).

Yine Marcellin ve arkadaşlarının TDF kullanan 441 tedavi deneyimli ve naif hastalarda yaptığı çok merkezli prospektif kohort çalışmasında hastalar 48 hafta boyunca takip edilmiş ve serum kreatininleri başlangıçta 0,9 mg/dL çalışma sonunda 0,92 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Ortalama eGFR başlangıçta 98,7 mL/dk iken çalışma sonunda 98,3 mL/dk olarak bulunmuştur (126).

Bömmel ve arkadaşlarının Avrupa'da 19 merkezden topladığı verilerle yaptığı retrospektif çalışmada, 18 yaşın üzerinde HBV DNA'sı 10^5 kopya/mL ve üzerinde ve en az 6 ay TDF tedavisi almış HBV monoenfekte 195 hastada renal güvenlik ve antiviral etkinlik araştırılmıştır. ALT ve kreatinin seviyeleri her üç ayda bir ölçülmüştür. eGFR'deki ortalama değişiklikler 48 haftalık takibin sonunda 89 asemptomatik HBsAg taşıyıcısı ile karşılaştırılmıştır. TDF ile tedavi edilen ve kontrol grubunda başlangıç ortalama eGFR değerleri sırasıyla 114 ± 26 ve 102 ± 36 mL/dk idi. Kırk sekizinci ay itibariyle TDF kullanan grupta kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı eGFR düşüşü görülmüştür (sırasıyla -16 ± 36 ve -9.6 ± 36 $p=0.03$). Bir hastada 15 aylık tedaviden sonra kreatinin değeri 0,8 mg/dL'den 1,18 mg/dL'ye yükseldiği için tedavi dozunda değişiklik yapılmak zorunda kalınmıştır (127).

Nguyen ve arkadaşlarının 212 KHB hastasından oluşan gerçek yaşam kohortunda TDF ile tedavi edilen hastalarda 12. ayın sonunda anlamlı bir renal hasar tespit edilmemiştir (128).

Lee ve arkadaşlarının en az bir yıl süre ile TDF kullanan 100 KHB hastasında yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada 28 hasta HBeAg pozitif ve 24'ü tedavi deneyimliymiş.

Hastaların serum bazal kreatininleri ortalama $0,79 \pm 0,23$ mg/dL, 48. haftada $0,86 \pm 0,24$ mg/dL ve 96. haftada $0,84 \pm 0,19$ mg/dL olarak tespit edilmiş ve başlagıç - 48. hafta, başlagıç - 96. hafta ve 48. hafta - 96. haftalardaki değerler kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (sırasıyla p değerleri 0,051; 0,167 ve 0,571) (129).

Centeno ve arkadaşlarının efektivite ve renal toksisiteyi deęerlendirmek amacıyla 63 kiřiyle yaptıęı retrospektif bir çalıřmada TDF kullanan 31 ve ETV kullanan 32 hastanın tedavi bařlangıcından sonraki 48. haftada eGFR'leri deęerlendirilmiřtir. TDF kullanan hastaların % 19,4'ü ve ETV kullanan hastaların % 15,6'sının deęerlerinin $60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına dūřtūęı gōrūlmūřtur. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıřtır ($p=0,750$). TDF kullanan grubun %12,9'unda ve ETV kullananlarda % 6,3'ünde serum kreatinin normal sınırların dıřına çıkmıř olup anlamlı fark saptanmamıřtır ($p=0,672$). Serum fosfor deęerleri tedavinin 24. haftasında çalıřmaya katılan hastaların %53,1'inde ōlūlmūřtur. Bunlardan TDF kullanan iki hastada orta derecede hipofosfatemi ($1-1,99$ mg/dL) tespit edilmiřtir. Her iki olgu da erkek ve 60 yařın ūstūnde olup, komorbiditeleri olan ve nefrotoksik ilaç kullanan hastalar olduęu gōrūlmūřtur. Bunlardan birinde fanconi sendromu geliřmiř ve bōbrek deęerleri TDF kesildikten 12 hafta sonra dūzelmiřtir. Takibinde tedavisi ETV'ye deęiřtirilmiřtir. Tedavinin 48. haftasında, hastalardan %71'inin fosfor dūzeyleri ōlūlmūř olup, bunlar normal veya hafif hipofosfatemik ($2-2,5$ mg/dL) olarak deęerlendirilmiř ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıřtır ($p=0,882$) (130).

Marcellin ve arkadaşlarının yaptıęı, 58 merkezli prospektif bir çalıřmada TDF kullanan KHB ile takipli gerçek yařam kohortlarından oluřan hastalarda etkinlik ve gūvenilirlik deęerlendirilmiřtir. Çalıřmaya alınan hastaların serum kreatinin, fosfor ve eGFR deęerleri periyodik olarak 3-6 ay aralıklarla ōlūlmūřtur. Tedavinin 36. ayı itibari ile serum kreatinin ve fosfor seviyeleri stabil kalmıřtır. Ortalama eGFR'de çok az bir dūřūř olmuřtur. 65 yař ūstūndeki hastalarda ve ōncesinde ADV ile tedavi edilmiř hastalarda bazal eGFR daha dūřūkmūř ve bu grupta da ortalama eGFR ya çok az dūřmūř ya da stabil kaldıęı gōrūlmūřtur. eGFR alt gruplara ayrıldıęında bazal kreatinin klirensi ≥ 90 mL/dk/1,73 m²'nin ūzerinde olan grupta hafifçe dūřmūř, bazalde hafif ya da orta renal bozukluęu olanlarda ise hafifçe yūkseldięi saptanmıřtır. Toplam hastalara bakıldıęında

%15'inin eGFR'sinde bazala göre %20, %6'sında ise %30'luk bir azalma görülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların 5'inde serum kreatinin seviyeleri bazal değerlere göre 0,5 mg/dL artmıştır (11).

Schwarze-Zander ve arkadaşlarının HIV ile enfekte 347 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada TDF ve TAF karşılaştırılmıştır. Tedavisi TDF'li rejimden TAF'lı rejime geçilen hastalar alınmıştır. Laboratuvar veriler değişim zamanı ve bunu takip eden 3. ve 6. aylarda kaydedilmiştir. Proteinüri ve albüminüri değerleri sırasıyla spot idrarda, idrar proteinin idrar kreatinine oranı ve idrar albüminin idrar kreatinine oranı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmada spot idrarda proteinüri <150 mg/g normal ya da hafif, 150-500 mg/g arası orta ve >500 mg/g ağır proteinüri olarak sınıflandırılmıştır. Spot idrarda albuminüri <30 mg/g normal ya da hafif, 30-300 mg/g arası orta ve >300 mg/g ağır albuminüri olarak sınıflandırılmış. Değişim anında 347 hastanın 232'sini (%67) değerlerine ulaşılmıştır. Bunların %60'ında proteinüri seviyeleri normal, %32'sinde orta derecede ve %8'inde ağır proteinüri mevcuttu. Hastaların %17'sinde orta derecede ve %3'ünde ağır derecede albuminüri vardı. Değişimin 3. ayında spot idrarda ortalama proteinüri 234 mg/g'den 183 mg/g'e gerilemiş ve 6. ayda 168 mg/g'e gerilemiştir. Bu düşüşlerin her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0,001 ve 0,011). Değişimin 3 ve 6. aylarında spot idrarda ortalama albuminüri 36,3 mg/g'den, sırasıyla 34,3 mg/g'a ve 27,2 mg/g'a gerilemiştir. Ancak bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,1 ve 0,4) (131).

Jung ve arkadaşlarının yaptığı en az 48 hafta TDF kullanan 110 kişinin dahil edildiği bir çalışmada KHB hastalarında TDF'nin renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kreatinin seviyelerinde 0,3 mg/dL'lik artış ya da bazal seviyenin üzerinde 1.5 kat artış renal yetmezlik olarak tanımlanmıştır. 2,8 mg/dL'nin altındaki fosfor düzeyleri hipofosfatemi olarak tanımlanmıştır. Kreatinin, eGFR ve fosfor seviyelerindeki ortalama kümülatif değişiklikler TDF başlangıcından itibaren 12, 24, 48, 72 ve 96. haftalarda hesaplanmıştır. TDF'ye maruz kalınan tüm bu periyotlarda ortalama kreatinin ve eGFR'deki değişiklik anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Ancak tedavi boyunca fosfor seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (132).

Buti ve arkadaşlarının yaptığı 7 yıllık açık etiketli çalışmada, HBsAg pozitif ve negatif KHB hastalarında, TDF'in güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya

alınan 585 hastanın 21'inde renal yan etki meydana gelmiştir. Çalışmada serum kreatininde başlangıca göre 0,5 mg/dL artış, serum fosforunun <2 mg/dL olması ve kreatinin klirensinin <50 mL/dk olması renal yan etki olarak tanımlanmıştır. 5 yıllık takipte 7 hastada serum kreatininde bazal seviyelere göre $\geq 0,5$ mg/dL'lik bir artış görülmüştür. 7 hastada serum fosforu 2 mg/dL'nin altına düşmüş ve 2 hastada kreatinin klirensinin <50 mL/dk altına indiği saptanmıştır. 5 ve 7. yıl arasında 3 hastanın daha serum kreatinin seviyeleri bazale göre $\geq 0,5$ mg/dL artmış, 2 hastanın serum fosfor seviyesi 2 mg/dL'nin altına inmiş ve 4 hastanın kreatinin klirensi 50 mL/dk'nın altına inmiştir. Yan etki gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama kreatinin klirensi 98,5 ve 117,4 mL/dk ($p=0,003$) iken, ortalama kan fosfor seviyeleri sırasıyla 2,8 ve 3,3 mg/dL ($p=0,002$) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (122).

Çalışmamızda TDF ve ETV kullanan hasta gruplarında başlangıç kreatinin ortanca (min-max) değerleri sırasıyla 0,8 (0,5-1,4) ve 0,8 (0,5-1,5) idi ($p= 0,20$). Yine her iki grupta hastaların periodik 3, 6, 12, 24, 36 ve 48. aylardaki değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında kreatinin artışı adına zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 5 yıl ve üzerinde antiviral kullanan hastalarda son poliklinik ziyaretindeki serum kreatinin seviyeleri kıyaslandığında TDF kullanan grupta 0,8 (0,5-1,2) ve ETV kullanan grupta 0,8 (0,6-1) idi ve gruplar arasında yine anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p= 0,48$). Son takiplerdeki kreatinin değerleri ile bazal kreatinin değerleri arasındaki fark hesaplandığında, 0,5 birimin üzerinde artış görülen bir hasta yoktu. TDF kullanan hastalarda kreatinin artışı tek bir hastada en fazla 0,3 bulundu. 8 hastanın son ve başlangıç değeri arasında fark yokken, 18'inin kreatinin değerleri öncekine göre düzelmmişti. 27 hastanın ise kreatinin değerleri başlangıca göre artmıştı. ETV alan hastalardan 7 hastanın ilk ve son değerleri arasında fark yokken maksimum kreatinin artışının 0,25 birim olduğu görüldü. 10 hastanın son kreatinin değerleri ilk değerlere göre düzelmış, 9 hastanınki ise artış göstermişti. Son ve başlangıç kreatinin arasındaki fark TDF alan grupta ortanca (min-max) 0,01(-0,42-0,3) iken, ETV alan grupta 0,0(-0,40-0,25) idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,223$).

eGFR (CKD-EPI) ortalama (\pm ss) değerleri TDF ve ETV kullanan hasta gruplarında zamana bağlı kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların başlangıç eGFR değerleri sırasıyla TDF ve ETV alan gruplar için

sırasıyla 100 ± 16 mL/dk/1.73 m² ve 91 ± 26 mL/dk/1.73 m² idi (p= 0,09). 48 aydaki eGFR değerleri sırasıyla TDF ve ETV alan gruplar için 96 ± 16 mL/dk/1.73 m² ve 99 ± 18 mL/dk/1.73 m² olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p= 0,95). 5 yıl ve üzerinde antiviral tedavi kullanan hastalarda son poliklinik ziyaretindeki eGFR değerleri kıyaslandığında TDF kullanan grupta 99 ± 14 mL/dk/1.73 m² ve ETV kullanan grupta 100 ± 14 mL/dk/1.73 m² idi ve gruplar arasında yine anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p= 0,37). Başlangıç ve son takip eGFR değerleri ele alındığında %20 den fazla azalma, TDF alan grupta 4 hastada, ETV alan grupta 1 hastada olmak üzere toplam 5 hastada vardı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,488). Ancak her iki grupta da eGFR'si 60 mL/dk/1.73 m² altına düşen bir hasta olmadı.

Bazal BUN ortalama (\pm ss) değerleri TDF ve ETV kullanan hasta gruplarında sırasıyla $13,3 \pm 3,6$ mg/dL ve $15,5 \pm 5,8$ mg/dL idi (p=0,07). Hastaların takiplerinde her iki grupta 3, 6, 12, 24 ve 36. aydaki değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak 48. ayda TDF kullanan grupta $13,2 \pm 2,8$ mg/dL ve ETV kullanan grupta $14,3 \pm 4,6$ mg/dL olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,04).

Serum fosfor değerlerinin zaman bağlı değişimi ele alındığında başlangıç ve hastaların periyodik takiplerinde TDF ve ETV kullanan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Serum fosfor değerlerinin ortalaması (\pm ss) sırasıyla 48. ayda $3 \pm 0,4$ mg/dL ve $3,2 \pm 0,5$ mg/dL idi (p=0,86). 5 yıl üzerinde antiviral tedavi kullanan hastalarda TDF ve ETV alan grupta sırasıyla $3,2 \pm 0,5$ mg/dL ve $3,2 \pm 0,4$ mg/dL idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,86). Serum fosfor seviyesi 2,3 olarak ölçülen, sırasıyla takiplerinin 55 ve 93.aylarında olan, TDF kullanan 2 hastada tedavi değişikliği yapıldı.

Spot idrarda proteinüri ve mikroalbüminüri değerlendirildiğinde hastaların 6. aya kadar olan değerlerinin çoğuna ulaşılamadı. Bu sebeple tedavi başlangıcından sonra 12. aydan itibaren değerlendirme yapılabilirdi. Spot idrarda proteininin idrar kreatinine oranı ($\text{idrar}_{\text{protein}} / \text{idrar}_{\text{kreatinin}}$) $< 0,2$ normal olarak kabul edildi (109). Bu değer 24 saatte 200 mg'dan az protein kaybına karşılık gelmektedir. İdrarda günlük albümin atılımı fizyolojik koşullarda 30 mg'ın altındadır. 30-300 mg albümin bulunması

mikroalbüminüri olarak tanımlanmıştır. idrar_{albumin}/ idrar_{kreatinin} için 30 mg/g değeri cutoff olarak kabul etmiştir (112).

Proteinüri değerlerinde aylara göre gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken, 12. aydaki mikroalbüminürinin ortanca (min-max) değerleri, TDF ve ETV kullanan gruplarda sırasıyla 15(2-43) mg/g ve 12(2-14) mg/g olarak tespit edildi. Buna göre TDF alan grupta ETV alanlara kıyasla idrar mikroalbüminüri anlamlı yüksekti (p=0,04). Ancak 24, 36 ve 48. aylarda, ayrıca son başvuru değerlerine göre 5 yıl ve üzerinde tedavi alan hastalarda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hepatit B taşıyıcısı olan ilaçsız takipteki 22 kişilik kontrol grubu ile TDF ve ETV grupları renal yan etki açısından karşılaştırıldığında BUN, kreatinin, eGFR, serum fosfor, spot idrarda mikroalbüminüri değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, TDF antiviral tedavisini kullanan hastalarda, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubuna kıyasla spot idrarda proteinüri değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,037).

5.3. Kemik Mineral Dansitesi İle İlgili Yan Etki

Upkar ve arkadaşlarının TDF ile tedavi edilen KHB hastalarında KMD'yi değerlendirdikleri toplam 170 kişinin dahil edildiği çalışmada 12 ay ve üzerinde TDF kullanan toplam 122 hasta, TDF kullanmayan 48 hasta ile karşılaştırılmıştır. Bu 48 hastadan 13'ü pegile-IFN, 5'i ETV kullanırken geriye kalan 30'u tedavi almıyordu. Bu hastaların DEXA raporlarında üç ölçü verilmiştir: Alansal yoğunluk (g/cm²), Z skoru ve T skoru. DEXA sonuçlarına göre osteopeni T skorunun -1 ile -2.5 arasında olması olarak tanımlanmıştır. TDF ile tedavi edilen grupta hastalardan 46'sının (% 37) lomber bölgede, 49'unun (%40) kalçada ve 43'ünün (%35) femur boyun bölgesinde osteopeni tespit edilmiştir. TDF'ye maruz kalmayan grupta ise 48 hastanın 16'sında (%33) lomber bölgede ve femur boyun bölgesinde 15 hastada (%31) osteopeni görülürken kalça bölgesinde 10 hastada (%21) görülmüştür. Kalçadaki osteopeni TDF alan ve almayan gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,02).

Osteoporoz T skorunun -2,5 ve altında olması olarak tanımlanmış olup hastalardan 11'inin (% 6,5) lomber (bel) bölgede, 5'inin (%2,9) kalçada ve 5'inin de (%2,9) femur boyun bölgesinde osteoporoz tespit edilmiştir. TDF kullanımı lomber ve femur boyun

bölgesindeki kemik mineral dansite kaybı ile ilişkili bulunmamış ancak kalçada anlamlı bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir.

Yine aynı çalışmada TDF kullanım zamanı ile kemik mineral dansitesindeki kayıp arasında ilgi olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmadaki beklenti maruziyet süresi arttıkça kemik kütle indeksindeki düşüşün buna paralel olarak daha fazla olmasıydı. Bunu araştırmak için hastalardan 44'üne 24. ayda ve 30 ayın üstünde antiviral tedavi alan 17 hastaya tekrar DEXA çekilmiştir. Ancak TDF maruziyet süresi ile KMD'deki düşüş arasında bir ilişki saptanmamıştır. TDF kullanan hastalarda kalça bölgesinde anlamlı bir kemik kütle indeksi azalması olmasına rağmen bu durumun 12 ayın üzerinde ilaca maruz kalmaktan bağımsız olduğu görülmüştür. Bu tespiti daha önce HIV ile enfekte hastalarla yapılan bir çalışmada da ulaşıldığı, TDF alan hastalarda erken dönemde bazı anatomik bölgelerde kemik mineral dansitesinde azalmalar tespit edildiği, ancak tedavinin ilerleyen dönemlerinde progresyon göstermediği belirtilmiştir (133).

HIV ile monoenfekte hastalarda TDF kullanılması tedavinin erken aylarında artan kemik kaybı ile ilişkilendirilmesine rağmen yapılan çalışmalarda HBV ile monoenfekte hastalarda kemik fraktürleri bildirilmemiştir. Kimi çalışmalarda KMD 4. ve 6. yıllar arasında yapılan ölçümlerde hem kalça hem de bel için stabil kalmıştır (134).

Buti ve arkadaşlarının yaptığı 7 yıllık açık etiketli çalışmada, HBeAg pozitif ve negatif KHB hastalarında, TDF'in güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. 585 hasta açık etiketli çalışmaya alınmış, bunlardan 437'si 7 yıl boyunca çalışmada kalmış. Yıllık KMD değerlendirmeleri 4-7. takip yılları arasında yapılmıştır. Dördüncü yılda 325 hastanın kalça ve bel, 7. yılda 288 hastanın kalça ve 294 hastanın bel için KMD taramaları yapılmış. Bu 3 yıl boyunca T ve Z skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (122).

Fong ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif açık etiketli çalışmada, KHB hastalarında TDF'den TAF'a geçiş yapılan hastalarda KMD'deki iyileşme değerlendirilmiştir. Bunun için en az 1 yıl süreyle TDF kullanan 176 hasta çalışmaya alınmış ve bunlardan 75'inin tedavisi TAF'a değiştirilmiştir. HIV ya da HCV ile koenfekte olan hastalar çalışmaya alınmamış. Hastaların başlangıçta ve 12. hafta ile 24. hafta takiplerinde bel ve kalça için DEXA'ları çekilmiştir. TDF'den TAF'a geçildikten sonra bazal ve 12. haftada yapılan ölçümlerde KMD'de artış saptanırken, 12 ve 24.

hafta kıyaslandığında bir fark saptanmamıştır. 12. haftadaki kalça ve bel ölçümlerinde KMD'deki artış sırasıyla $\%+12,9$ ve $\%+2,4$ olarak saptanmıştır (135).

Chan ve arkadaşları tarafından, 19 ülkeden 161 merkezin katıldığı çift kör çalışmaya HBeAg pozitif KHB hastaları alınmıştır. Hastalardan 581'i TAF, 292'si TDF kullanmakta idi. Bazal değerlere göre kalçadaki KMD'de 48. haftada TAF alan hastalarda ortalama azalma $\%-0,10$ olup, TDF alan hastalara ($\%-1,72$) göre daha az olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Benzer şekilde bel için yapılan ölçümlerde başlangıç ve 48. hafta değerleri kıyaslandığında KMD'de ortalama değişiklik TAF alan hastalarda $\%-0,42$ ve TDF alanlarda $\%-2,29$ olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,0001$) (105).

DeJesus ve arkadaşları tarafından HIV ile enfekte hastalar üzerinde yapılan randomize kontrollü çok merkezli ve açık etiketli bir çalışmada TDF ve TAF içeren rejimler böbrek ve kemik üzerine yan etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Bunun için HIV RNA'sı baskılanmış (<50 kopya/mL) olan ve TDF içeren 4 farklı rejimle tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup bunların içinden rastgele seçilen bir grubun tedavisi TAF içeren rejimlerle değiştirilmiştir. Geri kalan kısmı TDF içeren rejim ile tedaviye devam etmiştir. Bundan sonra hastalar 96. haftaya kadar belirli aralıklarla takip edilmiştir. Hastaların başlangıç ile birlikte 24, 48, 72 ve 96. haftada DEXA'ları çekilmiş ve 96. haftada ortalama KMD, TDF alan hastalarda aynı kalırken ya da azalırken, TAF alan hastalarda kalça ve omurgada artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). TAF alan grupta TDF alan grup ile kıyaslandığında osteopeni ya da osteoporozisde daha fazla düzelme tespit edilmiştir (sırasıyla kalça için $\%22,6$ - $\%5,2$; bel için $\%20,4$ - $\%9,4$ $p<0,001$) (136).

KHB hastalarında nükleotid ve nükleozid analoglarının KMD üzerine olan etkilerinin kıyaslandığı prospektif bir çalışmada bel ve femur boyun bölgeleri için ölçüm yapılmış. -1 ile $-2,5$ arasındaki T skorları osteopeni, $-2,5$ üzerinde olanlar osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya alınanların $\%65$ 'i erkek, $\%40$ 'ı HBeAg pozitif olup 10 hasta nükleotid analogları ile (7'si TDF ve 3'ü ADV) 10 hasta da nükleozid analogları (8'i LAM ve 2'si ETV) ile tedavi edilmiştir. Hastalar ortanca 1,5 yıl (1,2-1,6 yıl) takip edilmiştir. Başlangıçta osteopeni prevalansının $\%45$ olduğu saptanmıştır. Yaş uyumlu olan popülasyonda ortanca Z skorunun bel bölgesi için $0,0$ ($-2,6 - 2,0$), femur boyun bölgesi için $-0,2$ ($-1,6 - 2,1$) olduğu görülmüştür. Hastaların bel ve femur boyun T

skorları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (137).

Çalışmamızda KMD değerlendirildiğinde, TDF alan grupta DEXA'sı olan 48 hasta, ETV alan grupta 25 hasta, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda 8 hasta ve hepatit B ile karşılaşmamış kontrol grubunda 40 hasta vardı. T skoru -1 ile -2,5 arasından olanlar osteopenik ve -2,5 ve altında olanlar ise osteoporotik kabul edildi. TDF antiviral tedavisini kullanan hastalarda DEXA ortalama tedavinin 5. yılında ve ETV kullananlarda 4,7. yılında çekilmişti.

TDF alan hastaların % 21'nide ve ETV alan hastaların %20'sinde osteoporoz tespit edilmiş olup, osteoporoz görülme durumu açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,595$). Kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda osteoporozu olan hasta yokken, taşıyıcı olmayan kontrol grubunda %48 oranında osteoporoz görüldü. TDF ve hepatit B taşıyıcı olmayan kontrol grupları karşılaştırıldığında TDF grubunda osteoporoz görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azdı ($p=0,008$). ETV ve hepatit B taşıyıcı olmayan kontrol grupları karşılaştırıldığında ETV antiviral tedavisini kullanan grupta osteoporoz görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulundu ($p=0,023$). Bu durumun sebebinin hepatit B ile hiç karşılaşmamış olan bu grupta alt hastalıklar olabileceği düşünüldü. Bu grupta bulunan hastalar FTR polikliniğine son 6 ay içinde başvurmuş hastalar arasından seçilmişti. Hastalardan KMD'ni azaltan ilaç kullanımı olanlar (metotreksat vs.), çalışmaya alınmadı. Hastaların 16'sının çoğu romatoid artrit olmak üzere tanı konulmuş bir romatizmal hastalığı vardı. Ancak geri kalanı nonspesifik ağrılarla polikliniğe başvurmuş fakat belirli bir romatizmal hastalık tanısı olmayan hastalardı.

TDF alan hastalardan %58'inde, ETV alanlardan %52'sinde, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) olan kontrol grubunda %50 ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda %28 oranında osteopeni görüldü. Osteopeni açısından TDF ve ETV alan gruplar kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,329$). TDF ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve ETV ile kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) gruplar kıyaslandığında yine istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,473 ve 0619). Ancak TDF ile taşıyıcı olmayan kontrol grubu kıyaslandığında, TDF kullanan grupta osteopeni görülme oranı kontrol grubuna kıyasla

anlamli olarak daha fazla idi ($p=0,003$). Yine ETV ile taşıyıcı olmayan kontrol grubu kıyaslandığında, ETV kullanan grupta osteopeni görülme oranı kontrol grubuna kıyasla anlamli olarak daha fazla tespit edildi ($p=0,042$).

Hastaların DEXA'ları bel, femur total ve femur boyun olmak üzere üç bölge için değerlendirilmiş olup TDF, ETV, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) ve taşıyıcı olmayan kontrol gruplarının Z skorları kıyaslandığında gruplar arasında anlamli fark tespit edilmedi.

T skorlarının ortanca (min- max) değerleri bel bölgesi için TDF alan hasta grubunda -1,7 (-3,7 ve 1,9), ETV alan hasta grubunda -1,3 (-4,6 ve 0,8), kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı) olan kontrol grubunda -0,9 (-2,0 ve 0,8) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -1,6 (-3,7 ve 1,5) idi. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında istatistiksel anlamli fark yoktu.

Femur boyun bölgesi için T skorları TDF alan hasta grubunda -0,9 (-3,5 ve 0,8), ETV alan hasta grubunda -0,7 (-2,8ve 1,4), kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı) olan kontrol grubunda -0,5 (-1,8 ve 0,6) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -1,1 (-3,3 ve 0,9) idi. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında istatistiksel anlamli fark saptanmadı.

Femur total (kalça) için, T skorları TDF alan hasta grubunda -0,5 (-2,5 ve 3,2), ETV alan hasta grubunda -0,3 (-2,9 ve 1,2), kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubunda -0,1 (-0,9 ve 1,6) ve taşıyıcı olmayan kontrol grubunda -0,7 (-3,2 ve 0,7) idi. Gruplar karşılaştırıldığında kalça bölgesi için TDF kullanan hastalarda T skoru, kronik hepatit B enfeksiyonu (taşıyıcı kontrol) grubuna göre anlamli düşük saptandı ($p=0,044$).

Sonuç olarak, çalışmamızda KHB hastalarında TDF ve ETV' nin virolojik, serolojik, biyokimyasal yanıtları ile bu ilaçların böbrek ve kemik mineral dansitesi üzerine olan etkileri araştırıldı. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif karakterde olması, uzun dönem takipli bazı hastaların tedavi başlangıcındaki idrar protein ve albümin değerlerine ulaşılabilmesi, hasta gruplarının tedavi başlangıcında DEXA'larının olmaması en önemli kısıtlayıcı yönleridir. Hepatit B taşıyıcı olmayan kontrol grubunun tamamen sağlıklı bireylerden oluşmaması, bir kısmının altta yatan, kemik mineral dansitesini etkileyebilecek romatizmal hastalıklarının olması diğer kısıtlayıcı faktörler arasındaydı.

Bununla birlikte hastaların 2 yıl ve üzerinde uzun tedavi süresine sahip olması ve gerçek yaşam verilerinin sunulması bakımından çalışmamız önemli sonuçlar sunmaktadır. HIV hastalarında görülen ve TDF'ye bağlı gelişen nefrotoksisite ve KMD'de azalma gibi yan etkiler KHB hastalarında da görülebilmektedir.

TDF ve ETV'in yüksek potens ve genetik bariyer nedeniyle KHB' de kullanımı etkindir. Çalışmamızda her iki hasta grubunda başlangıç ortalama karaciğer transaminazlarının düzeylerinde gerileme olmuş, HBV DNA'ları negatifleşmiş ve literatürle uyumlu olarak biyokimyasal ve virolojik yanıt sağlandığı görülmüştür.

KHB tedavisi uzun süreli bir tedavi olması nedeniyle hastaların TDF kullanımı süresince idrar proteinüri ve mikroalbüminüri değerleri dahil, böbrek fonksiyon testleri düzenli takip edilmelidir. Ayrıca NA kullanan KHB hastaları osteoporoz/osteopeni açısından periyodik olarak takip edilmeli ve gereken hastalara ilaç değişikliği ile D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile uzun vadede yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2016;10(1):1-98.
3. Ocamo P, Opio CK, Lee WM. Hepatitis B virus infection: current status. *The American journal of medicine*. 2005;118(12):1413.
4. Tekin Koruk S, Batirel A, Kose S, Cetin Akhan S, Aygen B, Tulek N, Hatipoglu Ç, Bulut C, Yıldız O, Sacligil C, Sirmatel F, Altunok E. Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Dec;41(12):1870-6. doi: 10.1111/jog.12821. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26369498.
5. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *Journal of hepatology*. 2015;63(2):354-63.
6. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
7. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frösner GG, Deinhardt F. Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined. *The New England journal of medicine*. 1979;300(3):101-6.
8. Liang TJ, Ghany M. Hepatitis B e Antigen--the dangerous endgame of hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2002;347(3):208-10.
9. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *Jama*. 2018;319(17):1802-13.
10. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Suk KT, Kim DJ, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):39.

11. Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year, Prospective, Real-World Study in France. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(10):3072-83.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(3):661-2.
13. Cai D, Pan C, Yu W, Dang S, Li J, Wu S, et al. Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: A large, multicentre, randomized controlled trials. *Medicine*. 2019;98(1):e13983.
14. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(3):886-93.
15. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *Journal of clinical and translational hepatology*. 2017;5(4):297-318.
16. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(5):1503-14.
17. Kitrinos 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 (Baltimore, Md)*. 2014;59(2):434-42.
18. Combes B, Shorey J, Barrera A, Stastny P, Eigenbrodt EH, Hull AR, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet (London, England)*. 1971;2(7718):234-7.
19. Park J, Jung KS, Lee HW, Kim BK, Kim SU, Kim DY, et al. Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Gut and liver*. 2017;11(6):828-34.

20. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(5 Suppl):S185-95.
21. Quesada PR, Esteban LL, García JR, Sánchez RV, García TM, Alonso-Vega GG, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(5):865-72.
22. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(11):1317-25.
23. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(4):1318-20.
24. Lee S, Park JY, Song K, Kim DY, Kim BK, Kim SU, et al. Comparison of the Effects of Telbivudine and Entecavir Treatment on Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gut and liver*. 2015;9(6):776-83.
25. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004;24(3):415-8.
26. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):11-8.
27. Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2018;27(2):102-12.
28. Borges Á H, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink HJ, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(10):1413-21.
29. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(18):5427-34.

30. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66.
31. Biswas A, Panigrahi R, Pal M, Chakraborty S, Bhattacharya P, Chakrabarti S, et al. Shift in the hepatitis B virus genotype distribution in the last decade among the HBV carriers from eastern India: possible effects on the disease status and HBV epidemiology. *Journal of medical virology*. 2013;85(8):1340-7.
32. ICTVdB - The Universal Virus Database [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>.
33. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): *Fields Virology*. Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2738.
34. Jilberet AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M. Hepatitis b virus replication. In: Lai CL, Locarnini S (eds) *Hepatitis B virus*, London: International Medical Press; 2002: 43-53.
35. Terrault NA, Wright TL, Viral hepatitis A through G. In Feldman M, Scharsschmidt BF, Sleisenger MH (eds.) *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. New York: W.B. Saunders Company; 1998:1123-55.
36. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2007;13:14-21.
37. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. *Hepatology* 2006;44:1117-21.
38. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol* 2007;13:14-21.
39. Kann M. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL, Locarnini S (eds) *Hepatitis B virus*, London: International Medical Press; 2002:9-22.
40. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2007;13:48-64.
41. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus – Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis – Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999:35.

42. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in hepatitis B virus assembly and infectivity. *J Virol* 1998;72(7):5573-8.
43. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Barthomoleusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of hepatitis B virus. *J Viral Hepatitis* 2006;13:427-34.
44. Leblebicioglu H, Eroglu C; Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):537-541. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00871.
45. Huang CC, Kuo TM, Yeh CT, Hu CP, Chen YL, Tsai YL, Chen ML, Chou YC, Chang C. One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D. *Virus Res* 2013; 174: 18-26 [PMID: 23501362 DOI: 10.1016/j.virusres.2013.02.004.
46. Yim HJ. *Korean J Hepatol*. 2008;14(4):446-464. doi:10.3350/kjhep.2008.14.4.446.
47. Bozdayi AM, Uzunalimoğlu O, Türkyılmaz AR, et al. YSDD: a novel mutation in HBV DNA polymerase confers clinical resistance to lamivudine. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):256-265. doi:10.1046/j.1365-2893.2003.00435.
48. Yıldız O, Aygen B, Demirtürk N, Demirdal T, Inan D, Yıldırım T, Kantürk A, Tütüncü E; Hepatitis B Study Group. Lamivudine resistance mutations in patients infected with hepatitis B virus genotype D. *World J Gastroenterol*. 2011 Dec 7;17(45):4987-92. doi: 10.3748/wjg.v17.i45.4987. PMID: 22174548; PMCID: PMC3236585.
49. Hasan I. Epidemiology of hepatitis B. *Acta Med Indones*. 2005;37(4):231-234.
50. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-125. doi:10.1093/epirev/mxj009.
51. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337. Published 2011 Dec 12. doi:10.1186/1471-2334-11-337.
52. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. *Microb Cell*. 2016;3(9):420-437. Published 2016 Sep 5. doi:10.15698/mic2016.09.527.

53. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *AnnAcadMed Singapore*. 1997;26(5):671-681.
54. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0.
55. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771-774. doi:10.1056/NEJM197504102921503.
56. De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalamogna M; Collaborative Kidney, Liver and Heart North Italy Transplant Program Study Groups. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBC positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *TransplantProc*. 2005;37(2):1238-1239. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.041.
57. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015;15(5):1162-1172. doi:10.1111/ajt.13187.
58. Goh KT, Ding JL, Monteiro EH, Oon CJ. Hepatitis B infection in house holds of acute cases. *J Epidemiol Community Health*. 1985;39(2):123-128. doi:10.1136/jech.39.2.123.
59. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(2):97-106.
60. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology*. 1987;7(1):1-3. doi:10.1002/hep.1840070102.
61. Lau JY, Bain VG, Davies SE, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;102(3):956-962. doi:10.1016/0016-5085(92)90182.
62. Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2005;41(4):771-778. doi:10.1002/hep.20649.

63. Rehermann B, Lau D, Hoofnagle JH, Chisari FV. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Invest.* 1996;97(7):1655-1665. doi:10.1172/JCI118592.
64. Thuener J. Hepatitis A and B Infections. *Prim Care.* 2017;44(4):621-629. doi:10.1016/j.pop.2017.07.005.
65. Sayiner A, Ozacar T, Hepatit B Virusu. In Willke A, Soyletir G, Doganay M (eds.) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Tıp Kiyabevleri*; 2017:1670-88.
66. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology.* 1988;8(2):374-377. doi:10.1002/hep.1840080231.
67. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol.* 1984;13(4):385-391. doi:10.1002/jmv.1890130410.
68. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1989;9(1):110-115. doi:10.1002/hep.1840090119.
69. Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1993;105(4):1141-1151. doi:10.1016/0016-5085(93)90960.
70. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):535-540. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.006.
71. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1989;2(8663):588-591. doi:10.1016/s0140-6736(89)90713-7.
72. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(9):4077-4081. doi:10.1073/pnas.91.9.4077.

73. Alward WL, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis.* 1985;151(4):604-609. doi:10.1093/infdis/151.4.604.
74. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology.* 1991;13(4):627-631.
75. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45(5):1187-1192. doi:10.1002/hep.21612.
76. Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22(1):25-29.
77. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1084-1089. doi:10.1053/gast.2002.36026.
78. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1192-1199. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.008.
79. Cabrerizo M, Bartolomé J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology.* 2000;32(1):116-123. doi:10.1053/jhep.2000.8541.
80. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology.* 1989;9(3):452-456. doi:10.1002/hep.1840090319.
81. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology.* 1988;8(4):766-770. doi:10.1002/hep.1840080411.
82. Hendrickson B, Kamili S, Timmons T, Iwen PC, Pedati C, Safranek T. Notes from the Field: False-Negative Hepatitis B Surface Antigen Test Results in a Hemodialysis Patient - Nebraska, 2017 [published correction appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Apr 20;67(15):461]. *MMWR Morb Mortal Wkly*

- Rep.* 2018;67(10):311-312. Published 2018 Mar 16. doi:10.15585/mmwr.mm6710a6.
83. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needle stick exposure. *N Engl J Med.* 1976;295(17):909-913. doi:10.1056/NEJM197610212951701.
 84. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med.* 1976;294(14):746-749. doi:10.1056/NEJM197604012941402.
 85. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73. doi:10.1001/jama.295.1.65.
 86. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45(4):1056-1075. doi:10.1002/hep.21627.
 87. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987;92(6):1844-1850. doi:10.1016/0016-5085(87)90614-7.
 88. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B [published correction appears in *Hepatology.* 2007 Jun;45(6):1347]. *Hepatology.* 2007;45(2):507-539. doi:10.1002/hep.21513.
 89. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol.* 2011;55(5):1121-1131. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.006.
 90. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace?. *Hepatology.* 2001;34(1):204-206. doi:10.1053/jhep.2001.25225.
 91. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini- Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"?. *Hepatology.* 2001;34(1):194-203. doi:10.1053/jhep.2001.25172.

92. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1668-1674. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9352871.
93. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652-657. doi:10.1016/j.jhep.2008.07.014.
94. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int*. 2005;25(3):472-489. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01134.
95. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;36(1):186-194. doi:10.1053/jhep.2002.34294.
96. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*. 1999;30(3):770-774. doi:10.1002/hep.510300313.
97. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology*. 2014;146(1):15-19. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.028.
98. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1264-1271. doi:10.1038/ajg.2011.45.
99. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001-1010. doi:10.1056/NEJMoa051285.
100. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306. doi:10.1002/hep.28280.

101. Ke W, Liu L, Zhang C, 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. Published 2014 Jun 6. doi:10.1371/journal.pone.0098865.
102. Manns MP, Akarca US, Chang TT, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(3):361-368. doi:10.1517/14740338.2012.653340.
103. Kim CW, Kim CS, Kim HY, et al. Large-scale surveillance study of the safety and effectiveness of entecavir in Korean patients with chronic hepatitis B. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):91-101. doi:10.3904/kjim.2016.111.
104. Liu Y, Corsa AC, Buti M, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat*. 2017;24(1):68-74. doi:10.1111/jvh.12613.
105. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-195. doi:10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
106. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(11):2004-2010. doi:10.1111/jgh.14686.
107. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1331-1333. doi:10.1053/ajkd.2002.36924.
108. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword?. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519-1527. doi:10.1681/ASN.2012080857.
109. Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol*. 2017;66(1):11-18. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.008.

110. Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Tsoi KK, Chan HL. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology*. 2015;62(3):684-693. doi:10.1002/hep.27894.
111. Watnick S, Dirx T, Kidney Disease. In McPhee S, Papadakis M (eds). *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment; LANGE*: 2017: 913-14.
112. Kocatürk E, Canik A, Alataş Ö, Mikroalbüminüri Tespitinde Spot İdrar Kullanımının Araştırılması: Türk Klinik Biyokimya Derg. 2014;12 (3):115-119.
113. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.
114. Hannan MT, Felson D, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, et al. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4) :710–720.
115. Seto WK, Asahina Y, Brown TT, et al. Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection [published online ahead of print, 2018 Jun 20]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;S1542-3565(18)30633-5. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.023
116. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA*. 2001;286(1):57-63. doi:10.1001/jama.286.1.57.
117. Öncül O, Kronik Hepatit Tedavisinde Yan Etki Yönetimi. In Güner R, Tabak F (eds.) *Viral Hepatit: İstanbul Tıp Kitabevleri*: 2018: 231-51.
118. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):39. Published 2017 Mar 9. doi:10.1186/s12876-017-0596-7).
119. Kim YM, Shin HP, Lee JI, et al. Real-world single-center experience with entecavir and tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve and experienced patients with chronic hepatitis B. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(6):326-335. doi:10.4103/sjg.SJG_49_18.

120. Yu HM, Kwon SY, Kim J, et al. Virologic response and safety of tenofovir versus entecavir in treatment-naïve chronic Hepatitis B patients. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(3):146-151. doi:10.4103/1319-3767.157558.
121. Pan CQ, Trinh H, Yao A, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings [published correction appears in PLoSOne. 2014;9(5):e98723]. *PLoSOne.* 2014;9(3):e89789. Published 2014 Mar 4. doi:10.1371/journal.pone.0089789.
122. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1457-1464. doi:10.1007/s10620-014-3486-7.
123. Marcellin P, heathcote EJ, Berg T et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate on renal function in chronic HBV patients in three global randomized studies. *J Hepatol.* 2011;54:S296-7.
124. Fung S, Kwan P, Horban A et al. Tenofovir DF (TDF) is safe and well tolerated in chronic hepatitis B patients with pre-existing mild renal impairment. *J.Hepatolog.* 2013; 58:S301-2.
125. Marcellin P, Zoulim F, Causse X et al. Tenofovir DF treatment is safe and well tolerated in chronic hepatitis b (chb) patients with baseline decreased glomerular filtration rate. *J. Hepatol.* 2012;56:S210.
126. Marcellin P, Zoulim F, Causse X et al. High efficacy and safety of tenofovir DF in 441 naive and nuc-experienced chronic hepatitis B patients: a real life multicenter prospective cohort study. *J. Hepatol.* 2012;56:S210.
127. Bömmel F, De Man RA, Ferenci P ET AL. renal safety and antiviral efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) monotherapy in nucleos(t)ide analogue refractory patients with hepatitis b virus (HBV) monoinfection. *journal of hepatology - J hepatol.* 2010; 52: S398.
128. Nguyen HL, Al-Freah MA, Joe D. Et al. A single center, large “real-life” cohort treated with tenofovir versus entecavir: no deterioration in renal function in tenofovir cohort over 12 months of therapy. *Hepatology* 2011;54: 604A.
129. Lee SW, Lee TY, Yang SS et al. Two-year Single-Center Real-Life Data of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B Patients in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research.* 2016: 610.

130. López Centeno B, Collado Borrell R, Pérez Encinas M, Gutiérrez García ML, Sanmartin Fenollera P. Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Farm Hosp.* 2016;40(4):279-286. Published 2016 Jun 1. doi:10.7399/fh.2016.40.4.10492.
131. Schwarze-Zander C, Piduhn H, Boesecke C, et al. Switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in a real life setting: what are the implications?. *HIV Med.* 2020;21(6):378-385. doi:10.1111/hiv.12840.
132. Jung WJ, Jang JY, Park WY, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9756. doi:10.1097/MD.00000000000009756.
133. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk?. *J Infect Dis.* 2015;211(3):374-382. doi:10.1093/infdis/jiu471.
134. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7169-7180. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7169.
135. Fong TL, Lee BT, Tien A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *J Viral Hepat.* 2019;26(5):561-567. doi:10.1111/jvh.13053.
136. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate- to a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018;34(4):337-342. doi:10.1089/AID.2017.0203.
137. Bunchorntavakul C, Taweewattanakitbavorn V, Atsawarungrangkit A. Bone Mineral Density and Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Nucleotide versus Nucleoside Analogs: A Pilot Prospective Study. *J Med Assoc Thai.* 2016;99 Suppl 2:S1-S8.
138. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.
139. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(1): 16-26.

140. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-2063. doi:10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
141. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res* 2016;2:163-186. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2016.05>.



TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görev görevlisi Dr. Sinem TAŞTAN 30/09/2020 tarihinde yapılan “Kronik Hepatit B Nedeniyle Uzun Süreli Tenofovir Disoprosil Fumarat ve Entekavir Kullanan Hastaların Renal Toksikite ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkileri Açısından Karşılaştırılması” Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Üye

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Üye

Prof. Dr. İlhami ÇELİK