



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANTİVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ YAPILAN
KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
METABOLİK PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

Dr. MERVE KAÇAR
UZMANLIK TEZİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN
Prof. Dr. OĞUZ KARABAY

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANTİVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ YAPILAN
KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
METABOLİK PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

Dr. MERVE KAÇAR
UZMANLIK TEZİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN
Prof. Dr. OĞUZ KARABAY

2024-SAKARYA

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30/04/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

14/06/2024

Merve Kaçar

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan ve sosyal olarak da desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Ertuğrul Güçlü ve Doktor Öğretim Üyesi Aslı Vatan’a, Prof. Dr. Aziz Öğütlü’ye

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Oğuz Karabay’a,

Asistanlığımın en zorlu ama en güzel zamanlarının başrolleri olan, hem eğitime hem hayata dair çok şey öğreten çok kıymetli hocam Prof. Dr. Canan Ağalar’a, Prof. Dr. Derya Öztürk Engin’e, Doç. Dr. Servet Öztürk’e ve Dr. Semra Kavas’a,

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan annem, babam, ablam ve kardeşime,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Viroloji	3
2.3. İmmünopatogenez	5
2.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	6
2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı	11
2.6. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi	16
2.6.1. Tedavi endikasyonları	16
2.6.2. Antiviral tedavide kullanılan ilaçlar	18
2.6.3. Tedavi yanıtında belirleyici kriterler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
6. KAYNAKLAR	87
7. EKLER	
7.1. EK-1: Etik kurul kararı	107
ÖZGEÇMİŞ	108

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

- AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği ‘American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines’
- ADV: Adefovir
- AFP: Alfa fetoprotein
- ALP: Alkalen fosfataz
- ALT: Alanin aminotransferaz
- Anti-HAV IgG: Hepatit A virüsü antikor
- Anti-HBe: HBeAg antikor
- Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor
- Anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor
- Anti-HDV: Hepatit D virüsü antikor
- Anti-HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü antikor
- APASL: ‘Asian Pacific Association for the Study of the Liver’ Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği
- APRI: AST to Platelet Ratio Index (Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi)
- AST: Aspartat aminotransferaz
- BFT: Böbrek fonksiyon testi
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- cccDNA: “Covalently Closed Circular DNA”, Kovalent Kapalı Sirküler DNA
- CK: Kreatin kinaz
- DM: Diabetes mellitus
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EASL: ‘European Association of the Study of Liver Disease’ Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
- ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- ETV: Entekavir
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- GGT: Gamma glutamil transferaz
- HAI : Histolojik aktivite indeksi

HBcAg: Hepatit B kor antijeni
HBeAg: Hepatit B e antijeni
HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HBV: Hepatit B virüsü
HBx: Hepatit B x proteini
HCV: Hepatit C virüsü
HIV: “Human İmmunodeficiency Virus”, İnsan immün yetmezlik virüsü
HSK: Hepatoselüler kanser
HT: Hipertansiyon
IgG: Immunglobulin G
IgM: Immunglobulin M
IFN: İnterferon
IFN alfa: İnterferon alfa
INR: International Normalization Ratio
IU: İnternasyonal Ünite
KHB: Kronik Hepatit B
kPa: Kilopaskal
L: Litre
LAM: Lamivudin
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: “Messenger Ribonükleik Asit”, mesajcı RNA
µg: Mikrogram
mg: Miligram
ml: Mililitre
ms: Milisaniye
NA: Nükleoz(t)id Analogları
Nm: Nanometre
NC: Nükleokapsid
NTCP: “Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide”, Sodyum Taurokolatla Birlikte Taşınan Polipeptit
NÜS: Normal Üst Sınır
ORF: “Open Reading Frame” Açık Okuma Çerçeveleri

USG: Ultrasonografi

Peg IFN: Pegile İnterferon

pgRNA: Pregenomik RNA

PZ: Protrombin Zamanı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu ‘Polymerase Chain Reaction’

rcDNA: “Relaxed Circular DNA” Gevşek Sirküler DNA

RNA: Ribonükleik Asit

rt PCR: “Real Time” Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TFV: Tenofovir

TFV-DP: Tenofovir Difosfat

TLR: ‘Toll Like Receptor’, Toll benzeri reseptör

qHBsAg: Kantitatif HBsAg

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. İlaç değişikliği nedenleri

Şekil 4.2. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.3. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.4. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.5. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Şekil 4.6. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.7. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.8. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.9. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Şekil 4.10. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.11. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.12. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.13. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Şekil 4.14. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.15. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.16. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi

Şekil 4.17. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Şekil 5.1. TDF kaynaklı kırık riskinin mekanizması



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

Tablo 4.3. Olguların sosyodemografik özellikleri

Tablo 4.4. Olguların tedavi öncesi fibrozis, seroloji ve görüntüleme sonuçları

Tablo 4.5. Olguların kullandığı antiviral tedaviler, ilaç değişikliği süreleri ve nedenleri

Tablo 4.6. Olguların hepatit göstergelerinin dağılımı

Tablo 4.7. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.9. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 24. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 48. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 6. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.12. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 12. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.13. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 24. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.14. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 48. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.15. Araştırmaya dahil edilen olgulardan TDF'den TAF'a geçenlerde ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12, 24, 48. aylarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.16. Araştırmaya dahil edilen olgulardan TDF'den ETV'ye geçenlerde ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12, 24, 48. aylarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.17. TDF'den TAF'a geçen ve TDF'den ETV'ye geçen olguların ilaç değişikliği sonrası 12. ay laboratuvar parametrelerinin ilaç değişikliği öncesi değerlere göre kontrol edilerek karşılaştırılması

Tablo 4.18. İlaç değişikliği öncesi TBV kullanan ve diğer ilaçları kullanan olguların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.19. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 6. ayında total kolesterol/HDL oranları

Tablo 4.20. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 12. ayında total kolesterol/HDL oranları

Tablo 4.21. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 24. ayında total kolesterol/HDL oranları

Tablo 5.1. Lamivudin direnci ilişkili mutasyonlar

Tablo 5.2. İlaç değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan hastalarda saptanan anlamlı bulgular



RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. APRI skoru hesaplanması

Resim 5.1. Kronik Hepatit B tedavisi için onaylanmış antiviral ajanlar



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, ilişkili olduğu komplikasyonlar nedeniyle halk sağlığı açısından önemlidir. Araştırmamızda, KHB tedavisi alan olguların takiplerinde yapılan tedavi değişikliği nedenleri ve değişim sonrası tedavi yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Olguların tedavi değişikliği nedeni, değişim sonrasında 6, 12, 24 ve 48. aylardaki AST, ALT, trombosit, kreatinin, GFR, fosfor ve HBV DNA düzeyleri, APRI skoru, lipid profili retrospektif olarak kaydedilmiştir.

BULGULAR: En fazla ilaç değişikliği sebebi osteoporoz olup, ilaç intoleransı nedeniyle ilaç değişikliği telbivudin (TBV) kullananlarda daha fazla yapılmıştır. İlaç değişikliği sonrası tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ve entekavir (ETV) alanlarda, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) alanlara göre ALT’de düşüş belirgindir. APRI’de azalma TDF’den TAF’a geçenlerde 12 ve 24. aylarda belirginken, TDF’den ETV’ye geçenlerde 24 ve 48. aylarda belirgindir. TDF alanlarda GFR’de artış gözlenmektedir. TAF kullananlarda 24. ayda LDL’de artış izlenirken, bu fark 48. ayda devam etmemiştir.

SONUÇ: ALT’yi azaltmada TAF ve ETV’nin, TDF’ye göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Tedavi değişikliklerinin klinik sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha ayrıntılı incelemek ve antiviral tedavi takibi esnasında oluşabilecek yan etkiler açısından hastaları dikkatli izlemek, tedavi değişikliği kararında ise hasta bazında karar vermek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ALT, Antiviral tedavi değişikliği, İlaç direnci, Kronik Hepatit B

ABSTRACT

Investigation of metabolic parameters in chronic hepatitis B patients who have changed antiviral treatment

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Chronic hepatitis B (CHB) infection is important for public health due to complications it is associated with. Our research aimed to examine the reasons for treatment changes made during the follow-up of cases receiving CHB treatment and treatment responses after the change.

METHODS: The reason for the treatment change of the cases, AST, ALT, platelet, creatinine, GFR, phosphorus and HBV DNA levels, APRI score and lipid profile at 6, 12, 24 and 48 months after the change were recorded retrospectively.

RESULTS: The most common reason for medication changes is osteoporosis, and medication changes due to drug intolerance were made more frequently in those using telbivudine (TBV). After drug change, the decrease in ALT is significant in those taking tenofovir alafenamide fumarate (TAF) and entecavir (ETV) compared to those taking tenofovir disoproxil fumarate (TDF). While the decrease in APRI is evident in the 12th and 24th months in those switching from TDF to TAF, it is evident in the 24th and 48th months in those switching from TDF to ETV. An increase in GFR is observed in those receiving TDF. While an increase in LDL was observed in the 24th month in TAF users, this difference did not continue in the 48th month.

CONCLUSION: TAF and ETV were found to be more effective than TDF in reducing ALT. It is important to examine the long-term effects of treatment modifications on clinical outcomes in more detail and to carefully monitor patients for potential side effects during antiviral therapy, making treatment modification decisions on a case-by-case basis.

Keywords: Antiviral treatment modification, ALT, Chronic Hepatitis B, Drug resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virusu (HBV), ilk kez 1960 yılında tanımlanmış olan DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) virüsüdür (Kao, 2021). Zarflı ve çift sarmallı bir virüs olan HBV, Hepadnaviridae ailesindendir (Herrscher ve ark., 2020). Cinsel, parenteral, vertikal, horizontal yolla bulaşır (Zarrin ve Akhondi, 2023).

HBV dünya çapında 250 milyon kişiyi enfekte etmiş olup sebep olduğu akut veya kronik hepatit, siroz, hepatoselüler kanser (HSK) gibi nedenlerden dolayı her yıl yaklaşık 700 000 ölüme sebep olmaktadır (Liang, 2009). Ülkemizde yaklaşık 3,3 milyon kişi HBV taşıyıcısı olup, HBV prevalansı %4,5'dir (Özkan, 2018). Yapılan araştırmalara göre, HBV aktif replikasyonu karaciğer hasarlanmasında temel faktördür. Mevcut tedavi stratejileri, viral genomun özel bir DNA yapısında ("Covalently Closed Circular DNA", kovalent kapalı sirküler DNA, cccDNA) kalıcı olması nedeniyle HBV'yi eradike edememektedir (Herrscher ve ark., 2020).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tedavisinin temel amaçları; viral baskılanmayı sağlamak, fibrozis, siroz veya HSK'ye ilerlemeyi durdurmaktır (Pyrsoopoulos, 2023). HBV DNA baskılanması, hepatit B e antijeni (HbeAg) serokonversiyonu, ALT (Alanin aminotransferaz) normalizasyonu ve fibrozisin tersine çevrilmesi için genellikle uzun süreli tedavi gerekir. Uzun süreli tedavinin, HBV ilişkili komplikasyonların gelişimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Liaw ve ark., 2012).

Tablo 1.1. Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg-haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg-haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	HBsAg kaybı olana kadar
Entekavir	0.5-1 mg/gün	HBsAg kaybı olana kadar
Tenofovir disoproksil fumarat	245 mg/gün	HBsAg kaybı olana kadar
Tenofovir alafenamid fumarat	25 mg/gün	HBsAg kaybı olana kadar

Lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (TBV), ve tenofovir (TFV) KHB tedavisinde kullanılan nükleoz(t)id analoglarıdır (NA) (Tablo 1.1.). HBV polimeraz/ters transkriptaz aktivitesinin güçlü inhibitörleri olup, HBV replikasyonunun baskılanmasında oldukça etkilidirler. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ve ETV güçlü direnç bariyeri olan ve günümüzde en sık kullanılan oral antiviral ajanlardır (Tawada ve ark., 2016). TAF tedavisinin uzun dönemde kilo alımı ve lipid belirteçleri üzerine negatif etkileri, TDF'nin ise böbrek ve kemik ilişkili olumsuzlukları özellikli hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır (Osuala ve ark., 2023).

LAM tedavisine uzun süreli maruz kalma, HBV DNA polimeraz geninde mutasyonlara yol açar ve tedavi başarısızlığında önemli bir nedendir (Gohar ve ark., 2023). İlaç direnci, uzun süreli NA tedavisinde ciddi bir risk oluşturur ve kritik zorluk teşkil eder. Uzun vadeli başarı hedeflendiği için, ilaç direncinin önlenmesi ve uygun biçimde yönetilmesi gerekmektedir (Bang ve Kim, 2014).

İnterferon alfa (IFN alfa) ve pegile interferon (Peg IFN) da KHB'ye karşı etkilidir, ancak artık bu endikasyon için yaygın olarak kullanılmamaktadır ("Antiviral Agents," 2022). IFN'ler immun sistemi regüle ederek virüsle enfekte hücrelerin klirensini sağlarlar. NA'lardan farklı olarak Peg IFN'nin sınırlı bir tedavi süreci (48 hafta) vardır (Tablo 1.1). Ancak IFN'lerin kullanımı, önemli bir yan etki profili, haftalık enjeksiyon gerekliliği ve hastaların büyük bir kısmının tedaviye yanıtı olmaması nedeniyle sınırlıdır (Boortalary ve ark., 2021).

KHB tedavisinde yeri olan ajanların, HBV enfeksiyonunu tedavi edici etkilerinin yanı sıra, ilaç yan etkileri ve tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi hastalığın yönetiminde oldukça önemlidir. Bu araştırmada KHB enfeksiyonu nedeni ile tedavi alan hastalarda, antiviral tedavi sonrası oluşabilecek metabolik yan etkilerin ve tedavi değişikliği yapıldıktan sonra serolojik, virolojik, biyokimyasal yanıtların incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yılında, dünyada yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon, 296 milyon KHB enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansının %3,8 olduğu bildirilmiştir. HBV ilişkili karaciğer yetmezliği, siroz veya primer HSK nedeniyle 820 000 ölüm meydana gelmiştir (You ve ark., 2023).

Yapılan bir araştırmada, 2019 yılında dünya çapında KHB hastasının 316 milyon kişi olduğu, HBsAg prevalansının ise %4,1 olduğu, 555 000 kişinin HBV enfeksiyonu ilişkili komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği tahmin edilmektedir (GBD 2019 Hepatitis B Collaborators, 2022).

HBsAg prevalansı ülkeler arasında büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. HBsAg prevalansına dayalı HBV endemisite düzeyleri dört kategoriye ayrılmıştır: düşük (%2), düşük-orta (%2-4,9), yüksek-orta (%5-7,9) ve yüksek ($\geq$ %8) (Ott ve ark., 2012). Ülkemiz hepatit B için düşük-orta düzeyde (%4) endemisitede bulunmaktadır (Nelson ve ark., 2016). Türkiye'deki HBV taşıyıcıları yaklaşık 3,3 milyon ve HBV prevalansı %4,5'dir (Özkan, 2018). HBsAg pozitifliği ülkemizin doğu kesimlerinde daha sık görülmektedir (Tosun ve ark., 2019).

Bulaş açısından risk grupları; hemodiyaliz hastaları, sık kan transfüzyonu yapılanlar, HBV pozitif annelerin çocukları, seks işçileri, sağlık çalışanları, damar içi madde kullanıcıları, dövme ve kulak deldirme işlemi yaptıranlar, zihinsel engelliler, bakımevinde yaşayanlar, ailede HBV öyküsü olanlar ve mahkûmlardır (Hou ve ark., 2005).

2.2. Viroloji

HBV, çift sarmallı, gevşek sirküler, 'relaxed circular' DNA (rcDNA) genomunu çevreleyen bir ikozahedral nükleokapside (NC) sahip, Hepadnaviridae ailesinden zarflı bir virüstür (H. Liu ve ark., 2021).

HBV genomu, NC ve zarf proteinlerinden oluşur. HBV genomu, kısmen çift sarmallı olup, 3200 baz çiftinden oluşmaktadır. Daha uzun iplikçikli DNA pregenomik RNA'yı (pgRNA) tamamlayıcıdır; bu nedenle negatif (-) iplikçik

olarak tanımlanırken, daha kısa iplikçik pozitif (+) iplikçik olarak tanımlanmaktadır. Negatif (-) iplikçik dört açık okuma çerçevesi ‘‘Open Reading Frame’’ (ORF) içerir: Pre C/C, P, Pre S/S ve X. Bu dört ORF, dört promoter (core, PreS1, PreS2/S ve X promoter) ve iki güçlendirici (Enhancer 1 ve Enhancer 2) aracılığıyla dört farklı mesajcı RNA, ‘‘Messenger Ribonükleik Asit’’ (mRNA) üretir. Pre C/C ORF, HbeAg ve hepatit B kor antijeninin (HbcAg’nin) kodlanmasından sorumludur. P ORF, HBV DNA polimerazı kodlar. Pre S/S ORF, zarf proteinlerini (large(L), middle (M), small (S)) kodlar. X ORF, X proteinin (HBx) kodlanmasından sorumludur (Tang, 2019). HBx proteini, enfeksiyonun başlaması için transkripsiyonun düzenleyicisi olarak görev alır (Minor ve ark., 2020).

HBV’nin yaşam döngüsü virüsün konakçı hücreye girişi ile başlar; HBV HBsAg’ nin S alanında bulunan antijenik alan aracılığıyla hepatosit membranının yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikana bağlanır (Sureau ve Salisse, 2013). Daha sonra L proteinin PreS1 bölgesi aracılığıyla hepatositlerin yüzeyindeki sodyum taurokolatla birlikte taşınan polipeptite (‘‘Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide’’, NTCP) bağlanır (Xi ve ark., 2022). HBV hepatositlere girdikten sonra NC salınır ve HBV’nin rcDNA’sı çekirdeğe girerek ccc DNA yı oluşturur (Nassal, 2015). Bir RNA ara maddesi olan rcDNA, pgRNA’nın ters transkripsiyonu yoluyla oluşmaktadır (H. Liu ve ark., 2021). Konakçı RNA polimeraz 2’nin etkisi ile cccDNA, mRNA transkripsiyonu ve viral proteinlerin translasyonu için şablon görevi görür. PgRNA, revers transkripsiyon ve translasyon için şablon görevi görmesinin yanı sıra; HbcAg, HbeAg, DNA polimerazın translasyonunda rol almaktadır. Viral replikasyon sırasında HBV DNA polimeraz, pgRNA’nın 5’ ucuna bağlanarak spesifik bir pgRNA polimeraz ribonükleoprotein kompleksi oluşturur. Bu kompleks core antijeni tarafından çevrilerek immatür NC yapısını oluşturur (Jones ve Hu, 2013). NC’deki HBV DNA polimerazın katalizi ile, pgRNA negatif iplikçik için şablon görevi görür; bu negatif iplikçik daha sonra + iplikçik için şablon görevi görerek rcDNA’yı oluşturur (Nassal, 2008). Son olarak viral paketlenme, olgunlaşma ve tomurcuklanma gerçekleşir. Olgun NC ve zarf proteini, paketlenmeyi, olgunlaşmayı ve viral tomurcuklanmayı tamamlamak için endoplazmik retikulumda toplanır (Sureau ve Salisse, 2013). Enfekte hücreler

tarafından tam bulaşıcı virion olan ‘Dane partikülü’ (42 nm) ve ek olarak büyük miktarda noninfeksiyöz subviral partiküller (22nm) üretilir (Hu ve Liu, 2017).

Viral genomun, konakçı genomuna entegrasyonu rastgele olabilir; bu durum hepatositlerin dönüşümünde önemlidir, fakat viral replikasyon için gerekli değildir (Levrero ve ark., 2016). Ters transkriptaz düzeltme aktivitesinin olmaması, viral genomun sık mutasyonuna neden olur. Virüs ve hepatosit ile immün yanıt veya antiviral tedavinin aralarındaki etkileşimin, immün yanıt veya antiviral tedavilerden kaçma kapasitesine sahip olan HBV mutantlarının oluşmasına sebep olduğu düşünülmektedir. HBV’ye ait dokuz genotip (A-I) ve birkaç alt genotip tanımlanmıştır (Kramvis, 2014; S. Tong ve Revill, 2016).

2.3. İmmünopatogenez

HBV, sitopatik olmayan hepatotropik bir vürustur. Persistan karaciğer enflamasyonu, KHB’nin siroz ve HSK’ye ilerlemesinde önemli bir rol oynar (Guidotti ve Chisari, 2001; Nassal, 2008).

Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinde doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi rol alır. Viral temizleme, kuvveli bir adaptif T hücresi reaksiyonunun indüklenmesini, antiviral sitokinlerin ekspresyonu ve B hücrelerinin indüksiyonu ile nötrleştirici antikorlar üretilmesi ile gerçekleşir. Hepatosit döngüsünden kaynaklanan enfekte hücre ölümü, cccDNA dilüsyonuna yol açar (Bertoletti ve Ferrari, 2016).

Akut enfeksiyon kronikleştiğinde, HBV’ye özgü T hücrelerinin işlevi giderek bozulur. KHB enfeksiyonu, yaşa bağlı olarak farklı evrelerden geçerek ilerler. Çocuklar ve gençler, KHB enfeksiyonu açısından yaşlılara göre daha az risk altındadır (Bertoletti ve Ferrari, 2016).

Yapılan araştırmalar, HBV’nin virüse özgü çoklu düzenleyici mekanizmaların aracılık ettiği global T hücre fonksiyon bozukluğu yaptığını, ancak klinik veya enfeksiyonun klinik evresi açısından belirgin T hücre bazlı immün belirtiler olmadan seyrettiğini göstermektedir (Bertoletti ve Ferrari, 2016). Yapılan araştırmalarda persistan HBV enfeksiyonuna katkıda bulunan 8p21.3 lokasyonunda INTS10 geni tanımlanmıştır. Bu genin IRF3 aktivasyonu ile antiviral IFN salınımı

gerçekleştirerek viral klirenste sorumlu olduğu düşünülmektedir (Li ve ark., 2016).

HBV konakçıyı enfekte edip hepatosite girdikten sonra, replikasyon sırasında cccDNA'nın bütünlüğü bozulmadığı için antiviraller bu yapıya etki edemezler. Ayrıca HBV genomu tüm genom olarak veya genomun bazı parçaları şeklinde hepatosit genleri içine integre olabilmektedir. İntegre HBV DNA ve cccDNA, yerleşimleri itibarıyla immün ataktan da uzak kalır. Bu sebeple HBV doğal olarak veya mevcut ilaçlarla konakçıdan uzaklaştırılmaz. Ancak immün sistem enfekte hepatositleri parçalanmaya uğratarak, cccDNA havuzunu düşük seviyede tutmayı amaçlamaktadır. Tek mekanizma enfekte hücrelerin parçalanması değildir. Başta IFN'ler olmak üzere, çeşitli sitokinler hücre içi viral mekanizmaları bloke etmekte, cccDNA'ya epigenetik mekanizmalarla etki etmekte ve endojen nükleazlarla cccDNA degradasyonuna sebep olmaktadır. Bu şekilde hepatositlerin bütünlüğü bozulmadan HBV replikasyonu baskılanmaktadır. Bu nedenle hastalığın seyri konakçı immün sisteminin HBV enfeksiyonunu baskılaması ile ilişkilidir. Akut HBV enfeksiyonunda güçlü bir doğal ve adaptif immün yanıt gelişmekte, sitotoksik T hücre cevabı etkili olmakta ve fonksiyonel kür sağlanmaktadır. Ancak HBV genetik elemanları, özellikle integre HBV DNA hepatositlerin içinde kalmaktadır. Hastalığın kronikleşmesinde konakçının genetik yapısı yanında, virüsün çözünebilen antijenlerini çok güçlü şekilde eksprese etmesinin de rolü vardır. Özellikle HBeAg ve kısmen de HBsAg, T regulatuar hücreleri de aktive ederek, HBV spesifik T lenfositleri suprese eder ve hastalık kronikleşir. Zamanla konakçı immün yanıtı ve HBV arasında oluşan patolojik denge hastalığın şiddetle baskılandığı inaktif enfeksiyon veya kronik hepatit şeklinde seyretmesine neden olur (Zheng ve ark., 2023).

2.4. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Hepatit B teşhisinde akut enfeksiyonu ve kronik enfeksiyonu birbirinden ayırmak için, HBsAg'nin en az altı ay süresince pozitif olması gerekmektedir (Lavanchy, 2004). KHB enfeksiyonunda HBV DNA miktarı, HBeAg pozitifliği, ALT seviyeleri ve karaciğerdeki inflamasyonun derecesine göre hastalığın evresi belirlenir.

HBV'nin kronikleşmeye yol açan özellikleri:

Hepatosit çekirdeğinde cccDNA'nın stabil varlığı ve yeni sentezlenen NC'lerden bir kısmının çekirdeğe taşınarak cccDNA havuzunun devamlılığını sağlaması (Liaw ve Zoulim, 2015; Nassal, 2008; Summers ve Mason, 2004).

Oluşan HBV DNA sekanslarının konak kromozomuna integrasyonu (Summers ve Mason, 2004).

DNA replikasyonunun sitoplazmada, immatür NC'ler içinde olması nedeniyle doğal immün yanıt tarafından saptanamaması ve eksojen nükleazlar aracılığıyla yıkımdan korunması (Beck ve Nassal, 2007; Ganem ve Prince, 2004).

Tüm viral mRNA transkriptlerinin, normal hücrel transkriptlere benzer biçimde poliadenile olması (Baltayiannis ve Karayiannis, 2014; Beck ve Nassal, 2007; Nassal, 2008).

İnfeksiyöz olmayan subviral partiküllerin, infeksiyöz partiküllerden çok daha fazla olması nedeniyle nötralizan antikorları absorbe etmeleri ve immün tolerans oluşmasına katkıda bulunmaları (Dandri M, 2012).

Viral enfeksiyon ya da replikasyon için gerekli olmayan HBeAg'nin, HBcAg'ye yapısal benzerliği nedeniyle bağışıklık sistemi için yalancı bir hedef oluşturması, HBeAg'nin Toll benzeri reseptör, "Toll Like Receptor" (TLR) sinyal yollarını antagonize ederek konak doğal immün yanıtı baskılaması ve olasılıkla henüz tanımlanmamış mekanizmalarla immün tolerans gelişimine katkıda bulunması (Dandri M, 2012; Lang ve ark., 2011).

HBx proteininin viral ve hücrel genlerin düzenlenmesine ve aktivasyonuna yol açması, sitoplazmik sinyal yollarını etkilemesi ile hücrel ve viral proteinlerin yıkımını kontrol edebilmesi (Bouchard ve Schneider, 2004; Zhang ve ark., 2004).

Tablo 2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Evreleri

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif		HBsAg negatif
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	
HBV DNA	>10 ⁶ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	Negatif/Düşük düzey
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBsAg	Yüksek Pozitif	Yüksek /Orta	Düşük	Orta	Negatif
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer hastalığı	Yok ya da minimal	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır	Yok
APASL*	İmmün Toleran	İmmün aktif	Düşük replikatif dönem	Reaktivasyon dönemi	Seroklirens
AASLD** B	İmmün Toleran	İmmün aktif HBeAg pozitif kronik hepatit	İnaktif kronik hepatit B	İmmün aktif HBeAg negatif kronik hepatit B	İyileşmiş kronik hepatit
EASL	HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg pozitif kronik hepatit B	HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu	HBeAg negatif kronik hepatit B	HBsAg negatif okült hepatit B

* Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği 'Asian Pacific Association for the Study of the Liver'

** Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği 'American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines'

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği 'European Association of the Study of Liver Disease' (EASL), HBV enfeksiyonu seyrini beş faza ayırmaktadır (Tablo 2.1.):

HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: Erken çocukluk döneminde ya da doğumda bulaşanlarda daha sık kronik enfeksiyon görülmektedir. HBV DNA düzeyi çok yüksek, HBeAg pozitif, ALT normal düzeydedir. Karaciğer hastalığı aktif değildir; nekroinflamasyon ve fibroz yoktur veya minimal düzeydedir. Bu durum HBV'ye karşı immün tolerans ile açıklanmaktadır. Anneden bebeğe geçen HBeAg ve HBcAg antijenlerinin T hücrelerinde yanıtsızlığı indükleyebileceği, böylece sitotoksik T hücrelerinin infekte hepatositlerde lizisi gerçekleştiremediği düşünülmektedir (Bertoletti ve Kennedy, 2015). Bununla birlikte, karaciğerde

karsinogenez süreci devam etmektedir (Bertoletti ve Kennedy, 2015; Mason ve ark., 2016). Enfeksiyonun perinatal bulaştığı hastalarda bu evre daha uzun sürerken, erişkin yaşta bulaşanlarda ise daha kısa sürmektedir. Hastalar bu evrede oldukça bulaştırıcıdır. Spontan HBeAg klirens oranı oldukça düşüktür (A. S. Lok ve ark., 1987). Hastalar asemptomatiktir ve genellikle herhangi bir nedenle yapılan taramalarda fark edilir (A. S. Lok ve ark., 1987; McMahon, 2009). Bu evre genellikle iyi seyrettiği için tedavi gerektirmemektedir.

HBeAg pozitif kronik hepatit B: Erken çocuklukta ya da perinatal dönemde bulaş olursa daha yavaş, erişkin dönemde alınırsa daha hızlı gelişmektedir. Bu evrede HBV antijenlerine yönelik oluşan immün yanıtı bağli olarak karaciğer hücrelerinde hasar oluşmaya başlar (Croagh ve Lubel, 2014). HBV DNA ile ALT seviyeleri yüksek seyreder. Histopatolojik olarak orta ya da şiddetli nekroz, inflamasyon ve hızlanmış fibroz vardır. Hastaların çoğunda HBeAg Anti-HBe (HBeAg Antikoru) serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması gelişir ve HBeAg negatif döneme geçerler (Croagh ve Lubel, 2014; Wu ve Chang, 2015). Genotip tipine göre serokonversiyon oranı değişebilir. Örneğin genotip B enfeksiyonunda daha erken yaşta, genotip C’de daha geç yaşlarda HBeAg serokonversiyonu olmaktadır (Ni ve ark., 2004). HBeAg Anti-HBe serokonversiyonuna büyük oranda biyokimyasal alevlenme eşlik etmektedir. İlk önce HBV DNA, daha sonra ALT düzeyleri yükselmektedir. ALT düzeylerinde yükselmenin, enfekte hepatositlerin immün aracılı hızlı yıkımına bağli olduğu düşünülmektedir. Hastaların büyük kısmı asemptomatik seyreder, nadiren akut hepatit tablosu gelişebilir. Her alevlenmede HBeAg serokonversiyonu gelişmeyebilir. Tekrarlayan hepatit atakları siroz ve HSK gelişme riskini arttırmaktadır (H. S. Kim ve ark., 2009; Ni ve ark., 2004).

HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu: Eskiden ‘inaktif taşıyıcılık’ olarak tanımlanan evredir. Bu evre; HBeAg negatifliği, Anti-HBe varlığı, ALT düzeylerinin normal ve viral replikasyonun düşük hızda olması ile karakterizedir (Invernizzi ve ark., 2016). Karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite minimal, fibrozis ise düşük seviyededir. HBsAg kantitasyonu ve HBV DNA düzeyinin tek bir ölçümü, inaktif taşıyıcılığı ayırt etmek için fikir verebilir. HBeAg negatif bir bireyde HBsAg seviyesi <1000 IU/mL ise ve ölçülen HBV DNA seviyesi <2000

IU/mL ise büyük oranda doğrulukla inaktif taşıyıcılığı belirleyebilir (Brunetto ve ark., 2010; J. Liu ve ark., 2016). Bazı durumlarda, HBV DNA seviyeleri ≤ 20000 IU/mL olabilir (Chu ve ark., 2010). Siroz ve HSK gelişme riski bu hastalarda daha düşüktür, ancak KHB gelişme ihtimali vardır. Serokonversiyon ya da HBsAg'nin kaybı, yıllık %1 ile %3 oranı arasında gerçekleşebilir (Kumar ve ark., 2008).

HBeAg negatif kronik hepatit B: Serum HBV DNA düzeyi (>2000 IU/mL) HBeAg pozitif kişilere göre daha düşüktür, ALT değerlerinin yüksek olması veya dalgalanma göstermesi ile karakterizedir. HBeAg Anti-HBe dönüşümü, genel olarak HBV DNA düzeylerinde azalma ve hastalığın remisyonu ile ilişkilidir. Bu dönemde spontan hastalık remisyonu görülme olasılığı düşüktür. Genellikle bu hastalar daha yaşlıdır ve hastalık daha ilerlemişdir (Terrault ve ark., 2018).

HBsAg negatif evre (Kronik HBV enfeksiyonunun rezolüsyonu): HBsAg kaybının spontan gerçekleştiği dönemdir. Anti-HBc pozitifdir ve HBsAg negatiftir. Bu evrede Anti-HBs (Hepatit B Yüzey Antikoru), negatif ya da pozitif saptanabilir. ALT seviyesi normal olup, HBV DNA genellikle serumda saptanmaz. HBsAg kaybı yılda %0,5-2 oranındadır (J. Liu ve ark., 2010). HBsAg düzeylerinde düşme de HBsAg klirensinin öncü bulgusu olabilir (Y.-C. Chen ve ark., 2012; J. Liu ve ark., 2010). HBsAg klirensi olanların bir kısmında HBV DNA pozitifliği 10 yıl boyunca sürebilir. Bazı vakalarda, pre-S1 bölgesinde delesyon içeren varyantlar ile vahşi tip virüs beraber görülebilir ve bu HBsAg sentezinin azalması ile sonuçlanabilir. Bu durum "okült" (gizli) HBV enfeksiyonu olarak adlandırılır (Terrault ve ark., 2018). HBsAg kaybı ne kadar erken olursa, HSK ve siroz gelişimi riski o kadar düşüktür. HBsAg kaybı siroz geliştikten sonra meydana gelirse, HSK riski devam eder.

Hepatit C Virüsü (HCV) veya hepatit delta virus koinfeksiyonu varsa, siroz gelişmişse veya HBsAg kaybı 50 yaşın üstünde gelişmiş ise HSK riski daha yüksektir (Terrault ve ark., 2018). Bu nedenle izlem devam etmelidir. Bu hastalarda immünsüpresyon alevlenmeye yol açabilir (G.-A. Kim ve ark., 2015).

2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı

Hepatit B klinik olarak, kronik enfeksiyon, akut enfeksiyon ve gizli enfeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Bu tanımların yapılması enfeksiyonun klinik evrelerini değerlendirmek ve antiviral tedavi için önemlidir (Song ve Kim, 2016).

HBV enfeksiyonundaki serolojik belirteçler; HBeAg, Anti-HBe, HBsAg, Anti-HBs ile Anti-HBc IgM (Immunglobulin M) ile IgG (Immunglobulin G)'dir (Song ve Kim, 2016). Bu testler hastalığın evresi, prognozu, virusun patojenitesi, HBV'ye karşı bağışıklık durumunu (duyarlı, doğal bağışık, aşılama yoluyla bağışık) göstermede rutin tanı testleri olarak kullanılmaktadır. Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA), serolojik tanıda en sık kullanılan yöntemdir.

HBsAg: HBV genomunun kılıf proteinidir. HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin serumda varlığı ile gösterilir. ALT yükselmesi sonrası bir ile üç hafta arasında, semptomlar gelişmeden iki ile yedi hafta öncesinde ve virüsle temas sonrası bir ile on hafta arasında serumda saptanabilir. Akut enfeksiyonda dört ile altı ay içinde serumda kaybolurken kronik enfeksiyonda yüksek düzeyde devam eder (Bennett ve ark., 2019).

Son yıllarda HBsAg düzeylerinin kantifikasyonu önemli hale gelmiştir ve yüksek değere sahiptir. Kantitatif HBsAg (qHBsAg) titreleri; HBeAg (+) hastalarda, HBeAg (-) hastalara göre daha yüksektir ve HBeAg (+) hastalardaki karaciğer fibrozu ile ters koreledir (Brunetto ve ark., 2010). Peg IFN tedavisi sırasında HBsAg kantifikasyonu tedavinin 12. haftasında fayda görmeyen hastaları belirlemek ve tedaviyi durdurmak için kullanılır; HBsAg de 1 log₁₀ azalma ve HBV DNA da 2 log azalma gözlenmediyse, tedavi kesilmelidir (Terrault ve ark., 2018). NA tedavisi alan hastalarda; HBsAg kaybı veya serokonversiyonu ile seyreden KHB enfeksiyonunu ayırt etmede, qHBsAg düzeylerinin yeri saptanmamıştır (Martinot-Peignoux ve ark., 2013).

Anti-HBs: Uzun süreli bağışıklık sağlayan nötralizan bir antikordur. Anti-HBs

titresinin >10 U/L olması, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir. Aşılamayla kazanılmış bağışıklığı olanlarda, serumda saptanan tek serolojik belirteç Anti-HBs'dir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu varlığında, Anti-HBc IgG ile kanda saptanır. Bazen, HBsAg ve Anti-HBs serumda aynı anda saptanabilir. Mevcut Anti-HBs antikorları dolaşımdaki virüsleri nötralize edemez ve bu durum kronik HBV enfeksiyonu olarak kabul edilir (Song ve Kim, 2016).

HBcAg, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG: HbcAg'nin serumda belirlenememesinin nedeni, enfekte hepatositte hücre içinde olmasıdır. Enfeksiyon akut gelişmişse, serum aminotransferaz artışı ve HBsAg pozitifliğinin üzerinden bir veya iki hafta sonra Anti-HBc IgM ile IgG oluşur. Akut enfeksiyondan genellikle altı ay sonra, nadiren bir yıla kadar Anti-HBc IgM serum düzeyleri saptanamaz hale gelir. Anti-HBc IgM, akut enfeksiyonun erken konvelesan ya da pencere döneminde tek serolojik göstergedir, bu evrede HBsAg ve Anti-HBs serumda saptanmaz. Kronik enfeksiyon reaktivasyonu ya da akut alevlenmesinde serumda düşük titrede pozitiflik tespit edilebilir (Raimondo ve ark., 2007).

Anti-HBc IgG'nin pozitif olması, geçirilmiş HBV enfeksiyonunda veya kişi HBV ile enfekte olduğunda görülür. Bazı HBsAg negatif bireyler, Anti-HBs pozitifliği olmadan Anti-HBc IgG pozitifliği gösterir, bu duruma izole Anti-HBc pozitifliği denir. Ülkemizde izole Anti-HBc IgG seropozitifliği, %0,1 ile %20 arasında bildirilmiştir (Ural ve Findik, 2001).

Anti-HBe ve HBeAg: Prekor protein tarafından üretilen HBeAg, sekretuar yapıda bir proteindir (Chang ve ark., 1988). Akut veya kronik enfeksiyonda saptanabilir. Virüsün replikasyon göstergesidir. Kronik enfeksiyonun immuntoleran fazında HBeAg düzeyi yüksektir; immün yanıtın gelişmesi ile, immün temizlenme fazında sentezi azalarak kaybolur. Prekor ve kor promoter mutasyonları nedeniyle de HBeAg sentezi durabilir (Kao, 2008). HBeAg Anti-HBe serokonversiyonu, KHB enfeksiyonunun remisyonu ile ilgilidir (Dény ve Zoulim, 2010).

HBV DNA: En önemli viral yük göstergesidir, virüsün replikasyon aktivitesini gösterir. HBV bulaşı gerçekleşikten bir ay sonra serumda saptanabilir seviyeye ulaşır ve düzeyi giderek artar. HBV DNA seviyesinin yüksek olması, hastalığın

daha hızlı ilerlemesi ve artmış HSK insidansı ile bağlantılıdır. HBV DNA, hem antiviral tedavi gerektiren hastaları saptamak için hem de tedavi alan hastaların izlenmesi için kullanılır (C.-J. Chen ve ark., 2006; Chevaliez ve Pawlotsky, 2008). HBV DNA'yı ölçmek için iki teknik bulunmaktadır: Polimeraz Zincir Reaksiyonu 'Polymerase Chain Reaction' (PCR) gibi hedef amplifikasyon yöntemleri ve sinyal amplifikasyonudur. Geniş dinamik bir aralıkta viral yükü algılayabilen gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu 'Real time PCR' (rt PCR), klinik uygulamalarda HBV DNA seviyesini saptamak için standart yöntem olmuştur (Song ve Kim, 2016; Ural ve Findik, 2001).

HBV genotiplemesi için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar; ters hibridizasyon, genotip spesifik PCR analizleri, rt PCR, kısıtlama fragman uzunluğu polimorfizmi, sekans analizi, mikroarray (DNA Chip) ve floresan polarizasyon analizi gibi yöntemlerdir (Pourkarim ve ark., 2014). Hastalığın prognozu hakkında tahmin yürütmede ve uygun antiviral tedavi seçiminde, HBV genotiplemesinin önemli olduğu kanıtlanmıştır. Enfeksiyonun kronikleşme oranı, genotip A veya D ile gelişmesi durumunda, genotip B veya C ile gelişmesine göre daha yüksektir. Genotip C genellikle perinatal enfeksiyon, siroz ve HSK ile ilgilidir. Genotip A ve B IFN ile tedavi edildiğinde, genotip C ve D'nin tedavi edilmesine göre daha başarılı sonuçlar elde edilir (Song ve Kim, 2016).

HBsAg pozitifliği saptanan bir hastada yapılması gereken değerlendirmeler şunlardır:

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Karaciğerdeki nekroinflamatuvar süreç aktifse, karaciğer testlerinde (AST (Aspartat aminotransferaz) ve ALT) yükseklik görülebilir. Bu nedenle hastanın AST ve ALT düzeyleri kontrol edilmelidir (C. T. Wai ve Lok, 2002).

Viral Belirteçler ve DNA: Her HBsAg pozitif hastada HBV DNA seviyeleri, Anti-HBe ve HBeAg tetkik edilmelidir. Bu, hastalığın aktif olup olmadığını ve bulaştırıcılık durumunu anlamak için önemlidir (Krajden ve ark., 2005).

Karaciğer Hastalığı Evresi: Karaciğer hastalığının evresinin belirlenmesi, antiviral

tedavi kararında önemlidir. Karaciğer biyopsisi, inflamatuvar aktivitenin ve fibrozisin ciddiyetini değerlendirmede en iyi yöntemdir, aynı zamanda noninvaziv yöntemler de fibrozis şiddetini değerlendirmede faydalıdır. APRI, FIB-4, FibroTest gibi fibrozun serum belirteçleri ve transient elastografi; ciddi fibrozis olan kişilerin belirlenmesinde orta düzeyde doğruluğa sahip olmasına rağmen, ilerlemiş fibrozisin dışlanmasında tanısal doğruluğu yüksektir (Terrault ve ark., 2018).

Fibrozis Belirteçleri: Fibrozis ilerledikçe AST/ALT oranında artış ve trombosit sayısında düşüş gözlemlenebilir. Bu değişkenler, karaciğer hastalığının evresi hakkında bilgi verir (Aiolfi ve Sitia, 2015; Ripoche, 2011).

Fib-4 Skoru: Karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmeye yardımcı olabilen bu skor; trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT kullanarak hesaplanır (Sterling ve ark., 2006).

APRI (AST-trombosit oranı indeksi) skoru: Karaciğer hastalıklarının ciddiyetini değerlendirmek ve karaciğer fibrozisini belirlemek için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Karaciğerin kronik hastalıklarında ve HCV olan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Noninvaziv olması ve uygulamasının basit olmasıyla APRI testi, karaciğer biyopsisinin yerine kullanılabilir (C.-T. Wai ve ark., 2003).

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Resim 2.1. APRI skoru hesaplanması

$$\text{APRI} = (\text{AST Düzeyi} / \text{AST (Normal Üst Sınırı)}) / \text{Trombosit Sayısı (10}^9\text{/L)} \times 100$$

APRI <0,5: Genellikle önemli bir karaciğer fibrozisi yok.

APRI 0,5-1,5: Karaciğer fibrozisi ihtimali mevcuttur, ancak daha fazla değerlendirme gerekir.

APRI >1,5: İleri derecede karaciğer fibrozisi veya siroz olasılığı (Xiao ve ark., 2015).

APRI testi, karaciğer hasarının düzeyi ile ilgili yardımcı olabilir ve gereksiz biyopsilerin önüne geçebilir. APRI skoru hem klinik bulgular ile hem de testlerle birlikte değerlendirilip tedavi planlaması yapılmalıdır (Xiao ve ark., 2015).

Siroz Belirteçleri: Albumin düşmesi, protrombin zamanında (PZ) uzama, pansitopeni ve bilirubin artışı siroz belirtisi olabilir. Bu değerlerin kontrol edilmesi gereklidir (Durand ve Valla, 2005; Smith ve ark., 2013). Hastalar fizik muayene esnasında, sirozda görülen bulgular yönünden incelenmelidir (de Bruyn ve Graviss, 2001).

Alfa Fetoprotein (AFP): Karaciğer kanseri riskini değerlendirmek için bakılmalıdır (Jiao ve ark., 2022).

Görüntüleme Yöntemleri:

Karaciğer USG: Hem karaciğer parankimi hakkında bilgi edinmek hem de olası kanser riskini değerlendirmek için yapılmalıdır (Sarin ve ark., 2016).

Kesitsel Görüntüleme: Karaciğer ekosunda kabalaşma, karaciğer kenar düzensizliği, hepatosplenomegali varlığı, portal venin çapı, yağlanma bulguları USG ile değerlendirilmeli ve şüpheli durumlar manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ileri incelemeye tabi tutulmalıdır (Sarin ve ark., 2016).

Elastografi: Shear wave elastografi, MR elastografi, transient elastografi (FibroScan) gibi yöntemler karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılabilir (Castéra ve ark., 2011; Tsochatzis ve ark., 2011).

Koenfeksiyonlar açısından, Hepatit D Virüsü Antikoru (Anti-HDV) ve Hepatit C Virüsü Antikoru (Anti-HCV) ve Anti-HIV (İnsan immün yetmezlik virüsü antikoru) tetkik edilmelidir (Shukla ve Poles, 2004). Hastanın alkol kullanımı sorgulanmalıdır (Ganesan ve ark., 2020). HBV enfeksiyonu dışında metabolik

bozukluklar, karaciğer yağlanması ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığı da araştırılmalıdır. Bu, hastalığın yönetimi ve tedavi programını oluşturmada önemlidir (Ascha ve ark., 2010; C.-C. Wang ve ark., 2020).

2.6. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi

Antiviral tedavi ile, KHB ilişkili morbiditenin ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir. Tedavi ile sağlanan HBV DNA supresyonunun sürekliliği, serumda ALT'nin normalleşmesi, HBeAg kaybı (Anti-HBe tespiti olsun veya olmasın) ve karaciğerde histolojik olarak iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (Terrault ve ark., 2018).

HBsAg pozitif olduğu halde tedavisiz izlenebilecek hastalar (Terrault ve ark., 2018):

- 1) İleri karaciğer hastalığı delili olmaksızın, ölçülen HBV DNA seviyesi <2000 IU/ml olması ve ölçülen ALT seviyesi normal olması (inaktif evrede izlemde olan hastalar).
- 2) ALT düzeyi normal olan, fibrozis belirteçleri normal bulunan, ölçülen HBV DNA seviyesi >2000 IU/ml olması ve yaşı 30'un altında olması (immün toleran hastalar).

2.6.1. Tedavi endikasyonları

Hepatit B tedavisi başlanması gereken hastalar şunlardır (Terrault ve ark., 2018):

- 1) Ölçülen HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL olması ve minimum 3 ay aralıklarla yapılan 2 testte ALT $> 2 \times$ Normal Üst Sınır (NÜS) olanlar (ALT üst sınırı erkeklerde 35 U/L, kadınlarda 25 U/L kabul edilir)
- 2) Ölçülen HBV DNA ≥ 2.000 IU/mL olması ve minimum 3 ay aralıklarla yapılan testlerde ALT $> NÜS$ ve aşağıda tanımlanan invazif olmayan metotlarla karaciğer fibrozisinin değerlendirilip, en az birinin varlığında:

FIB-4 skoru $> 1,45$

Karaciğer elastografisinde; Transient elastografi (FibroScan) > 8 kilopaskal (kPa)

ya da Shear wave elastografi >3,4 milisaniye (ms)

MR elastografi >3,2 kPa

Yukarıdaki özellikleri taşımayan, ama orta veya ileri karaciğer hasarından kuşkulanan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilir. Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre HAI 6, fibrozis skoru 2 bulunduğunda tedavi başlanabilir.

3) HBV DNA pozitif olan siroz hastaları

Siroz tanısı için aşağıdaki bulgular hastanın değerlendirilmesi için uyarıcı olmalıdır;

Fib 4 skoru > 3,25

FibroScan >12,5 kPa

PTZ normalin üst sınırından >3 sn uzun olması

Trombositopeni (<150.000/mL)

Özofagus varisleri

Assit

Karaciğer biyopsisinde siroz tanısı

4) 35 yaşın üstünde ve HBV DNA seviyesi >20.000 IU/ml ölçülen hastalar (ALT ve karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak)

5) Vaskülit, cilt belirtileri (purpura), mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artraljiler, periferik nöropati ve glomerulonefrit gibi ekstrahepatik belirtileri olan hastalar; HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak

6) Ciddi seyirli akut hepatit B olan hastalar; International Normalization Ratio (INR) >1,5 veya >4 hafta süren sarılık olması

7) Hepatit B nedeni ile akut karaciğer yetmezliği gelişenler

8) Ailesinde HBV ilişkili karaciğer sirozu veya HSK öyküsü olan hastalarda HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak tedavi edilebilir veya karaciğer hastalığının ilerlemesi veya HSK riski açısından dikkatli izlenmelidir (Terrault ve ark., 2018).

2.6.2. Antiviral tedavide kullanılan ilaçlar

İnterferon/Pegile İnterferon: Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde onaylanan ilk ilaç IFN alfa'dır. Bu ilaç hem doğrudan antiviral hem de immünomodülatör etkilere sahiptir. KHB hastalarına yönelik standart peg IFN monoterapisi, deri altı enjeksiyon şeklinde ve haftada bir kez kullanılır. Önerilen tedavi süresi 48 haftadır. Sınırlı tedavi süresi ile, sürekli virolojik yanıt gibi avantajlar sunar (R. P. Perrillo, 2006).

Standart IFN'ye polietilen glikol eklenmesiyle elde edilen peg IFN'ler, ilacın emilim ve atılım hızını düşürerek daha yüksek ve sabit serum konsantrasyonlarının sağlanmasına olanak tanır. Daha önce yapılan araştırmalarda IFN tedavisine cevabı olumlu etkileyen değişkenlerin; erişkin yaşta HBV enfeksiyonunun gelişmesi, genotip A ya da B ile enfekte olmak, ALT seviyelerinin yüksek olması, düşük viral yük olması ve histolojik incelemede orta ya da şiddetli nekroinflamatuvar aktivite olması olduğu görülmüştür. Tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen değişkenler ise; erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksinin olması, çocukluk çağında HBV ile enfekte olmak, Asya kökenli olmak, düşük ALT seviyeleri, yüksek viral yükün olması, virolojik cevabın yavaş olması, enfeksiyonun genotip C veya D ile gelişmesi, ileri yaşta olmak, tedavi uyumunun olmamasıdır (Marcellin ve ark., 2004; Wong ve ark., 1993). Akut veya fulminan hepatit B tedavisinde, dekompanse sirozda IFN alfa'nın herhangi bir rolü yoktur (Dusheiko, 2013).

Yapılan araştırmalarda; HBeAg (+), HBV DNA seviyesi başlangıçta düşük (<7 log IU/ml) olanların, başlangıçta ölçülen serum ALT seviyesinin, normal ALT aralığının üst sınırının 3 katını aşanlarda ve biyopside HAI yüksek olanlarda daha iyi peg IFN tedavi yanıtı gözlenmiştir. Peg IFN tedavisi özellikle iyi tedavi yanıtı oluşabilecek hastalarda tercih edilmelidir (Erhardt ve ark., 2005). ALT seviyeleri normal seviyede ölçülen ya da HBV DNA seviyesi $> 10^9$ IU/ml olarak ölçülen

hastalara Peg IFN verilmemelidir (Erhardt ve ark., 2005; ter Borg ve Janssen, 2005).

IFN alfa tedavisi alan hastalarda, uygulama sonrasında gün içerisinde grip benzeri semptomlar görülebilir. Tedavi esnasında cilt döküntüleri, saç dökülmesi, kronik yorgunluk ve otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Subakut dönemde tiroid fonksiyon bozuklukları, trombositopeni, anemi, nötropeni görülebilir (Sleijfer ve ark., 2005).

Lamivudin: LAM, viral DNA sentezinde sitozin için rekabet eden bir sitidin analogudur. Diğer oral antivirallerle karşılaştırıldığında daha düşük maliyeti ve güvenliğini doğrulayan uzun yıllara dayanan deneyimi olması LAM'ın temel avantajlarıdır. Uzun süreli LAM tedavisi, viral baskılama korunduğu sürece HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının komplikasyonlarını önleyebilir. LAM tedavisinin en büyük dezavantajı ise hastalarda görülen yüksek direnç oranıdır (Dusheiko, 2013). LAM direnci, HBV DNA polimeraz geni 21'in YMDD mutasyonları ile kazanılır (Locarnini ve ark., 2004).

LAM tedavisi sırasında ortaya çıkan varyantlar, viral polimerazda, YMDD motifini içeren katalitik alan içinde (örn. M204V veya M204I) ve B alanı içinde (örn. L180M veya V173L) mutasyonlar gösterir (Dienstag ve ark., 2003). LAM direncinin görülme sıklığı yılda %15 ile %20 arasında olup, hastaların %70'i beş yıllık tedaviden sonra dirençli hale gelmektedir (Dusheiko, 2013). LAM monoterapisinin değeri, LAM kullanımı sonrasında ETV, TBV ve ADV ilişkili direnç oluşturma olasılığı nedeniyle sorgulanmaktadır (Delaney ve ark., 2001).

Adefovir Dipivoksil: ADV, bir deoksiadenozin monofosfat analogudur (Yuen ve Lai, 2001). Nefrotoksisite, yüksek dozda ADV'nin başlıca yan etkisidir (Dusheiko, 2013). HBV enfeksiyonunun tedavisine yönelik araştırmalarda günlük 10 mg dozunda kullanılmaktadır ancak bu dozda nefrotoksisite bildirilmemiştir (Benhamou ve ark., 2001). ADV daha önceki yıllarda, LAM dirençli HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde büyük ölçüde TDF ile değiştirilmiştir (Dusheiko, 2013).

Telbivudin: TBV, deoksitimidinin L-enantiyomeridir ve HBV replikasyonuna karşı

antiviral aktiviteye sahip NA'dır. 600 mg dozunda, günde bir defa ve oral olarak kullanılır ("Telbivudine," 2020). TBV'nin antiviral etkilerinin, ADV ve LAM'a göre biraz daha güçlü olduğu gözlenmiştir (Chan ve ark., 2007). TBV'nin tanımlanamayan bir mekanizmayla böbrek fonksiyonunda iyileşmeler sağladığı rapor edilmesine rağmen, laktik asidoz, hepatomegali, periferik nöropati, kreatin fosfokinazda artış yaparak miyopati, rabdomiyoliz gibi olumsuz yan etkileri mevcuttur (Yapali ve Lok, 2014). Mevcut hepatit B kılavuzları, hızla direnç geliştirme oranlarının yüksek olması nedeniyle KHB'nin tedavisinde TBV'nin ilk tercih olarak kullanımını önermemektedir; ilaç direncine karşı genetik bariyeri yüksek olan diğer antiviral ajanlar tercih edilmesi önerilmektedir (Terrault ve ark., 2018).

Tenofovir: Hem HBV enfeksiyonu tedavisinde, hem de İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü 'Human İmmunodeficiency Virus' (HIV) tedavisinde önemli bir yeri olan NA'dır (Sarin ve ark., 2016). TDF veya TAF olarak iki formu mevcuttur ("Tenofovir," 2020). TDF, TFV'nin ön ester ilacıdır. TAF, TDF gibi TFV'nin fosfonat formunda ön ilacıdır. TDF'nin antiviral etkinliğini devam ettirmek ve TFV'in aktif metaboliti olan tenofovir difosfatın (TFV-DP) daha etkin intrasellüler dağılımını sağlayarak sistemik toksisitesini azaltmak için geliştirilmiştir. Hem TAF hem de TDF başlangıçta plazmada TFV'ye metabolize edilir, metabolize olan hali daha sonra virüsle enfekte hücrede aktif metabolit olan TFV-DP'a çevrilir. Dolaşan plazma TFV düzeyi renal ve kemik parametrelerde kötüleşme ile bağlantılıdır. TAF'ın, TDF'ye göre plazma stabilitesi daha iyidir, aktif metaboliti TFV-DP'ın hücre içine etkin dağılımını daha düşük dozlarda sağlamak mümkün olmaktadır. TAF, HBV veya HIV enfeksiyonu için hastalara 25 mg dozunda verildiğinde, dolaşan plazma TFV konsantrasyonu TDF'nin günlük 300 mg dozuna göre %90 daha az olmaktadır (Byrne ve ark., 2018). TFV, hem tedavi deneyimsiz hastalarda, hem de tedavi deneyimli hastalarda, tedavide ilk tercih olarak kullanılabilir. Aynı zamanda ilaç direnci gelişmişse de güvenle tercih edilebilir. TDF alan hastalarla yapılan klinik araştırmalarda, sekiz yıla kadar tedavi görenler arasında TFV direncine ilişkin hiçbir mutasyon tanımlanmamıştır (Y. Liu ve ark., 2017).

Çoğunlukla HIV ile enfekte kişiler üzerinde yapılan araştırmalara dayanarak, TDF

tedavisinin; Fanconi benzeri sendrom (metabolik asidoz, hipofosfatemi ve glikozüri) ve nefrojenik diabetes insipidus ile birlikte osteoporoz ve fosfat kaybına neden olan proksimal tübüler disfonksiyonu içeren akut ya da kronik böbrek işlev bozuklukları ile ilgili olduğu görülmüştür (Fontana, 2009).

TAF kemik ve böbrekle ilişkili daha az olumsuz etkilere izin verir (Robbins ve ark., 1998). Daha yeni veriler TAF'ın, TDF ile karşılaştırıldığında yüksek lipidler, bozulmuş açlık glukozu ve artmış miyokard enfarktüsü, metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM) gelişme riski ile ilgili olabileceğini ileri sürmektedir (Orkin ve ark., 2018).

2.6.3. Tedavi yanıtında belirleyici kriterler

KHB'de, tedavi yanıtını değerlendirmek için tanımlamalar mevcuttur. Bu tanımlamalar; serolojik yanıt, histolojik yanıt, virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve tam yanıtta meydana gelir.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif olguda HBeAg kaybının olması veya Anti-HBe'ye serokonversiyonun olması, HBsAg kaybı ya da Anti-HBs gelişmesidir.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normal değer aralığına düşmesidir.

Histolojik yanıt: HAI'de en az iki puan iyileşme olması ve bu düzeltmeye fibrozis skorunda kötüleşmesinin eşlik etmemesidir (Terrault ve ark., 2018).

NA tedavisi ile;

Virolojik yanıt: HBV DNA'nın, saptama limiti $<10\text{IU/ml}$ olan duyarlılığı yüksek bir PCR testi ile saptanamaz hale gelmesidir.

Kısmi virolojik yanıt: HBV DNA seviyelerinde $> 1 \log_{10} \text{IU/ml}$ azalma meydana gelmesi, ancak tedaviye uyumlu hastada 12. ayda HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde kalmasıdır.

Primer yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftası sırasında ölçülen HBV DNA seviyelerinde $< 1 \log_{10} \text{IU/ml}$ azalma izlenmesidir.

Virolojik kırılma: Saptanan en düşük değerden $>1 \log_{10} \text{IU/ml}$ 'den fazla artış olarak

tanımlanmaktadır.

Persistan viremi: HBV DNA'nın gittikçe azalmayıp bir plato çizmesi veya 96. haftada HBV DNA'nın saptanabilir olmasıdır.

Persistan düşük düzey viremi: HBV DNA'nın $<2000\text{IU/ml}$ olması olarak tanımlanmaktadır (Terrault ve ark., 2018).

Peg IFN alfa tedavisi ile;

Virolojik yanıt: Tedavinin 6. ayında ve tedavi bitiminde ölçülen HBV DNA seviyelerinin $<2000\text{ IU/ml}$ olmasıdır.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bitiminden minimum 12 ay sonrasında ölçülen HBV DNA seviyelerinin $<2000\text{ IU/ml}$ olması olarak tanımlanmaktadır (Terrault ve ark., 2018).

Peg IFN alfa tedavisi gören hastalarda tedavinin birinci haftasında, birinci ve üçüncü ayda, daha sonra üç ay aralıklarla tam kan sayımı ile tüm karaciğer testleri tetkik edilmelidir. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için HBV DNA üç veya altı ay aralıklar ile tetkik edilmelidir. Tedavi bittiği esnada ve tedavi bitiminden sonra, altı ay aralıklar ile HBV DNA seviyeleri ölçülmelidir. Tiroid fonksiyonlarını izlemek için, üç ayda bir TSH kontrol edilmelidir (Terrault ve ark., 2018).

NA ile tedavi edilen tüm hastaların tedavi yanıtı ve uyumu bakımından düzenli bir şekilde takip edilmesi gereklidir. Tedavi takibinde izlenecek adımlar şunlardır (Terrault ve ark., 2018):

Tedavi Süresince: ALT ve HBV DNA seviyeleri, HBV DNA seviyeleri saptanabilir limitin altına düşene kadar üç ay ara ile ölçülmelidir. HBV DNA düzeyleri saptanabilir limitin altına düştüğünde, ALT ve HBV DNA testleri altı ayda bir yapılmalıdır. HBsAg testi ise 12 ayda bir yapılmalıdır.

HSK Riski: Ailede hepatit B ile ilişkili siroz, HSK varlığı öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle sirozlu hastalar ile, orta veya yüksek HSK riski taşıyanlar düzenli olarak izlenmelidir.

ALT Yükselmesi Durumunda: Takip sırasında ALT düzeylerinde yükselme görüldüğünde, hastanın ilaç uyumu sorgulanmalı ve delta süper enfeksiyonu gibi diğer olası nedenler araştırılmalıdır.

Tedavi Kesildikten Sonra: Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay süresince, ayda bir kez olmak üzere ALT ve üçüncü ayda HBV DNA ölçümü yapılmalıdır. Üçüncü aydan itibaren, üç ya da altı ay aralıklarla ALT ve altı ay aralıklarla HBV DNA ölçümleri yapılmalıdır.

Böbrek Fonksiyonlarının Takibi: NA ile tedavi gören ve böbrek işlevlerinde kötüleşme riski taşıyan hastalar ile risk durumuna bakılmaksızın TDF tedavisi gören hastalar, en az altı ay aralıklarla böbrek fonksiyonları açısından izlenmelidir. Bu takiplere glomerüler filtrasyon hızı (GFR), idrarda proteinüri ve serum fosfat seviyeleri dahil edilmelidir.

Kritik Değerlerin İzlenmesi: Serum fosfat seviyeleri 2.5 mg/dl'nin altına düştüğünde veya GFR 60 mL/dk'nın altına indiğinde, renal parametrelerin daha sık takibi yapılmalıdır.

Böbrek veya Kemik Hastalığı Gelişen Hastalarda Tedavi Değişikliği: TDF tedavisi altında böbrek veya kemik hastalığı gelişen, hemodiyaliz hastaları veya böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalar, daha önce LAM kullanmış olmaları dikkate alınarak, ETV veya TAF'a geçiş yapılması düşünülmelidir (Terrault ve ark., 2018).

Oral antiviral tedavi gören hastalarda tedavi süresi uzadıkça ilaç direnci gelişme olasılığı artar. Tedavi deneyimi olmayan hastalarda, antiviral direnç oranları kullanılan ilaca göre değişir. LAM kullananlarda beşinci yılda direnç oranı %70 iken, ADV kullananlarda bu oran %29'dur. İki yıllık TBV tedavisi sonrası ise %22 oranında direnç gelişimi gözlenmiştir. Beş yıllık ETV tedavisi sonrasında direnç oranı %1,2 iken, günümüzde TDF ve TAF için direnç bildirilmemiştir. Ancak, TDF ve TAF'ın etkinliğini azaltan mutasyonların (N236T, A194T, S78T ve M204Q gibi) ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (S. K. Fung ve Fontana, 2006; Yuen ve ark., 2001).

Tedavi sırasında direnç geliştiğinden şüphelenilen hastalarda, öncelikle hastanın

ilaç tedavisine uyumu değerlendirilmelidir. Eğer uyum sorunu yoksa, direnç mutasyonları araştırılmalıdır. Antiviral direnç tespit edilen vakalarda, tedavinin devamında çapraz direnç oluşma ihtimali düşünülmeli ve bir başka NA'ya geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilir (S. K. Fung ve Fontana, 2006).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için, ilk önce Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hepatit polikliniğine 2014-2023 yılları arasında başvuran KHB enfeksiyonu tedavisi alan hastaların retrospektif olarak incelenmesi planlandı. Daha sonra KHB tanısı ile takipli tedavi alan, takiplerinde gelişen yan etkiler ve ilaç direnci nedeni ile antiviral tedavi değişikliği yapılan hastalar taranıp kayıt edilerek araştırma veri exceli oluşturuldu. Hasta seçimi ve veri taraması Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği hasta konseyi dosya arşivinden, hastaların izlem dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi.

Daha sonra yeni başlanan antiviral tedaviyi en az 12 ay düzenli kullanmış ve 6 ay ara ile düzenli kontrollerine gelmiş olan, rutin kontrollerinde tetkikleri eksik olmayan, uygun kriterleri sağlayan hastalar taranarak seçildi. 224 hasta tespit edilerek araştırmaya dahil edildi.

Hastaların cinsiyet, yaş, eşlik eden komorbiditeleri, kullanılan antiviral tedavi, antiviral tedavi değişikliği nedeni, antiviral tedavi değişikliği sırasında ve tedavi değişikliğinin 6, 12, 24, ve 48. aylarındaki AST (N:0-50 U/L), ALT (N:0-50 U/L), Alkalen Fosfataz (ALP) (N:43-115 U/L), Gamma Glutamil Transferaz (GGT) (N:0-55 U/L), trombosit (N:100.000-400.000 K/uL), albumin (N:32-46 g/L), kreatinin (N:0,67-1,17 mg/dl), GFR (mL/dk), fosfor (N:2,5-4,5 mg/dl), AFP (N:0-7 µg/L) ve HBV DNA (rt PCR) (cihazın saptama aralığı:8-1,047,128,548 IU/µL) düzeyleri, total kolesterol (N:0-200 mg/dl), HDL (N:>40 mg/dl), LDL (N:<130 mg/dl), trigliserit (N:0-150 mg/dl), karaciğer biyopsisi HAİ ve fibrozis sonuçları retrospektif olarak hasta konseyi dosya arşivinden, hastaların izlem dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi.

APRI skoru (Hasta AST /Normalin üst limiti AST) / trombosit sayısı × 100) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Aşağıda belirtilen kriterler araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi:

18 yaş üzeri olmak

Antiviral tedavi değişikliği sonrası yeni başlanan tedaviyi en az 1 yıl kullanmış olmak

Kontrollerine 6 ay ara ile düzenli gelmiş olmak

Aşağıda belirtilen kriterlerdeki hastalar araştırmadan dışlandı:

18 yaş altı olmak

Antiviral tedavi değişikliği sonrası yeni tedaviyi bir yıldan daha az süre ile kullanmış olmak

Immunsupresif ajan ilişkili HBV enfeksiyonunun reaktivasyonunu önlemek için antiviral tedavi alıyor olmak

Kontrollerine düzenli gelmemiş olmak

Tetkikleri eksik olmak

Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma ile birlikte ortanca ve çeyreklikler kullanıldı. İki kategorik değişkenin ilişkisinin incelenmesinde dört gözlü tablolarda; en küçük beklenen değer <5 ise Fisher'in kesin testi, ≥ 5 ve ≤ 25 ise Yates düzeltilmeli ki-kare testi, >25 ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk ShapiroWilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun sayısal verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk var ise bağımsız gruplarda T testi, yok ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grubun sayısal verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk var ise bağımlı gruplarda T testi, yok ise Wilcoxon test kullanıldı. Bağımsız 3 veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk var ise One-Way ANOVA testi, yok ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Post Hoc testlerde ise One-Way ANOVA testi sonrası varyans homojenitesi var ise Tukey testi, yok ise Tamhane's T2 testi; Kruskal Wallis H testi sonrası Dunn testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun sayısal verilerinin karşılaştırılmasında kovaryantın etkisini kontrol edebilmek istendiği durumda ANCOVA analizi kullanıldı. ANCOVA analizi öncesi normal dağılım, doğrusallık ve regresyon eğrilerinin homojenliği varsayımları test edildi. Bu analiz için $n \geq 30$ olması normal dağılıma uygunluk için yeterli kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizler için SPSS v20.0

(IBM SPSS Statistics For Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı.

Etik kurul onayı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan; 30/04/2024 tarihli, E-71522473-050.04-356726 sayılı etik kurul karar numarası ile alındı.



4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 224 olgunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde; %59,4'ünün (n=133) erkek ve %40,6'sının (n=91) kadın olduğu belirlenmiştir. Yaş analizinde katılımcıların yaş ortalamasının $54,42 \pm 13,08$ yıl olduğu, yaş ortancasının ise 55,00 [46,00-62,75] yıl olduğu saptanmıştır. Araştırmaya katılan olguların en genci 25, en yaşlısı ise 93 yaşında idi.

Katılımcıların ek hastalıklarına ilişkin yapılan incelemede, katılımcıların %67,0'mın (n=150) ek hastalık taşımadığı belirlenmiştir. Ek hastalık bulunan katılımcılar arasında:

%11,6'sı (n=26) hipertansiyon (HT),
%4,9'u (n=11) DM,
%2,7'si (n=6) romatolojik hastalık,
%2,7'si (n=6) malignite,
%0,9'u (n=2) koroner arter hastalığı,
%0,9'u (n=2) kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır.

Ayrıca, çeşitli kombinasyonlarda ek hastalıkları bulunan katılımcılar arasında:

%6,7'si (n=15) HT ve DM,
%1,3'ü (n=3) malignite ve DM,
%0,9'u (n=2) HT ve koroner arter hastalığı,
%0,4'ü (n=1) DM ve hiperlipidemi kombinasyonları mevcuttur (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Olguların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	133	59,4
Kadın	91	40,6
Ek hastalıklar		
Yok	150	67,0
HT	26	11,6
DM	11	4,9
Romatolojik hastalık	6	2,7
Malignite	6	2,7
KAH	2	0,9
KBY	2	0,9
HT+DM	15	6,7
Malignite+DM	3	1,3
HT+KAH	2	0,9
DM+HL	1	0,4

Araştırmaya dahil edilen hastalar arasında, karaciğer biyopsisi yapılanların %80,8'inde (n=156) fibrozis skoru 2 veya daha yüksek olarak saptanmıştır. Olguların fibrozis skorları ortalaması 2,35'dir. Biyopsi yapılan katılımcıların %66,8'inde (n=129) HAI skoru 6 veya daha yüksek bulunmuştur. Bu katılımcıların HAI skoru ortalaması $6,74 \pm 2,82$ olup, ortanca değer 6,00 [5,00-8,00] olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, araştırmaya dahil edilen hastaların %99,1'inde (n=222) HBsAg kaybı saptanmamıştır. Katılımcıların %21,0'ında (n=47) HBe-Anti HBe serokonversiyonu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.4. Olguların tedavi öncesi fibrozis, seroloji ve görüntüleme sonuçları

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Fibrozis Skoru	<2	37
	≥ 2	156
HAI skoru	<6	64
	≥ 6	129
HBsAg kaybı	Yok	222
	Var	2
Hbe-AntiHbe Serokonversiyonu	Yok	177
	Var	47
Abdomen USG sonucu	Normal	95
	Hepatosteatoz	73
	Konturları düzensiz, kaba granüler, heterojen	17
	Kronik karaciğer hastalığı	10
	Hemanjiyom	10
	Hepatosplenomegali ve hepatosteatoz	10
	Hepatosplenomegali	7
	Hepatoselüler karsinom	2
	Dinamik MRG	11
	Hemanjiyom	7
Dinamik MRG	Kronik karaciğer hastalığı	3
	Hepatoselüler karsinom	3
	Hepatosteatoz	1
	Siroz	1

Ultrasonografi (USG) sonuçlarına göre, olguların %42,4'ünde (n=95) abdomen USG sonucu normal bulunmuştur. Bunun yanı sıra; %32,6'sında (n=73) hepatosteatoz, %7,6'sında düzensiz kontur, kaba granüler ve heterojen görünüm, %4,5'inde (n=10) kronik karaciğer hastalığı, %4,5'inde (n=10) hemanjiom, %4,5'inde (n=10) hepatosplenomegali ve hepatosteatoz, %3,1'inde (n=7) hepatosplenomegali ve %0,9'unda (n=2) hepatoselüler karsinom saptanmıştır. Olguların 26'sında dinamik MR görüntülemesi yapılmıştır. Dinamik MR

sonuçlarına göre, %42,3'ünde (n=11) normal bulgular saptanırken, %26,9'unda (n=7) hemanjiom, %11,6'sında (n=3) kronik karaciğer hastalığı, %11,6'sında (n=3) hepatoselüler karsinom, %3,8'inde (n=1) hepatosteatoz ve %3,8'inde (n=1) siroz saptanmıştır. (Tablo 4.4.).

Tablo 4.5. Olguların kullandığı antiviral tedaviler, ilaç değişikliği süreleri ve nedenleri

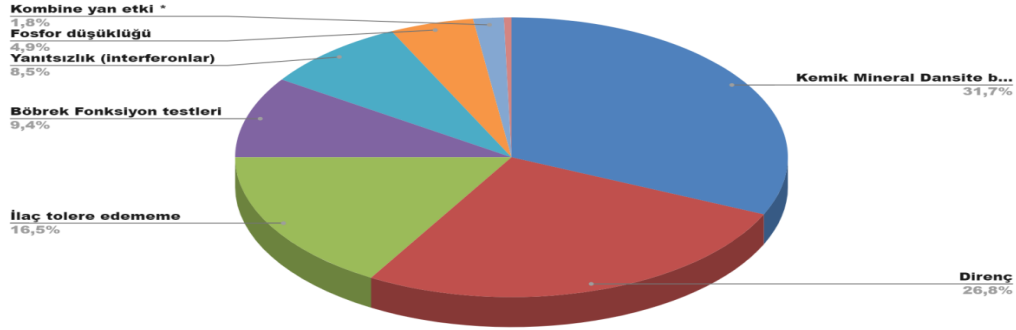
Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
İlk kullandığı antiviral	TDF	110	49,1
	LAM	52	23,2
	TBV	28	12,5
	IFN	19	8,5
	ETV	14	6,3
	ADV	1	0,4
Kaç yıl sonra ilaç değişikliği yapıldı?	1	24	10,7
	2	18	8,0
	3	20	8,9
	4	24	10,7
	5	30	13,4
	6	27	12,1
	7	19	8,5
	8	17	7,6
	9	15	6,7
	≥10	30	13,4
İlaç değişikliği yapılma nedeni	Osteoporoz	71	31,7
	LAM direnci	49	21,9
	İlaç intoleransı	37	16,5
	BFT progresyonu	21	9,4
	IFN tedavisine yanıtızsızlık	19	8,5
	ETV direnci	11	4,9
	Fosfor düşüklüğü	11	4,9
	BFT progresyonu ve osteoporoz	2	0,9
	Fosfor düşüklüğü ve osteoporoz	1	0,4
	BFT progresyonu ve fosfor düşüklüğü	1	0,4
	Gebelik	1	0,4
Yeni başlanan antiviral	TDF	94	42,0
	TAF	83	37,1
	ETV	47	21,0

Araştırmaya dahil edilen olguların tedavi değişikliği öncesinde kullandıkları antiviral ilaçlara ilişkin veriler şu şekildedir: %49,1'i (n=110) TDF, %23,2'si (n=52)

LAM, %12,5'i (n=28) TBV, %8,5'i (n=19) IFN, %6,3'ü (n=14) ETV ve %0,4'ü (n=1) ADV kullanmaktaydı. Tedavi değişikliği sonrası ise hastaların %42,0'sinde (n=94) yeni başlanan antiviral TDF, %37,1'inde (n=83) TAF ve %21,0'ında (n=47) ETV şeklinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5.).

Tedavi değişikliği yapılan olguların dağılımı incelendiğinde; %31,7'sinde (n=71) osteoporoz nedeniyle, %21,9'unda LAM direnci nedeniyle, %9,4'ünde (n=21) böbrek fonksiyon testi (BFT) progresyonu nedeniyle, %8,5'inde (n=19) IFN tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle, %4,9'unda (n=11) ETV direnci nedeniyle, %4,9'unda (n=11) fosfor düşüklüğü nedeniyle, %0,9'unda (n=2) BFT progresyonu ve osteoporoz nedeniyle, %0,4'ünde (n=1) fosfor düşüklüğü ve osteoporoz nedeniyle, %0,4'ünde (n=1) BFT progresyonu ve fosfor düşüklüğü nedeniyle ve %0,4'ünde (n=1) gebelik nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştır. Ayrıca, %16,5'inde (n=37) ilaç intoleransı nedeni ile ilaç değişikliği gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1.).

İlaç Değişikliği nedenleri



Şekil 4.1. İlaç değişikliği nedenleri

Araştırmaya katılanlardan ilk kullandığı ilaç TDF olup, BFT bozukluğu nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 21 hastanın; %4,8'i (n=1) 50 yaşından küçük, %95,2'si (n=20) 50 yaşında veya daha büyüktür. Araştırmaya dahil edilen hastalardan, LAM direnci nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 49 hastada ortalama $6,04 \pm 2,91$ yıl sonra LAM direnci tespit edilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların %86,2'si (n=193) Anti-HBe; %13,8'i (n=31) HBeAg; %1,3'ü (n=3) Anti-HCV; %83,9'u (n=188) Anti-HAV IgG (Hepatit A Virüsü Antikoru); %0,9'u (n=2) Anti-HDV pozitifdir. Anti-HIV pozitif olan hasta bulunmamaktadır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Olguların hepatit göstergelerinin dağılımı

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
HBeAg	Negatif	193	86,2
	Pozitif	31	13,8
Anti-HBe	Negatif	31	13,8
	Pozitif	193	86,2
Anti-HIV	Negatif	224	100,0
	Pozitif	-	-
Anti-HCV	Negatif	221	98,7
	Pozitif	3	1,3
Anti-HAV IgG	Negatif	36	16,1
	Pozitif	188	83,9
Anti-HDV	Negatif	222	99,1
	Pozitif	2	0,9

Araştırmaya dahil edilen hastaların HBV DNA düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 3,43 [2,41-5,19]; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda 0,95 [0,48-2,09] log IU/mL'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Katılımcıların ALT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,50 [18,00-36,75]; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda 21,00 [15,00-28,00] U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların AST düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,00 [20,00-30,00]; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda 22,00 [18,00-27,00] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Katılımcıların ALP düzeyi ortalaması ilaç değişikliği öncesi $83,00\pm 27,84$; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda $76,95\pm 24,08$ U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Katılımcıların albumin düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 4,30 [4,10-4,50]; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda 4,30 [4,10-4,40] g/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,032$). Araştırmaya dahil edilen hastaların APRI skoru ortancası ilaç değişikliği öncesi 0,22 [0,17-0,32]; ilaç değişikliği sonrası 6. ayda 0,20 [0,15-0,27]'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 6. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	İlaç değişikliği öncesi Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	İlaç değişikliği sonrası 6.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	3,82±2,12 3,43 [2,41-5,19]	1,28±1,04 0,95 [0,48-2,09]	<0,001**
ALT (U/L)	54,73±189,24 23,50 [18,00-36,75]	24,12±15,29 21,00 [15,00-28,00]	<0,001**
AST (U/L)	42,41±144,24 23,00 [20,00-30,00]	23,50±9,46 22,00 [18,00-27,00]	<0,001**
ALP (U/L)	83,00±27,84 79,00 [63,00-99,00]	76,95±24,08 74,50 [58,00-88,25]	<0,001*
GGT (U/L)	30,06±34,79 20,00 [15,00-31,00]	24,85±17,10 19,00 [15,00-29,00]	0,069**
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,37 0,80 [0,64-0,94]	0,83±0,35 0,79 [0,65-0,92]	0,516**
GFR (mL/dk)	97,42±21,66 100,00 [89,00-111,00]	99,89±52,62 100,00 [85,00-110,00]	0,373**
Fosfor (mg/dL)	3,27±0,66 3,20 [2,90-3,60]	3,21±0,49 3,20 [2,90-3,50]	0,228*
PLT (K/μL)	219,29±61,35 215,50 [179,25-258,75]	218,33±58,80 218,00 [184,00-254,00]	0,586*
Albumin (g/L)	4,33±0,71 4,30 [4,10-4,50]	4,25±0,28 4,30 [4,10-4,40]	0,032**
Total kolesterol (mg/dL)	186,70±41,05 182,00 [158,00-213,00]	178,64±37,02 187,00 [139,00-208,50]	0,995*
HDL (mg/dL)	44,97±12,00 43,50 [36,75-50,00]	44,84±7,64 47,00 [37,00-49,50]	0,362**
LDL (mg/dL)	125,46±33,02 122,00 [103,00-150,50]	118,29±28,12 118,00 [93,00-143,50]	0,392*
Trigliserit (mg/dL)	122,26±57,25 107,00 [81,50-153,00]	121,17±65,23 102,00 [72,75-176,50]	1,000**
APRI	0,59±3,61 0,22 [0,17-0,32]	0,24±0,16 0,20 [0,15-0,27]	<0,001**

*Bağımlı Gruplarda T Testi , **Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

Tablo 4.8. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	İlaç değişikliği öncesi Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	İlaç değişikliği sonrası 12.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	3,82±2,12 3,43 [2,41-5,19]	1,32±0,92 1,33 [0,48-1,82]	<0,001**
ALT (U/L)	54,73±189,24 23,50 [18,00-36,75]	24,02±16,02 20,00 [15,00-28,00]	<0,001**
AST (U/L)	42,41±144,24 23,00 [20,00-30,00]	23,53±7,54 22,00 [18,00-27,00]	<0,001**
ALP (U/L)	83,00±27,84 79,00 [63,00-99,00]	77,76±28,65 74,50 [60,00-93,00]	0,002*
GGT (U/L)	30,06±34,79 20,00 [15,00-31,00]	24,18±16,55 19,00 [15,00-28,00]	0,004**
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,37 0,80 [0,64-0,94]	1,20±5,37 0,80 [0,65-0,94]	0,712**
GFR (mL/dk)	97,42±21,66 100,00 [89,00-111,00]	96,11±19,21 98,50 [85,00-108,00]	0,019**
Fosfor (mg/dL)	3,27±0,66 3,20 [2,90-3,60]	3,21±0,54 3,20 [2,90-3,50]	0,309*
PLT (K/μL)	219,29±61,35 215,50 [179,25-258,75]	222,22±63,08 217,00 [182,25-263,75]	0,250*
Albumin (g/L)	4,33±0,71 4,30 [4,10-4,50]	4,25±0,29 4,30 [4,10-4,40]	0,074**
Total kolesterol (mg/dL)	186,70±41,05 182,00 [158,00-213,00]	197,46±44,13 192,00 [174,00-222,00]	0,022*
HDL (mg/dL)	44,97±12,00 43,50 [36,75-50,00]	46,07±11,09 46,00 [38,00-54,00]	0,076**
LDL (mg/dL)	125,46±33,02 122,00 [103,00-150,50]	136,84±35,02 137,00 [109,75-156,50]	0,013*
Trigliserit (mg/dL)	122,26±57,25 107,00 [81,50-153,00]	133,33±61,22 122,50 [88,25-169,75]	0,008**
APRI	0,59±3,61 0,22 [0,17-0,32]	0,24±0,17 0,21 [0,16-0,28]	<0,001**

*Bağımlı Gruplarda T Testi , **Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

Araştırmaya dahil edilen hastaların HBV DNA düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 3,43 [2,41-5,19]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 1,33 [0,48-1,82] log IU/mL'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Katılımcıların ALT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,50 [18,00-36,75]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 20,00 [15,00-28,00] U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p<0,001). Araştırmaya dahil edilen hastaların AST düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,00 [20,00-30,00]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 22,00

[18,00-27,00] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Katılımcıların ALP düzeyi ortalaması ilaç değişikliği öncesi $83,00\pm27,84$; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda $77,76\pm28,65$ U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,002$). Araştırmaya dahil edilen hastaların GGT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 20,00 [15,00-31,00]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 19,00 [15,00-28,00] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Araştırmaya dahil edilen hastaların GFR düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 100,00 [89,00-111,00]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 98,50 [85,00-108,00] mL/dk'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,019$). Araştırmaya dahil edilen hastaların total kolesterol düzeyi ortalaması ilaç değişikliği öncesi $186,70\pm41,05$; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda $197,46\pm44,13$ mg/dL'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,022$). Araştırmaya dahil edilen hastaların LDL düzeyi ortalaması ilaç değişikliği öncesi $125,46\pm33,02$; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda $136,84\pm35,02$ mg/dL'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,013$). Katılımcıların trigliserit düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 107,00 [81,50-153,00]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 122,50 [88,25-169,75] mg/dL'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,008$). Araştırmaya dahil edilen hastaların APRI skoru ortancası ilaç değişikliği öncesi 0,22 [0,17-0,32]; ilaç değişikliği sonrası 12. ayda 0,21 [0,16-0,28]'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.8.).

Araştırmaya dahil edilen hastaların HBV DNA düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 3,43 [2,41-5,19]; ilaç değişikliği sonrası 24. ayda $1,21\pm1,09$ log IU/mL'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Katılımcıların ALT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,50 [18,00-36,75]; ilaç değişikliği sonrası 24. ayda 19,00 [14,75-26,25] U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların AST düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,00 [20,00-30,00]; ilaç değişikliği sonrası 24. ayda 21,00 [17,00-26,25] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların GFR düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 100,00 [89,00-111,00]; ilaç değişikliği sonrası 24. ayda 98,50 [85,00-108,00] mL/dk'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Araştırmaya dahil edilen hastaların trombosit sayısı ortalaması ilaç değişikliği öncesi $219,29\pm61,35$; ilaç değişikliği

sonrası 24. ayda $224,04 \pm 58,99$ K/ μ L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,030$). Araştırmaya dahil edilen hastaların APRI skoru ortancası ilaç değişikliği öncesi 0,22 [0,17-0,32]; ilaç değişikliği sonrası 24. ayda 0,20 [0,14-0,26]'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 24. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	İlaç değişikliği öncesi Ort $\pm$ SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	İlaç değişikliği sonrası 24.ay Ort $\pm$ SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	3,82 $\pm$ 2,12 3,43 [2,41-5,19]	1,21 $\pm$ 1,09 1,08 [0,48-1,50]	<0,001**
ALT (U/L)	54,73 $\pm$ 189,24 23,50 [18,00-36,75]	22,98 $\pm$ 15,32 19,00 [14,75-26,25]	<0,001**
AST (U/L)	42,41 $\pm$ 144,24 23,00 [20,00-30,00]	23,26 $\pm$ 13,71 21,00 [17,00-26,25]	<0,001**
ALP (U/L)	83,00 $\pm$ 27,84 79,00 [63,00-99,00]	76,47 $\pm$ 37,08 72,00 [58,00-85,00]	0,074*
GGT (U/L)	30,06 $\pm$ 34,79 20,00 [15,00-31,00]	24,35 $\pm$ 18,94 20,00 [14,00-28,00]	0,137**
Kreatinin (mg/dL)	0,83 $\pm$ 0,37 0,80 [0,64-0,94]	0,81 $\pm$ 0,25 0,80 [0,64-0,94]	0,560**
GFR (mL/dk)	97,42 $\pm$ 21,66 100,00 [89,00-111,00]	95,80 $\pm$ 19,77 98,50 [85,00-108,00]	0,003**
Fosfor (mg/dL)	3,27 $\pm$ 0,66 3,20 [2,90-3,60]	3,19 $\pm$ 0,47 3,10 [2,90-3,50]	0,093**
PLT (K/ μ L)	219,29 $\pm$ 61,35 215,50 [179,25-258,75]	224,04 $\pm$ 58,99 223,00 [182,00-263,25]	0,030*
Albumin (g/L)	4,33 $\pm$ 0,71 4,30 [4,10-4,50]	4,25 $\pm$ 0,29 4,30 [4,10-4,40]	0,017**
Total kolesterol (mg/dL)	186,70 $\pm$ 41,05 182,00 [158,00-213,00]	187,80 $\pm$ 42,44 181,00 [159,00-215,00]	0,994*
HDL (mg/dL)	44,97 $\pm$ 12,00 43,50 [36,75-50,00]	46,58 $\pm$ 11,35 44,00 [40,00-54,00]	0,967**
LDL (mg/dL)	125,46 $\pm$ 33,02 122,00 [103,00-150,50]	128,87 $\pm$ 33,69 12700 [106,25-146,25]	0,896*
Trigliserit (mg/dL)	122,26 $\pm$ 57,25 107,00 [81,50-153,00]	114,34 $\pm$ 69,15 100,50 [74,25-139,75]	0,291**
APRI	0,59 $\pm$ 3,61 0,22 [0,17-0,32]	0,21 $\pm$ 0,09 0,20 [0,14-0,26]	<0,001**

*Bağımlı Gruplarda T Testi , **Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

Tablo 4.10. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 48. ay laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

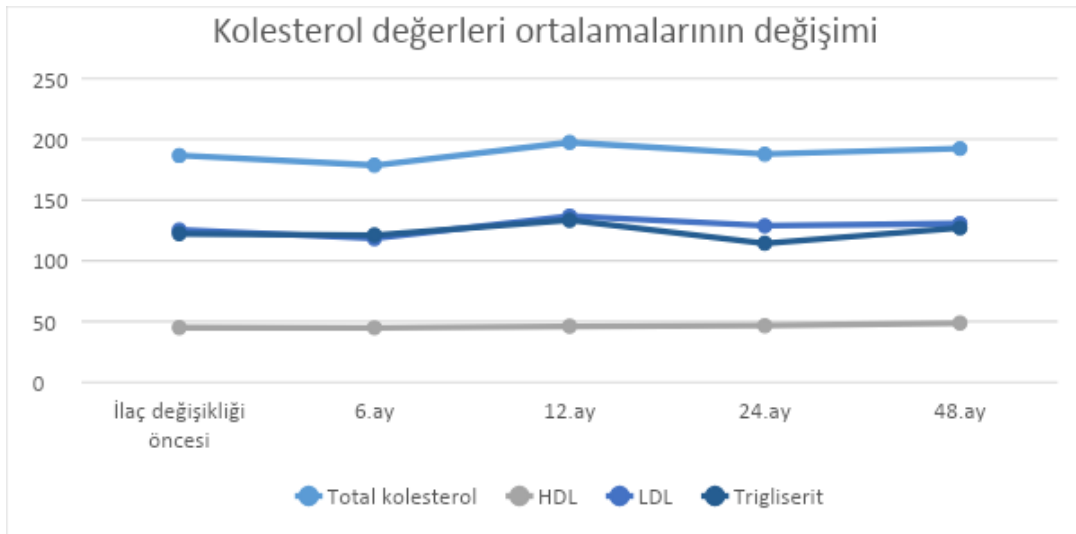
Değişken	İlaç değişikliği öncesi Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	İlaç değişikliği sonrası 48.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	3,82±2,12 3,43 [2,41-5,19]	0,91±0,58 1,00 [0,39-1,20]	0,004**
ALT (U/L)	54,73±189,24 23,50 [18,00-36,75]	20,96±10,37 19,00 [14,75-26,00]	<0,001**
AST (U/L)	42,41±144,24 23,00 [20,00-30,00]	22,17±6,73 21,00 [18,00-25,00]	<0,001**
ALP (U/L)	83,00±27,84 79,00 [63,00-99,00]	73,26±29,49 68,00 [55,00-85,00]	<0,001*
GGT (U/L)	30,06±34,79 20,00 [15,00-31,00]	24,24±21,10 19,00 [15,00-25,75]	0,026**
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,37 0,80 [0,64-0,94]	0,89±0,91 0,79 [0,65-0,93]	0,263**
GFR (mL/dk)	97,42±21,66 100,00 [89,00-111,00]	95,52±17,45 97,00 [85,00-106,25]	<0,001**
Fosfor (mg/dL)	3,27±0,66 3,20 [2,90-3,60]	3,26±0,51 3,20 [2,90-3,50]	0,149*
PLT (K/μL)	219,29±61,35 215,50 [179,25-258,75]	223,90±56,81 224,50 [182,00-262,25]	0,112*
Albumin (g/L)	4,33±0,71 4,30 [4,10-4,50]	4,23±0,31 4,20 [4,10-4,40]	0,004**
Total kolesterol (mg/dL)	186,70±41,05 182,00 [158,00-213,00]	192,40±46,57 191,00 [164,50-225,00]	0,713*
HDL (mg/dL)	44,97±12,00 43,50 [36,75-50,00]	48,70±11,88 48,00 [39,50-56,50]	0,027**
LDL (mg/dL)	125,46±33,02 122,00 [103,00-150,50]	130,57±32,18 126,00 [109,00-150,00]	0,520*
Trigliserit (mg/dL)	122,26±57,25 107,00 [81,50-153,00]	127,04±73,45 111,00 [84,00-144,00]	0,952**
APRI	0,59±3,61 0,22 [0,17-0,32]	0,21±0,09 0,20 [0,14-0,26]	<0,001**

*Bağımlı Gruplarda T Testi , **Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

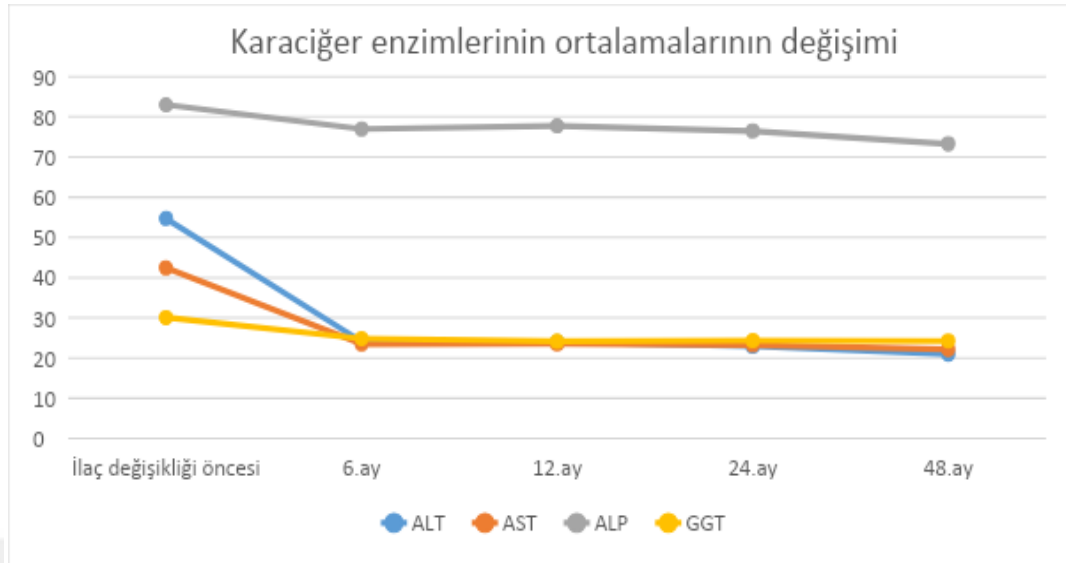
Araştırmaya dahil edilen hastaların HBV DNA düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 3,43 [2,41-5,19]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 1,00 [0,39-1,20] log IU/mL'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004). Katılımcıların ALT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,50 [18,00-36,75]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 19,00 [14,75-26,00] U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p<0,001). Araştırmaya dahil edilen hastaların AST düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 23,00 [20,00-30,00]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 21,00 [18,00-25,00] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Katılımcıların ALP düzeyi ortalaması ilaç değişikliği öncesi 83,00±27,84; ilaç

değişikliği sonrası 48. ayda $73,26 \pm 29,49$ U/L'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların GGT düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 20,00 [15,00-31,00]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 19,00 [15,00-25,75] U/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,026$). Araştırmaya dahil edilen hastaların GFR düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 100,00 [89,00-111,00]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 97,00 [85,00-106,25] mL/dk'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Katılımcıların albumin düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 4,30 [4,10-4,50]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 4,20 [4,10-4,40] g/L'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,004$). Katılımcıların HDL düzeyi ortancası ilaç değişikliği öncesi 43,50 [36,75-50,00]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 48,00 [39,50-56,50] mg/dL'dir. İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p = 0,027$). Araştırmaya dahil edilen hastaların APRI skoru ortancası ilaç değişikliği öncesi 0,22 [0,17-0,32]; ilaç değişikliği sonrası 48. ayda 0,20 [0,14-0,26]'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 4.10.).

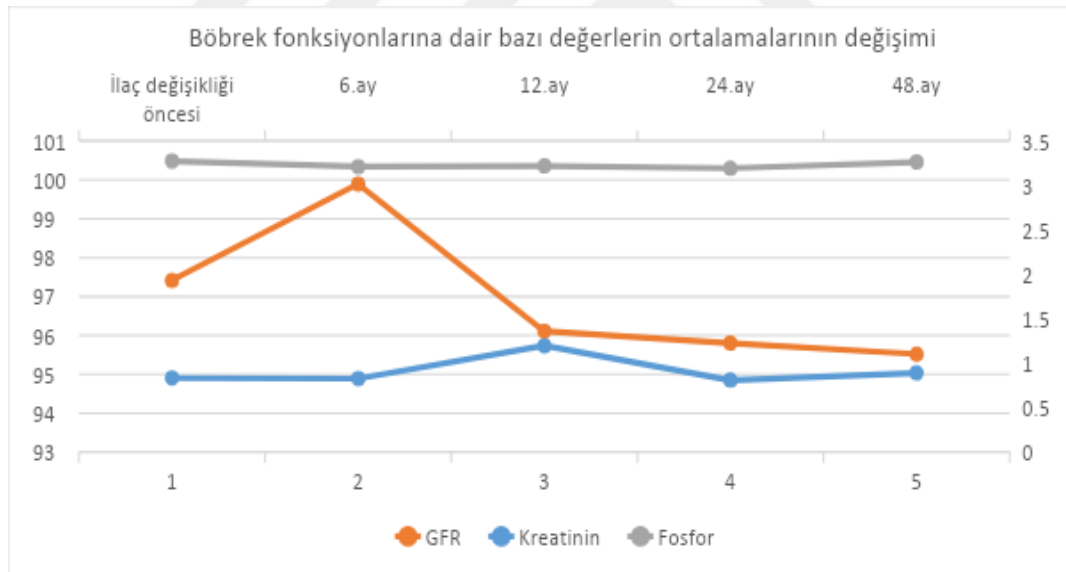
Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 6, 12, 24 ve 48. aylarda bazı laboratuvar tetkiklerinin ortalamalarının değişimini ifade eden şekiller aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.2.-4.5.).



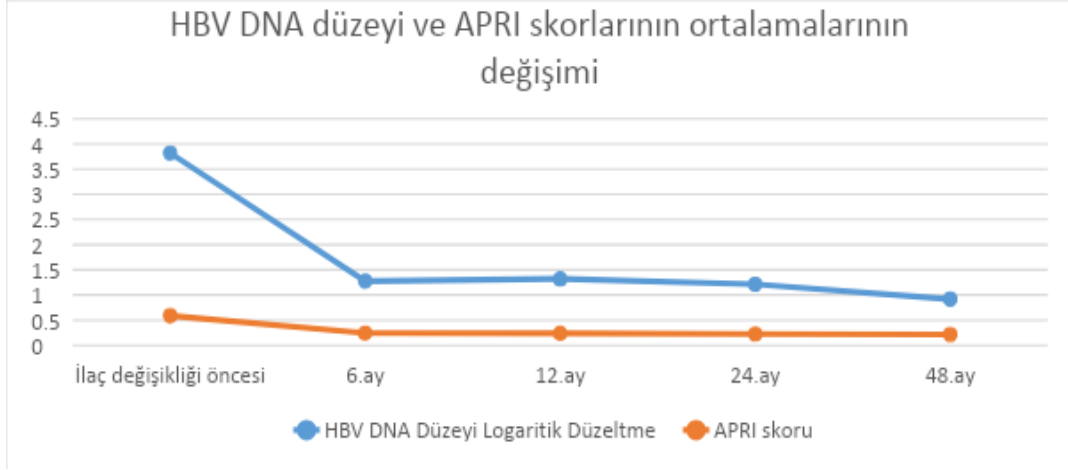
Şekil 4.2. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.3. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.4. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.5. Olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Katılımcıların ilaç değişikliği sonrası 6. ayda ALT düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 23,00 [18,00-33,50]; TAF kullananlarda 19,00 [13,00-26,00]; ETV kullananlarda 18,00 [12,00-26,00] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Olguların ilaç değişikliği sonrası 6. ayda AST düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 24,00 [19,00-28,00]; TAF kullananlarda 20,00 [17,00-26,00]; ETV kullananlarda 21,00 [18,00-26,00] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,024$). Olguların ilaç değişikliği sonrası 6. ayda kreatinin düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 0,74 [0,63-0,88]; TAF kullananlarda 0,80 [0,66-0,91]; ETV kullananlarda 0,86 [0,74-1,09] mg/dL'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç değişikliği sonrası 6. ayda GFR düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 105,00 [95,00-113,50]; TAF kullananlarda 100,00 [84,00-108,00]; ETV kullananlarda 83,00 [69,00-101,00] mL/dk'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 6. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	TDF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	TAF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	ETV Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	1,12±1,03 0,70 [0,39-2,07]	1,93±1,09 1,80 [1,20-2,53]	1,37±0,74 1,56 [0,65-2,00]	0,141**
ALT (U/L)	27,31±16,33 ^{ab} 23,00 [18,00- 33,50]	22,27±15,12 ^a 19,00 [13,00- 26,00]	21,09±12,28 ^b 18,00 [12,00- 26,00]	<0,001* *
AST (U/L)	24,81±8,54 ^a 24,00 [19,00- 28,00]	22,86±11,53 ^a 20,00 [17,00- 26,00]	22,04±6,52 21,00 [18,00- 26,00]	0,024**
ALP (U/L)	77,69±24,76 74,00 [60,00- 86,00]	74,55±21,21 75,00 [58,75- 86,50]	79,63±27,44 72,00 [58,00- 95,00]	0,899*
GGT (U/L)	26,59±20,12 19,00 [15,00- 33,00]	23,21±12,23 20,00 [15,00- 25,00]	24,16±17,72 18,00 [15,50- 27,50]	0,931**
Kreatinin (mg/dL)	0,75±0,19 ^a 0,74 [0,63-0,88]	0,82±0,29 ^b 0,80 [0,66-0,91]	0,99±0,58 ^{ab} 0,86 [0,74-1,09]	0,001**
GFR (mL/dk)	104,25±15,48 ^a 105,00 [95,00- 113,50]	95,67±20,00 ^a 100,00 [84,00- 108,00]	98,73±110,00 ^a 83,00 [69,00- 101,00]	<0,001* *
Fosfor (mg/dL)	3,23±0,46 3,20 [2,90-3,60]	3,21±0,52 3,20 [2,80-3,55]	3,18±0,51 3,10 [3,00-3,50]	0,644*
PLT (K/μL)	214,70±53,71 213,00 [180,00- 250,50]	222,33±60,00 219,00 [186,00- 252,00]	218,45±66,67 224,00 [175,00- 263,00]	0,761*
Albumin (g/L)	4,25±0,27 4,30 [4,10-4,40]	4,25±0,29 4,20 [4,10-4,40]	4,26±0,28 4,30 [4,10-4,40]	0,981**
Total kolesterol (mg/dL)	181,45±36,63 189,00 [141,00- 209,00]	166,67±32,06 169,00 [137,00- 192,50]	235,00±1,41 235,00 [234,00-X]	0,061*
HDL (mg/dL)	44,45±9,33 40,00 [37,00- 51,00]	44,33±6,49 47,00 [37,50- 49,00]	50,00±2,83 50,00 [48,00-X]	0,425**
LDL (mg/dL)	118,80±25,84 120,50 [97,50- 144,50]	110,75±26,70 108,00 [85,00- 138,75]	161,00±1,41 161,00 [160,00-X]	0,052*
Trigliserit (mg/dL)	150,80±64,79 135,50 [96,75- 209,25]	91,92±55,07 79,00 [54,00- 121,75]	148,50±79,90 148,50 [92,00-X]	0,065**
APRI	0,26±0,16 0,22 [0,16-0,30]	0,23±0,14 0,18 [0,15-0,25]	0,24±0,18 0,20 [0,14-0,28]	0,132*

*One-Way ANOVA testi, **Kruskal Wallis H testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik, X: Veri sayısı yetersiz olduğu için 3. çeyreklik hesaplanamadı

Tablo 4.12. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 12. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	TDF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	TAF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	ETV Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	1,17±0,95 1,04 [0,30-1,76]	1,61±0,59 1,53 [1,06-2,20]	2,09±0,93 1,65 [1,46-X]	0,196**
ALT (U/L)	28,50±19,84 ^{ab} 23,00 [18,00- 32,25]	20,52±11,34 ^a 17,00 [13,00- 24,00]	21,26±12,17 ^b 19,00 [12,00- 25,00]	<0,001**
AST (U/L)	25,17±8,39 ^a 23,50 [19,75- 28,25]	22,14±6,82 ^a 20,00 [18,00- 26,00]	22,68±6,37 22,00 [18,00- 27,00]	0,018**
ALP (U/L)	76,55±24,81 75,50 [60,25- 86,00]	77,00±25,84 73,00 [60,00- 98,00]	81,49±39,00 73,00 [58,00- 96,50]	0,307*
GGT (U/L)	25,11±19,26 18,00 [14,00- 31,00]	22,86±11,53 20,00 [15,50- 26,50]	24,60±18,20 19,00 [15,00- 28,00]	0,877**
Kreatinin (mg/dL)	0,75±0,17 ^{ab} 0,76 [0,61-0,86]	0,86±0,37 ^a 0,82 [0,70-0,96]	2,68±11,69 ^b 0,89 [0,71-1,01]	<0,001**
GFR (mL/dk)	104,51±13,43 ^{ab} 105,00 [95,00- 112,00]	92,33±19,67 ^a 92,00 [82,00- 104,00]	85,97±21,44 ^b 87,00 [79,00- 99,00]	<0,001**
Fosfor (mg/dL)	3,20±0,56 3,20 [2,90-3,50]	3,23±0,56 3,10 [2,90-3,50]	3,23±0,45 3,20 [3,00-3,50]	0,641*
PLT (K/μL)	218,79±62,08 217,00 [179,00- 258,75]	225,55±60,40 216,00 [188,00- 264,00]	223,19±70,35 228,00 [173,00- 271,00]	0,277*
Albumin (g/L)	4,26±0,26 4,30 [4,10-4,40]	4,23±0,30 4,30 [4,10-4,40]	4,27±0,33 4,30 [4,10-4,50]	0,784**
Total kolesterol (mg/dL)	190,67±37,77 195,00 [154,00- 220,50]	203,53±43,81 192,00 [177,50- 227,50]	185,53±52,10 182,00 [162,00- 222,00]	0,319*
HDL (mg/dL)	44,94±13,14 42,00 [36,75- 58,25]	47,46±9,62 47,50 [41,75- 54,25]	42,40 ±13,11 41,00 [30,00- 53,00]	0,393**
LDL (mg/dL)	131,65±30,33 139,00 [102,00- 155,00]	141,24±34,70 138,50 [117,00- 159,25]	126,87±40,29 120,00 [95,00- 162,00]	0,540*
Trigliserit (mg/dL)	125,53±42,36 126,00 [88,00- 152,00]	132,22±67,64 117,00 [88,00- 166,50]	147,20±58,05 142,00 [99,00- 182,00]	0,424**
APRI	0,27±0,22 0,22 [0,16-0,29]	0,21±0,09 0,19 [0,15-0,26]	0,23±0,14 0,22 [0,15-0,26]	0,184**

*One-Way ANOVA testi, **Kruskal Wallis H testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik, X: Veri sayısı yetersiz olduğu için 3. çeyreklik hesaplanamadı

Katılımcıların ilaç değişikliği sonrası 12. ayda ALT düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 23,00 [18,00-32,25]; TAF kullananlarda 17,00 [13,00-24,00]; ETV kullananlarda 19,00 [12,00-25,00] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli fark vardir ($p<0,001$). Olgularin ilac değişikliği sonrası 12. ayda AST düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 23,50 [19,75-28,25]; TAF kullananlarda 20,00 [18,00-26,00]; ETV kullananlarda 22,00 [18,00-27,00] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p=0,018$). Katılımcıların ilac değişikliği sonrası 12. ayda kreatinin düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 0,76 [0,61-0,86]; TAF kullananlarda 0,82 [0,70-0,96]; ETV kullananlarda 0,89 [0,71-1,01] mg/dL'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p<0,001$). Olgularin ilac değişikliği sonrası 12. ayda GFR düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 105,00 [95,00-112,00]; TAF kullananlarda 92,00 [82,00-104,00]; ETV kullananlarda 87,00 [79,00-99,00] mL/dk'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p<0,001$) (Tablo 4.12.).

Katılımcıların ilac değişikliği sonrası 24. ayda ALT düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 21,00 [18,00-31,50]; TAF kullananlarda 17,00 [13,00-23,25]; ETV kullananlarda 15,00 [13,00-23,25] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p<0,001$). Katılımcıların ilac değişikliği sonrası 24. ayda kreatinin düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 0,75 [0,58-0,88]; TAF kullananlarda 0,85 [0,75-0,96]; ETV kullananlarda 0,83 [0,67-0,96] mg/dL'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p=0,005$). Araştırmaya dahil edilen hastaların ilac değişikliği sonrası 24. ayda GFR düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 104,50 [92,00-114,25]; TAF kullananlarda 92,50 [78,75-104,00]; ETV kullananlarda 89,50 [81,00-100,00] mL/dk'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p<0,001$). Araştırmaya dahil edilen hastaların ilac değişikliği sonrası 24. ayda LDL düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 110,00 [95,00-134,00]; TAF kullananlarda 130,00 [116,50-153,00]; ETV kullananlarda 130,50 [112,00-150,25] mg/dL'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardir ($p=0,050$) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 24. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	TDF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	TAF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	ETV Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	0,98±0,85 0,70 [0,30-1,36]	2,06±1,72 1,40 [0,86-3,58]	1,35±0,16 1,35 [1,23-X]	0,128**
ALT (U/L)	26,24±16,40 ^{ab} 21,00 [18,00- 31,50]	19,53±10,64 ^a 17,00 [13,00- 23,25]	21,00±18,00 ^b 15,00 [13,00- 23,25]	<0,001**
AST (U/L)	25,10±18,46 22,00 [18,75- 28,00]	21,10±6,52 21,00 [16,00- 24,25]	22,53±7,66 21,00 [17,00- 26,00]	0,141**
ALP (U/L)	80,22±46,57 71,00 [60,00- 86,50]	70,46±18,71 72,50 [57,50- 80,50]	76,72±31,90 70,00 [56,50- 90,50]	0,662**
GGT (U/L)	25,74±23,22 20,00 [13,00- 30,00]	22,25±9,42 20,00 [16,00- 26,50]	24,47±19,50 17,50 [14,75- 30,00]	0,802**
Kreatinin (mg/dL)	0,76±0,27 ^a 0,75 [0,58-0,88]	0,85±0,19 ^a 0,85 [0,75-0,96]	0,85±0,27 0,83 [0,67-0,96]	0,005**
GFR (mL/dk)	102,90±18,19 ^{ab} 104,50 [92,00- 114,25]	90,41±19,10 ^a 92,50 [78,75- 104,00]	87,85±19,10 ^b 89,50 [81,00- 100,00]	<0,001**
Fosfor (mg/dL)	3,18±0,46 3,10 [2,90-3,53]	3,14±0,48 3,10 [2,78-3,50]	3,32±0,47 3,20 [3,00-3,50]	0,273**
PLT (K/μL)	226,12±57,76 226,00 [181,75- 260,75]	222,22±61,67 222,00 [180,00- 266,75]	222,12±58,84 222,00 [185,50- 267,00]	0,879**
Albumin (g/L)	4,26±0,28 4,30 [4,18-4,40]	4,25±0,27 4,30 [4,10-4,40]	4,20±0,33 4,20 [4,08-4,40]	0,744**
Total kolesterol (mg/dL)	176,10±35,23 164,50 [152,25- 196,75]	196,19±43,97 189,00 [169,00- 221,00]	171,88±43,90 175,00 [144,50- 204,00]	0,119**
HDL (mg/dL)	47,10±11,00 44,50 [39,00- 55,50]	47,61±10,47 46,00 [41,00- 54,00]	40,33±15,23 41,00 [26,50- 51,00]	0,268**
LDL (mg/dL)	115,81±33,64 110,00 [95,00- 134,00]	135,00±32,57 130,00 [116,50- 153,00]	128,70±34,21 130,50 [112,00- 150,25]	0,050**
Trigliserit (mg/dL)	97,14±39,53 92,00 [72,00- 111,50]	118,16±83,14 98,00 [68,00- 143,50]	133,30±37,59 128,00 [104,75- 173,00]	0,093**
APRI	0,24±0,16 0,21 [0,15-0,27]	0,21±0,09 0,19 [0,14-0,24]	0,22±0,11 0,20 [0,14-0,27]	0,476**

*One-Way ANOVA testi, **Kruskal Wallis H testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik, X: Veri sayısı yetersiz olduğu için 3. çeyreklik hesaplanamadı

Tablo 4.14. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların 48. aylarında bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

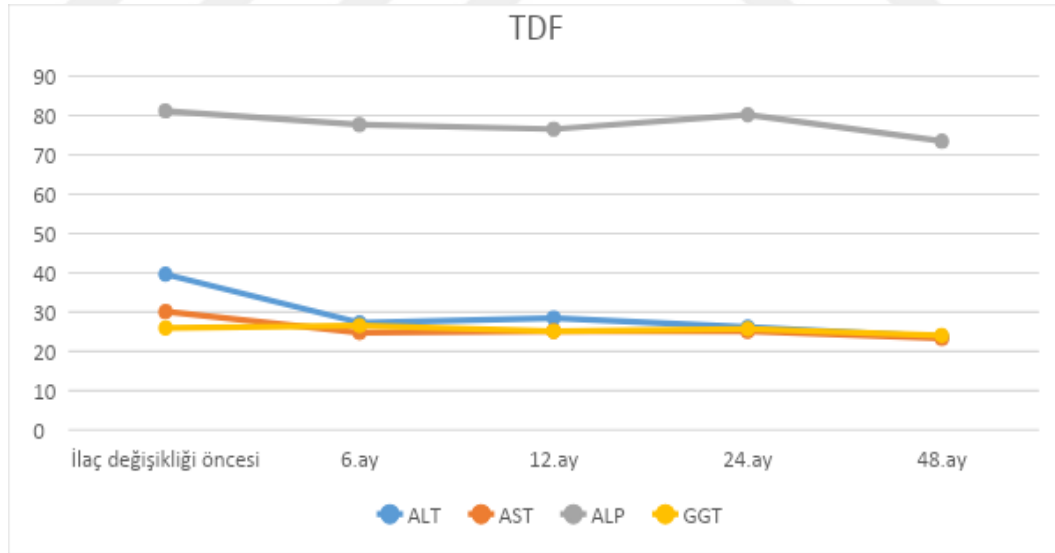
Değişken	TDF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	TAF Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	ETV Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	0,85±0,64 0,84 [0,30-1,15]	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok	-
ALT (U/L)	23,68±11,87 ^a 20,00 [16,00- 29,00]	18,00±7,54 ^a 15,50 [13,00- 21,75]	17,67±7,07 18,00 [12,00- 22,50]	0,002* *
AST (U/L)	23,29±7,19 22,00 [19,00- 26,00]	20,89±6,04 20,50 [17,25- 23,75]	20,95±5,95 20,00 [17,00- 25,50]	0,111* *
ALP (U/L)	73,49±29,82 66,50 [54,50- 83,50]	68,93±22,40 68,00 [51,50- 81,00]	81,30±39,41 74,50 [59,00- 88,00]	0,455* *
GGT (U/L)	24,06±21,33 18,00 [14,00- 25,00]	21,35±9,27 20,00 [15,00- 25,00]	30,81±33,87 19,00 [14,50- 34,50]	0,662* *
Kreatinin (mg/dL)	0,88±1,18 ^{ab} 0,72 [0,61-0,88]	0,84±0,15 ^a 0,83 [0,73-0,96]	1,02±0,79 ^b 0,86 [0,70-0,99]	0,004* *
GFR (mL/dk)	102,75±13,67 ^{ab} 102,00 [94,50- 101,00]	90,50±15,84 ^a 93,00 [80,00- 99,75]	80,90±20,08 ^b 86,00 [74,00- 93,00]	<0,001 ***
Fosfor (mg/dL)	3,23±0,50 3,20 [2,90-3,50]	3,27±0,47 3,25 [3,10-3,50]	3,35±0,66 3,30 [2,90-3,50]	0,779* *
PLT (K/μL)	231,16±60,33 228,00 [189,00- 270,50]	216,80±52,79 226,50 [172,00- 259,50]	213,52±50,91 210,00 [184,00- 254,50]	0,456* *
Albumin (g/L)	4,23±0,35 4,20 [4,09-4,40]	4,26±0,27 4,30 [4,20-4,40]	4,19±0,29 4,20 [4,00-4,40]	0,674* *
Total kolesterol (mg/dL)	181,88±40,26 170,00 [160,50- 214,50]	199,85±41,89 193,00 [176,00- 230,00]	189,33±75,44 197,00 [169,00- 244,50]	0,154* *
HDL (mg/dL)	48,60±13,80 46,00 [38,00- 53,50]	49,03±10,91 49,00 [40,00- 59,00]	47,56±11,50 45,00 [41,00- 53,50]	0,845* *
LDL (mg/dL)	124,88±34,77 114,50 [104,75- 146,00]	133,35±29,71 132,00 [111,00- 148,00]	134,67±36,52 133,00 [103,50- 172,00]	0,262* *
Trigliserit (mg/dL)	123,04±65,65 106,50 [77,75- 162,25]	126,18±77,92 112,50 [80,25- 142,00]	142,44±80,71 116,00 [93,50- 175,00]	0,748* *
APRI	0,22±0,10 0,21 [0,14-0,26]	0,21±0,09 0,19 [0,14-0,26]	0,21±0,08 0,20 [0,13-0,27]	0,863* *

One-Way ANOVA testi, **Kruskal Wallis H testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik, X: Veri sayısı yetersiz olduğu için 3. çeyreklik hesaplanamadı *

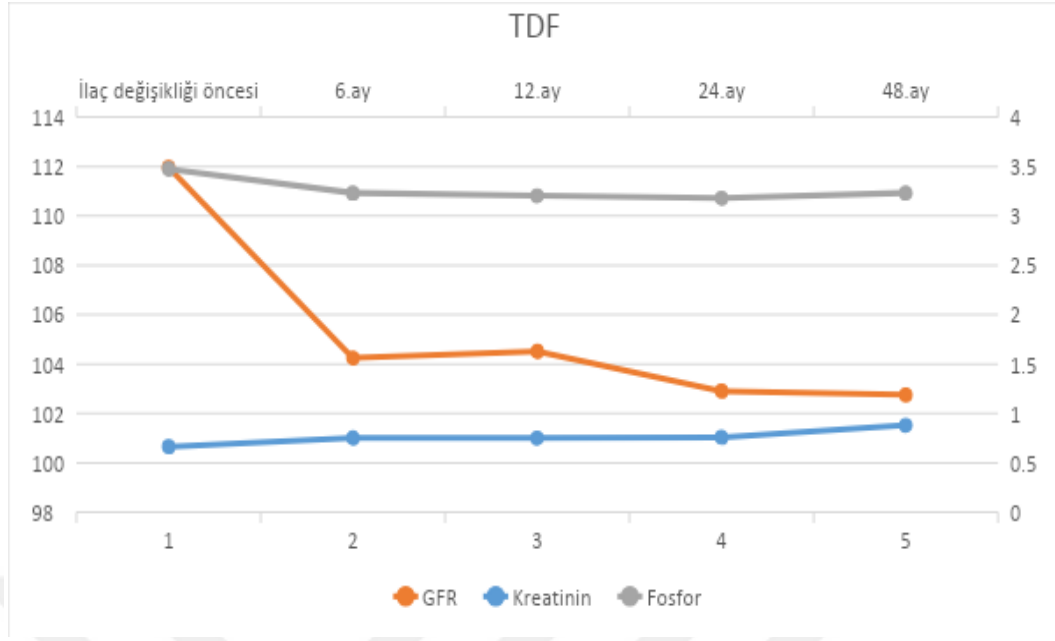
Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç değişikliği sonrası 48. ayda TDF kullananlarda HBV DNA düzeyi ortancası 0,84 [0,30-1,15]; ortalaması 0,85±0,64 log IU/mL'dir. TAF ve ETV kullanan hastalar için yeterli veri yoktur. Katılımcıların ilaç değişikliği sonrası 48. ayda ALT düzeyi ortancası, TDF

kullananlarda 20,00 [16,00-29,00]; TAF kullananlarda 15,50 [13,00-21,75]; ETV kullananlarda 18,00 [12,00-22,50] U/L'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,002$). Katılımcıların ilaç değişikliği sonrası 48. ayda kreatinin düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 0,72 [0,61-0,88]; TAF kullananlarda 0,83 [0,73-0,96]; ETV kullananlarda 0,86 [0,70-0,99] mg/dL'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,004$). Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç değişikliği sonrası 48. ayda GFR düzeyi ortancası, TDF kullananlarda 102,00 [94,50-101,00]; TAF kullananlarda 93,00 [80,00-99,75]; ETV kullananlarda 86,00 [74,00-93,00] mL/dk'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 4.14.).

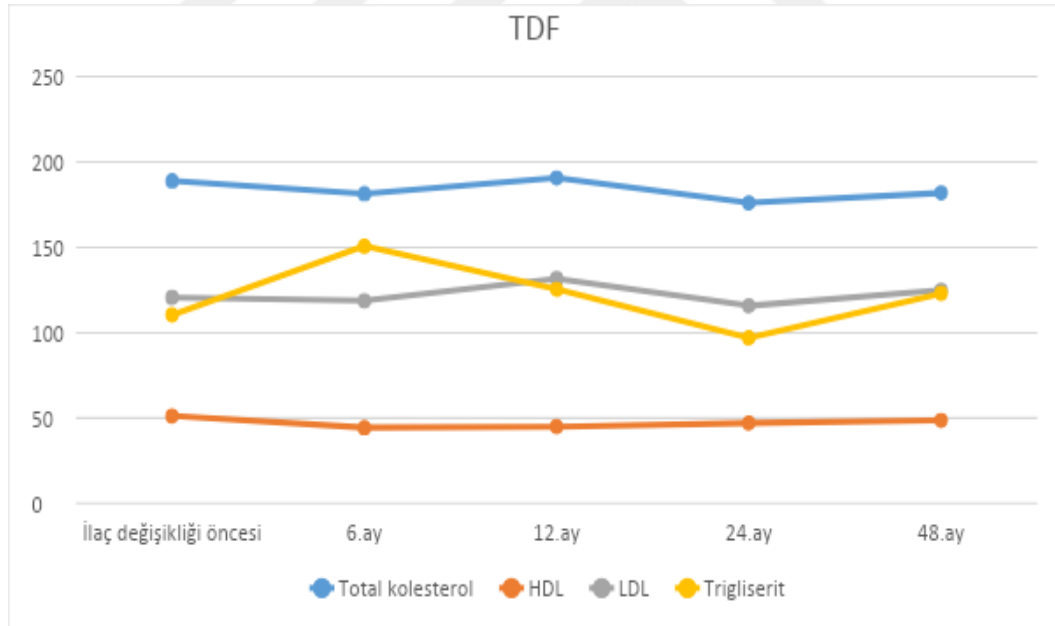
Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların ve ilaç değişikliği sonrası kullandıkları ilaçlara göre ayrı ayrı hazırlanmış alt grupların; ilaç değişikliği öncesi, ilaç değişikliği sonrası 6, 12, 24 ve 48. aylarda bazı laboratuvar tetkiklerinin ortalamalarının değişimini ifade eden şekiller aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.6.-4.17.)



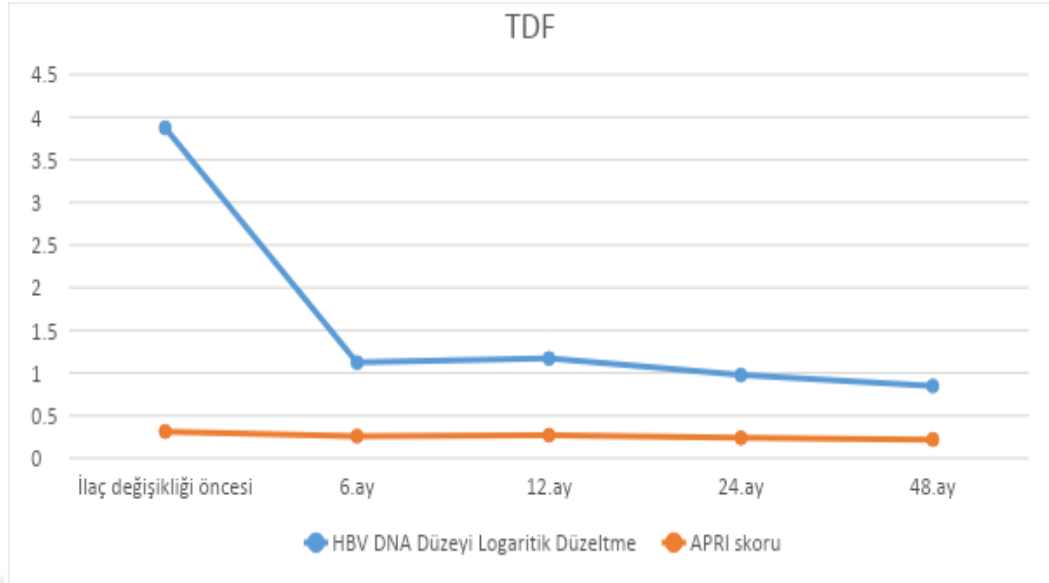
Şekil 4.6. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi



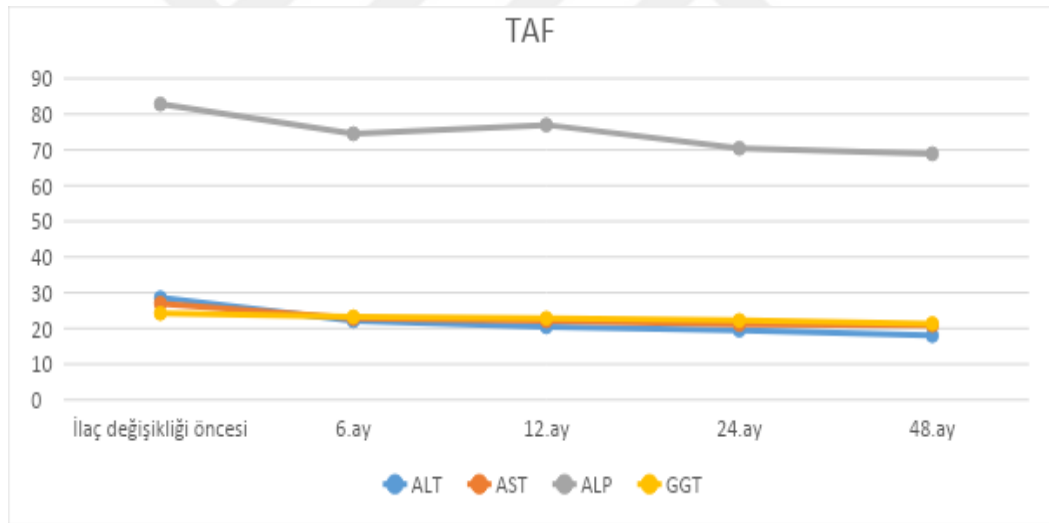
Şekil 4.7. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi



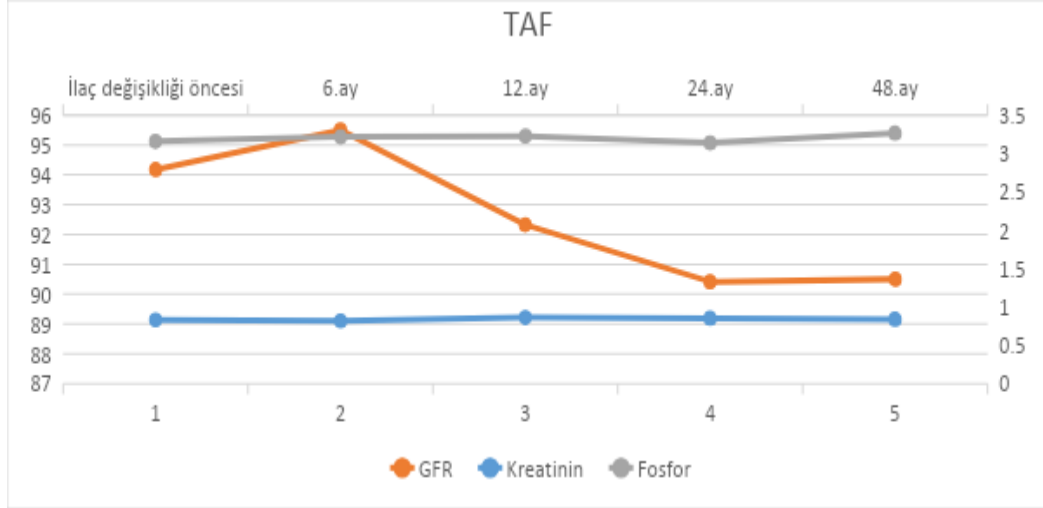
Şekil 4.8. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi



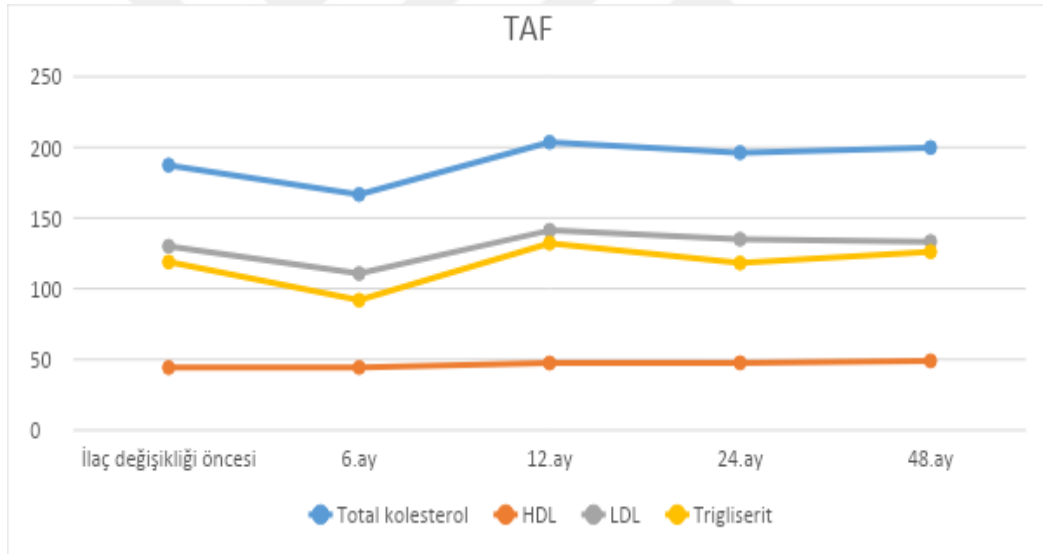
Şekil 4.9. Tedavi değişikliği sonrası TDF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi



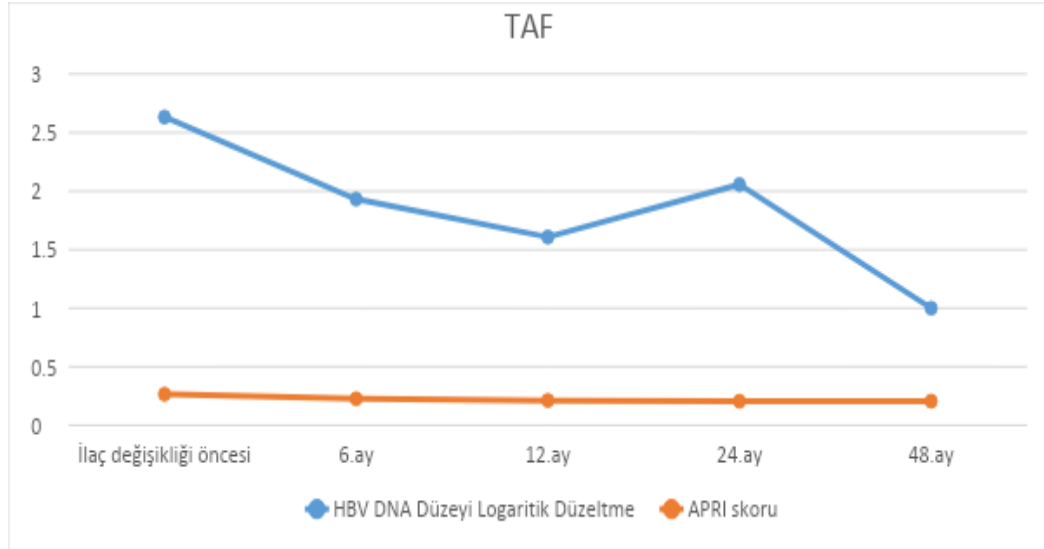
Şekil 4.10. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi



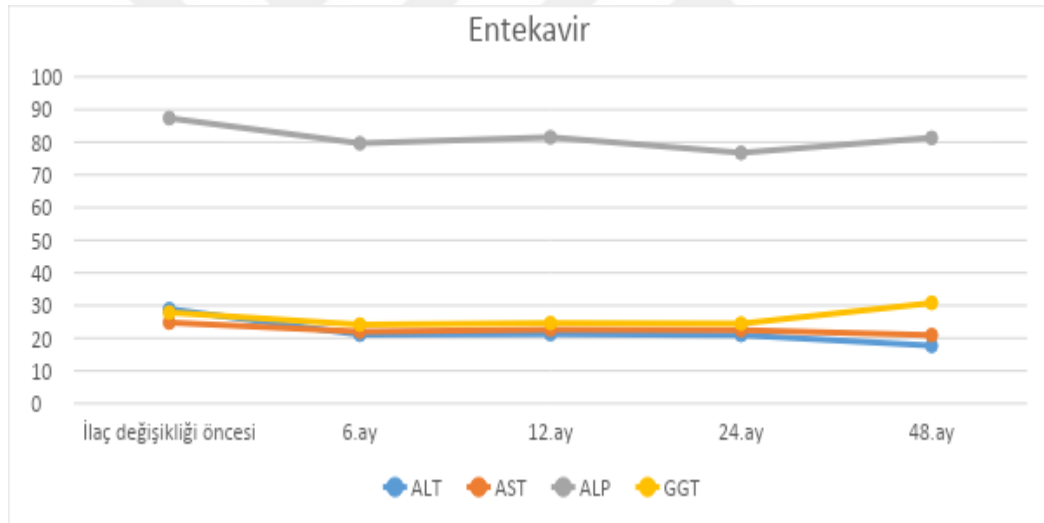
Şekil 4.11. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi



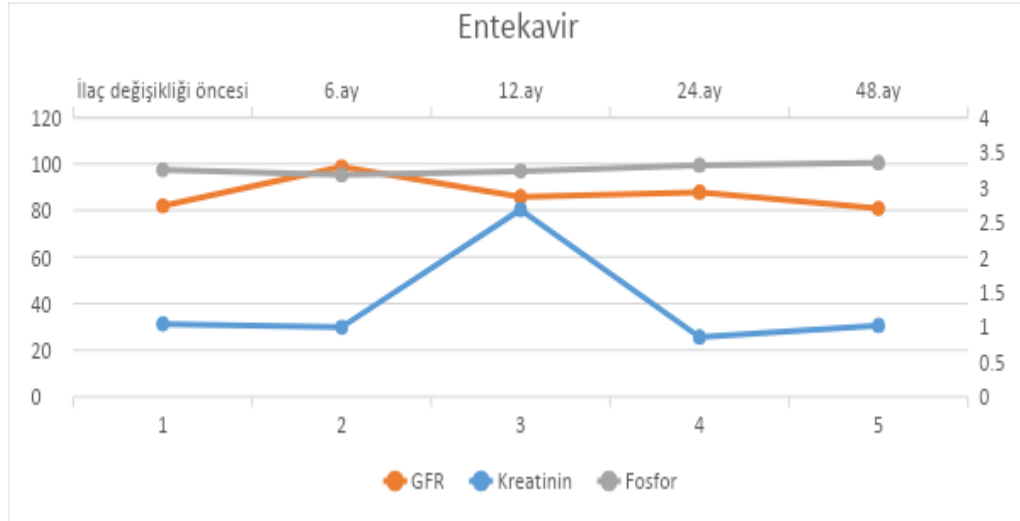
Şekil 4.12. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi



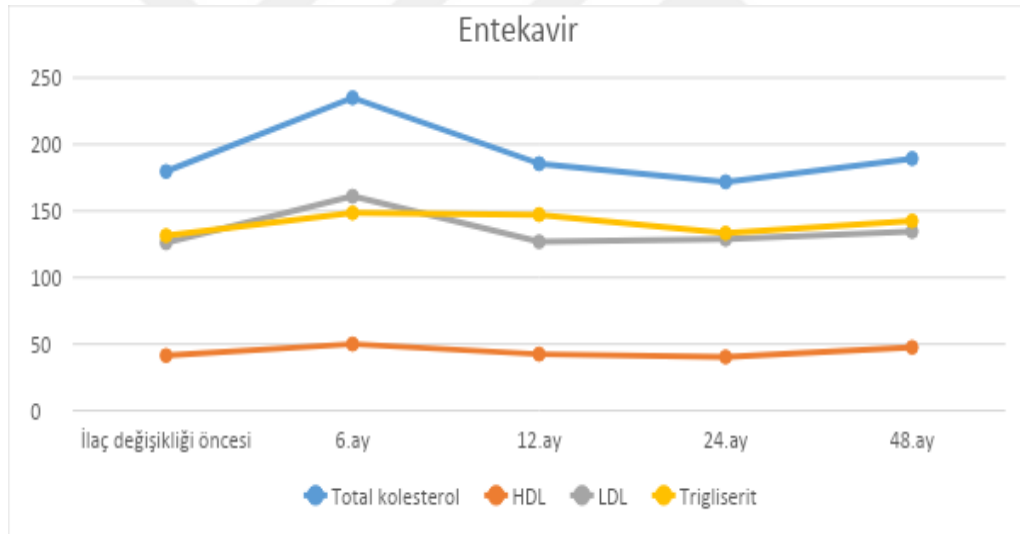
Şekil 4.13. Tedavi değişikliği sonrası TAF başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi



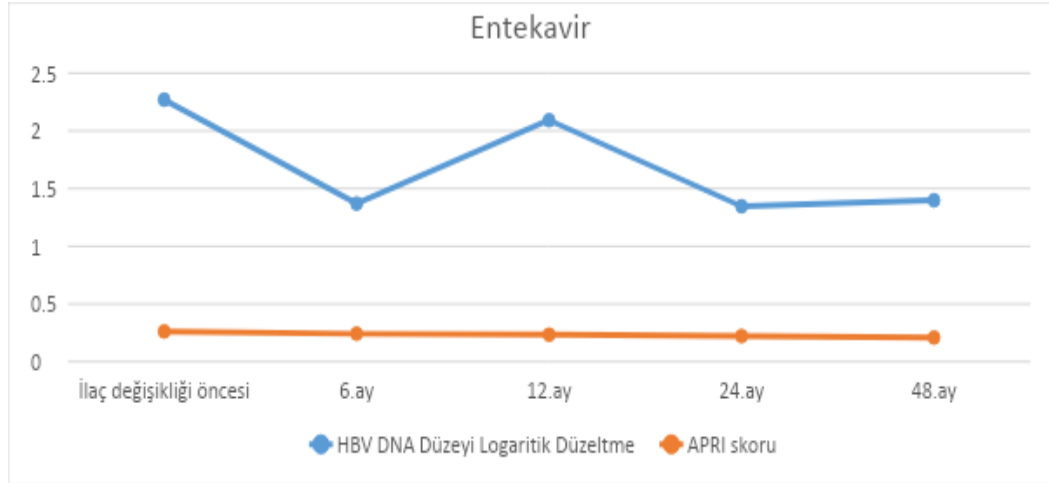
Şekil 4.14. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerinin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.15. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarına dair bazı değerlerin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.16. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası lipid değerlerinin ortalamalarının değişimi



Şekil 4.17. Tedavi değişikliği sonrası ETV başlanan olguların ilaç değişikliği öncesi ve sonrası HBV DNA düzeyi ve APRI skorlarının ortalamalarının değişimi

Tablo 4.15. Araştırmaya dahil edilen olgulardan TDF'den TAF'a geçenlerde ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12, 24, 48. aylarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	İlaç değişikliği öncesi	İlaç değişikliği sonrası 12.ay	p	İlaç değişikliği sonrası 24.ay	p	İlaç değişikliği sonrası 48.ay	p
	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS	
	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Ortanca [1.Ç-3.Ç]		Ortanca [1.Ç-3.Ç]		Ortanca [1.Ç-3.Ç]	
ALT (U/L)	25,93±14,35 22,00 [17,50-34,00]	20,49±11,42 17,00 [12,50-25,00]	<0,001*	19,82±11,08 17,00 [13,00-24,00]	<0,001*	18,25±7,85 17,00 [13,00-22,00]	<0,001*
AST (U/L)	25,11±9,10 23,00 [20,00-29,00]	21,89±6,47 21,00 [18,00-25,50]	<0,001*	21,24±6,44 21,00 [17,00-24,00]	<0,001*	20,93±5,54 21,00 [18,25-23,75]	0,010*
APRI	0,25±0,13 0,22 [0,17-0,27]	0,21±0,09 0,20 [0,15-0,26]	0,004*	0,21±0,09 0,19 [0,14-0,24]	<0,001*	0,21±0,09 0,20 [0,15-0,26]	0,074*

*Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

Araştırmaya dahil edilen hastalardan TDF'den TAF'a geçenlerde, ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12 ve 24. ayda ALT, AST düzeyleri ve APRI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (12. ayda sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,004$) (24. ay sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). TDF'den TAF'a geçenlerde, 48. ayda ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,010$) (Tablo 4.15.)

Tablo 4.16. Araştırmaya dahil edilen olgulardan TDF'den ETV'ye geçenlerde ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12, 24, 48. aylarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	İlaç değişikliği öncesi Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	İlaç değişikliği sonrası 12.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p	İlaç değişikliği sonrası 24.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p	İlaç değişikliği sonrası 48.ay Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
ALT (U/L)	21,49±9,13 20,00 [14,00-25,50]	18,89±9,61 17,00 [12,00-24,00]	0,008 **	18,28±12,51 15,00 [12,50-22,50]	0,003 **	16,64±5,89 15,00 [11,00-22,25]	0,007 **
AST (U/L)	22,54±4,86 22,00 [19,00-26,00]	21,54±5,03 21,00 [17,50-24,50]	0,259 *	21,68±5,73 21,00 [16,50-26,00]	0,055 *	21,57±6,51 20,00 [16,75-28,00]	0,042 *
APRI	0,25±0,18 0,20 [0,14-0,28]	0,23±0,15 0,21 [0,13-0,25]	0,141 **	0,22±0,10 0,21 [0,13-0,28]	0,026 **	0,22±0,09 0,22 [0,14-0,29]	0,011 **

*Bağımlı Gruplarda T Testi , **Wilcoxon Test, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik

Araştırmaya dahil edilen hastalardan TDF'den ETV'ye geçenlerde, ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası 12. ay ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,008$). TDF'den ETV'ye geçenlerde, 24. ayda ALT düzeyleri ve APRI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,026$). TDF'den ETV'ye geçenlerde, 48. ayda ise

ALT, AST düzeyleri ve APRI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,042$; $p=0,011$) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.17. TDF'den TAF'a geçen ve TDF'den ETV'ye geçen olguların ilaç değişikliği sonrası 12. ay laboratuvar parametrelerinin ilaç değişikliği öncesi değerlere göre kontrol edilerek karşılaştırılması

Değişkenler		İlaç değişikliği öncesi Ort±SS	İlaç değişikliği sonrası 12.ay Ort±SS	p
ALT (U/L)	TDF'den TAF'a geçenler	25,93±14,35	20,49±11,42	0,437
	TDF'den ETV'yegeçenler	21,49±9,13	18,89±9,61	
AST (U/L)	TDF'den TAF'a geçenler	25,11±9,10	21,89±6,47	0,373
	TDF'den ETV'ye geçenler	22,54±4,86	21,54±5,03	
ALP (U/L)	TDF'den TAF'a geçenler	82,49±24,17	77,35±25,33	0,885
	TDF'den ETV'ye geçenler	90,58±33,86	83,89±43,16	
Fosfor (mg/d L)	TDF'den TAF'a geçenler	3,13±0,77	3,25±0,56	0,768
	TDF'den ETV'ye geçenler	3,26±0,69	3,24±0,44	
PLT (K/ μ L)	TDF'den TAF'a geçenler	218,63±59,24	222,12±61,41	0,595
	TDF'den ETV'ye geçenler	223,11±68,81	221,95±74,05	
APRI	TDF'den TAF'a geçenler	0,25±0,13	0,21±0,09	0,194
	TDF'den ETV'ye geçenler	0,24±0,18	0,23±0,15	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Ç: Çeyreklik (ANCOVA analizi)

Araştırmaya dahil edilen hastalar içinden tedavi değişikliği öncesi TDF kullanıp tedavi değişikliği sonrası TAF'a geçen ve tedavi değişikliği öncesi TDF kullanıp tedavi değişikliği sonrası ETV'ye geçen iki grup seçilmiştir. Bu iki grupta, ANCOVA analizi ile; test varsayımlarını karşılayan laboratuvar parametrelerinde ilaç değişikliği sonrası 12. ay verileri, ilaç değişikliği öncesi değerlerin karıştırıcı etkisi hesaba katılarak karşılaştırılmıştır. Bu analize göre ilaç değişikliği sonrası 12. ayda ALT ($p=0,437$), AST ($p=0,373$), ALP ($p=0,885$), fosfor ($p=0,768$), trombosit sayısı ($p=0,595$), APRI skorunda ($p=0,194$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.17.).

Tablo 4.18. İlaç değişikliği öncesi TBV kullanan ve diğer ilaçları kullanan olguların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	TBV kullananlar Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Diğer ilaçları kullananlar Ort±SS Ortanca [1.Ç-3.Ç]	p
HBV DNA (log IU/ml)	1,77±1,34 2,12 [0,30-2,64]	4,04±2,08 3,61 [2,78-5,55]	<0,001**
ALT (U/L)	2,93±8,82 22,00 [16,00-29,25]	59,28±201,93 24,00 [18,00-39,75]	0,126**
AST (U/L)	25,71±10,82 23,00 [20,00-29,75]	44,80±154,05 23,50 [20,00-31,50]	0,634**
ALP (U/L)	69,81±17,03 68,00 [59,00-82,00]	84,84±28,59 82,00 [65,00-101,50]	<0,001*
GGT (U/L)	20,59±7,98 19,00 [15,00-25,00]	31,37±36,83 20,00 [15,00-31,00]	0,285**
Kreatinin (mg/dL)	0,66±0,15 0,64 [0,57-0,80]	0,85±0,38 0,80 [0,67-0,95]	<0,001**
GFR (mL/dk)	107,61±10,74 108,00 [97,50-117,75]	95,96±22,44 100,00 [86,00-110,00]	0,007**
Fosfor (mg/dL)	3,55±0,67 3,50 [3,13-3,70]	3,23±0,66 3,20 [2,80-3,60]	0,019*
PLT (K/μL)	235,00±53,00 229,50 [202,25-277,75]	217,05±62,24 212,50 [172,50-258,75]	0,148*
Albumin (g/L)	4,34±0,20 4,40 [4,20-4,40]	4,33±0,76 4,30 [4,10-4,50]	0,276**
Total kolesterol (mg/dL)	196,91±27,94 197,00 [167,00-218,00]	185,63±42,14 181,00 [156,00-213,00]	0,388*
HDL (mg/dL)	47,22±8,61 47,00 [40,00-53,00]	44,78±12,26 43,00 [36,50-50,00]	0,331**
LDL (mg/dL)	125,30±35,53 124,00 [93,25-145,00]	125,48±32,95 122,00 [103,00-152,00]	0,987*
Trigliserit (mg/dL)	148,67±56,78 140,00 [107,50-193,50]	119,97±56,98 102,00 [80,25-152,00]	0,090**
APRI	0,23±0,11 0,22 [0,14-0,28]	0,64±3,86 0,22 [0,17-0,35]	0,277**

*Bağımsız gruplarda T testi, **Mann Whitney U testi

Araştırmaya dahil edilen hastalardan, ilaç değişikliği öncesi TBV kullananlar ile diğer ilaçları kullanan hastaların bazı laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında; HBV DNA, ALP, kreatinin, GFR, fosfor düzeyleri birbirinden

istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,007$; $p=0,019$). (Tablo 4.18.)

Araştırmaya dahil edilen hastalardan ilaç değişikliği sonrası 6. ayda; TDF kullananların %9,1'inde ($n=1$), TAF kullananların %16,7'sinde ($n=2$) total kolesterol/HDL oranı ≥ 5 'tir. ETV kullanan hastalar içinde ise total kolesterol/HDL oranı 5 veya daha büyük hasta yoktur (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 6. ayında total kolesterol/HDL oranları

Değişkenler		6. ay Total Kolesterol/HDL Oranı	
		<5 n (%)	≥ 5 n (%)
Kullanılan antiviral	TDF	10 (90,9)	1 (9,1)
	TAF	10 (83,3)	2 (16,7)
	ETV	2 (100,0)	-

Araştırmaya dahil edilen hastalardan ilaç değişikliği sonrası 12. ayda; TDF kullananların %44,4'ünde ($n=8$), TAF kullananların %17,0'ında ($n=9$), ETV kullananların %33,3'ünde ($n=5$) total kolesterol/HDL oranı ≥ 5 'tir (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 12. ayında total kolesterol/HDL oranları

Değişkenler		12. ay Total Kolesterol/HDL Oranı	
		<5 n (%)	≥ 5 n (%)
Kullanılan antiviral	TDF	10 (55,6)	8 (44,4)
	TAF	44 (83,0)	9 (17,0)
	ETV	10 (66,7)	5 (33,3)

Araştırmaya dahil edilen hastalardan ilaç değişikliği sonrası 24. ayda; TDF kullananların %15,0'ında ($n=3$), TAF kullananların %14,0'ında ($n=3$), ETV kullananların %37,5'inde ($n=3$) total kolesterol/HDL oranı ≥ 5 'tir (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 24. ayında total kolesterol/HDL oranları

Değişkenler		24. ay Total Kolesterol/HDL Oranı	
		<5	≥5
		n (%)	n (%)
Kullanılan antiviral	TDF	17 (85,0)	3 (15,0)
	TAF	37 (86,0)	3 (14,0)
	ETV	5 (62,5)	3 (37,5)

Araştırmaya dahil edilen hastalardan ilaç değişikliği sonrası 48. ayda; TDF kullananların %9,0'ında (n=2), TAF kullananların %20,5'inde (n=8), ETV kullananların %44,4'ünde (n=4) total kolesterol/HDL oranı ≥5'tir (Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Tedavi değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olguların tedavinin 48. ayında total kolesterol/HDL oranları

Değişkenler		48. ay Total Kolesterol/HDL Oranı	
		<5	≥5
		n (%)	n (%)
Kullanılan antiviral	TDF	23 (92,0)	2 (9,0)
	TAF	31 (79,5)	8 (20,5)
	ETV	5 (55,6)	4 (44,4)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmaya 224 olgu dahil edilmiştir. Araştırma grubu 133 erkek ve 91 kadın olgu içermektedir. Olguların yaş ortalaması $54,42 \pm 13,08$ yıl, yaş ortancası 55,00 [46,00-62,75] yıldır. Araştırmaya dahil edilen olgular arasında karaciğer biyopsisi yapılanların %80,8'inde (n=156) fibrozis skoru iki veya daha yüksek, %66,8'inde (n=129) HAI altı veya daha fazladır. Araştırma olgularımızdaki yüksek fibrozis ve HAI skorlarının nedeni, sağlık uygulama tebliği gereği hepatit B tedavisiyle ilgili maddelerdir. Tedaviye başlanması için en az iki düzeyinde fibrozis ve en az altı düzeyinde HAI skoru gerekmektedir. Bu yasal düzenleme nedeniyle olgularımızda fibrozis seviyesi ikiye aşan ya da HAI seviyesi altıyı aşan olguların oranı fazladır. Dolayısıyla araştırma grubumuz tedavi alan olgular olduğu için, büyük bir kısmında fibrozis skoru ya da HAI'nin bu oranın üzerinde olması beklenen bir bulgudur.

Araştırmaya alınan 224 olgunun %67'sinde (n:150) ek hastalıklara rastlanmamıştır. Büyük sıklıkla eşlik eden ek komorbiditeler, HT ve DM'dir. Bu veri KHB takip eden hekimlerin her üç hastasından birinde ek hastalıkların olduğunu ve bu ek hastalıklar nedeniyle farklı ilaçlar kullanan bu hastalara, KHB tedavisi seçiminde ilaç ilaç etkileşimini de dikkatle izlememiz gerektiğini göstermektedir. Günümüzde ilaç ilaç etkileşimlerini gösteren internet siteleri ile elektronik uygulamalar bu konuda bize rehberlik edebilir ancak, KHB hastası takip eden hekimlerin bu konudaki duyarlılıklarının artırılmasının, hastaların ilaç ilaç etkileşimlerine maruz kalmaması adına önemli olabileceğini düşünüyoruz. Nitekim literatür taraması yapıldığında HBV ile yaşayan ve eşlik eden Tip 2 DM olan olgular arasında son otuz yılda karaciğer kanseri sıklığında bir artış izlendiği, HBV ile yaşayan bireyler arasında Tip 2 DM'yi hedef alan özel önleme stratejileri uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (Xie ve ark., 2024). Bir başka araştırmada ise HBV ve HCV koenfekte hastaların tedavi seçiminin ilaç ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilerek yapılması gerektiği, örneğin Liverpool Üniversitesi'nin HEP ilaç etkileşimleri 'HEP drug interactions' internet tabanlı aracı kullanılarak yapılabileceği önerilmiştir (Zarębska-Michaluk ve ark., 2020).

Araştırma olgularının %99,1'inde (n=222) HBsAg kaybı saptanmamıştır. Katılımcıların %21,0'ında (n=47), HBeAg Anti-HBe serokonversiyonu gözlenmiştir. Olgularımızın takipleri boyunca, sadece iki olguda HBsAg serokonversiyonu saptanmıştır. Daha önceden tedavi görmemiş KHB enfeksiyonu olan yetişkinlerde, spontan HBsAg kaybı seyrek olarak (yılda yaklaşık %1) meydana gelmektedir (Zhou ve ark., 2019). Literatür incelendiğinde, oral antivirallerle HBsAg kaybını inceleyen 374 olgu içeren bir araştırmada, oral antiviral tedavi alan 260 hastanın %3,8'inde, peg IFN alan 58 hastanın %6,9'da serokonversiyon belirtilmiştir (Buechter ve ark., 2024). Başka bir araştırmada, antiviral tedavi almayan 3563 hastadan 75 hastada (%2,1) spontan HBsAg serokonversiyonu, antiviral tedavi alan 475 hastadan 14 hastada (%2,9) HBsAg serokonversiyonu saptanmıştır (Yip ve ark., 2017). NA'lar veya IFN tarafından indüklenen HBsAg serokleransını araştıran geniş çaplı bir araştırmada ise NA kullanan 22 289 hastadan 168'inde (%0.75), IFN kullanan 908 hastadan 30'unda (%3.3) HBsAg seroklirensi, HBsAg serokonversiyonu ise yalnızca 3 (%2,0) hastada izlenmiştir (Shi ve ark., 2023). KHB'li NA veya peg IFN içeren rejimler alan 1381 hastanın dahil edildiği on yıllık izlemin yapıldığı bir araştırmada, 55 hastada HBsAg kaybı olduğu, HBsAg serokonversiyonunun ise 10 hastada olduğu gözlenmiştir (A. S. Lok ve ark., 2020). HBsAg kaybı oranlarının düşük olması, farklı hasta grupları ve coğrafi bölgelerde fonksiyonel iyileşme sağlamayı amaçlayan yeni tedavi rejimlerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır (Zhou ve ark., 2019).

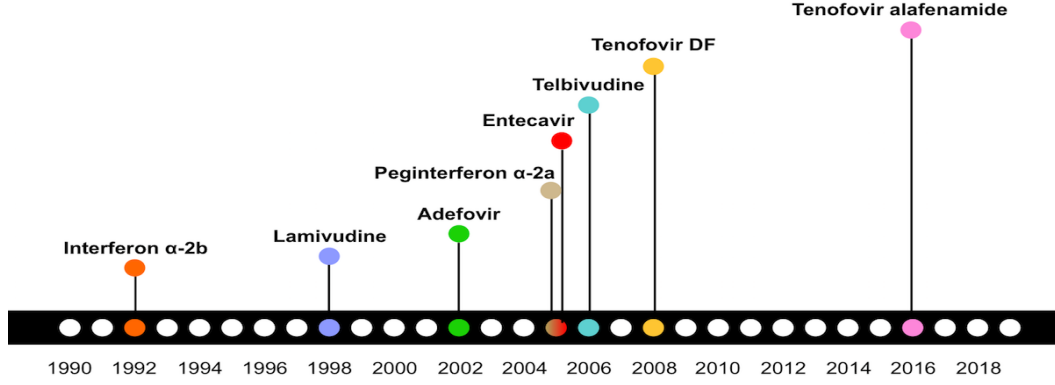
HBsAg kaybı genellikle uzun vadeli antiviral tedavi sonrasında veya spontan olarak, bağışıklık sistemi tarafından virüsün temizlenmesi ile meydana gelir. Bu durum, KHB enfeksiyonunun kontrol altına alındığını ve hastalığın ilerlemesinin durduğunu gösterir. HBsAg kaybı, beraberinde karaciğer hasarının azaldığını ve ciddi komplikasyonların gelişme riskinin de oldukça azaldığını işaret eder. Bu durumun gerçekleşmesi, hastanın sağlık durumunun olumlu bir seyir izlediğini ve tedavinin etkin olduğunu göstermektedir. HBsAg kaybının bu kadar az olması, bize virüsün revers transkriptaz aktivitesine sahip olma özelliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü HBV'nin DNA'sı, cccDNA şeklinde karaciğer hepatosit nükleusunda saklı kalmakta ve nükleus içindeki bu cccDNA'ya antiviral ilaçlar etki

edememektedir. CccDNA, KHB enfeksiyonu olanların karaciğerinde viral rezervuar görevi görür ve yalnızca karaciğer biyopsilerinde ölçülebilir (Erken ve ark., 2021). Dolayısıyla hastalar antiviral ilaç kullanmasına rağmen, HBsAg kaybı gelişmemektedir. Oysa KHB tedavisinde en temel hedeflerden biri HBsAg kaybıdır. EASL ve AASLD HBV tedavisi son noktaları konferansı, HBV'nin işlevsel iyileşmesi ile ilgili olarak; birincil hedef tedavinin tamamlanmasından sonra HBsAg kaybının sürdürülmesi ve HBV DNA'nın saptanamayan düzeyde kalması, ara hedef ise tedavi durdurulduktan sonra HBsAg kaybı olmaksızın saptanamayan HBV DNA'nın sürdürülmesidir (Cornberg ve ark., 2020). HBsAg kaybı ve serumda saptanamayan HBV DNA seviyelerini içeren tedavinin ideal son noktalarına, mevcut tedavilerle nadiren ulaşılır. Bunun başlıca nedeni, enfekte hepatositlerin çekirdeklerinde kalan cccDNA mini kromozomunun varlığı ve HBV'ye özgü CD8 + T ve B lenfositlerin tükenmesidir. CccDNA'nın sürekli varlığı nedeniyle, tedavinin kesilmesinden sonra vireminin nüksetmesi sıktır (Kaewdech ve Sripongpun, 2021; Martinez ve ark., 2020). Bu nedenle cccDNA oluşumunu hedef alan, bozulmasını tetikleyen veya enfekte hepatositleri öldürmek için viral antijen yükünü azaltarak HBV'ye özgü antiviral bağışıklık tepkilerini geri kazandıran yeni cccDNA inhibitörlerinin bulunması, viral eliminasyonun tam olarak sağlanması için esastır. Ancak şu an için doğrudan cccDNA hedefleme stratejisine sahip ilaç klinik denemeleri sınırlıdır. NA ve IFN gibi onaylanmış monoterapiler, KHB enfeksiyonunu etkili bir şekilde ortadan kaldırmaz ve HBV cccDNA'yı veya entegre DNA'yı hedeflemez. KHB'ye yönelik mevcut tedaviler güvenli ve faydalı olmasına rağmen, işlevsel bir tedavi sağlamak için hâlâ yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (Martinez ve ark., 2020). Son araştırmalara göre HBsAg seroklirensi oranları; antiviral tedavi endikasyonu olmayan HBeAg negatif KHB'li hastalarda kalıcı yanıt elde edildiğinde, NA tedavisinin kesilmesinden sonra klinik nüks gelişenlere göre daha yüksek izlenmiştir (Jeng ve ark., 2018). HBsAg kaybı, olumlu bir klinik seyir ve çok düşük HSK riski ile ilişkilidir ve NA uygulamasının durdurulması için ideal bir sonlanım noktası olarak kabul edilir (G.-A. Kim ve ark., 2014; Sarin ve ark., 2016).

Olgularımıza yapılan abdomen USG sonuçlarında yaklaşık %32,6 olguda hepatosteatoz gözlenmiştir; bu da bize ülkemizdeki hastaların beslenme

alışkanlıklarıyla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada KHB hastalarında, genel popülasyona göre hepatik steatozun daha sık olduğu, yüksek trigliserit düzeylerinin ve ileri yaşta olmanın bu riski artırdığı, dolayısıyla bu hastalarda karaciğer hasarının göstergesi olarak GGT düzeylerinin de yükseldiği gözlenmiştir (Sayar ve ark., 2023). HBeAg negatif 404 olgudan oluşan bir araştırmada ise, KHB hastalarında hafif hepatosteatoz varlığının HBsAg serokonversiyonuna katkıda bulunabileceği, steatoz ile HBsAg serokonversiyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi gerektiği öne sürülmüştür (Bacaksız ve ark., 2021). Yine yapılan abdomen USG sonuçlarında iki olguda HSK tespit edilmiştir; bu da KHB olgularında senede en az bir kere USG yapılmasının ne kadar önemli ve HSK'ye yönelik erken tanı koymada değerli olduğunu göstermektedir. Nitekim kılavuzlarda da her yıl en az bir kez olmak üzere, bu olguların USG ile takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Abdomen USG, KHB hastalarının hepsinin başlangıç değerlendirmesinde yapılmalı, takibinde ise altı veya 12 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir. HSK riski olan hastalara ise mutlaka altı ay aralıklar ile abdomen USG ve AFP tetkik edilmesi önerilmektedir (Sarin ve ark., 2016).

Olgularımızın ilk kullandığı antiviral ilaçlar; en fazla TDF (%49,1), ikinci sıklıkta LAM (%23,2), daha sonra sırasıyla TBV (%12,5), IFN (%8,5), ETV (%6,3) ve ADV (%0,4) olarak gözlenmiştir. ADV'nin bu kadar az kullanılmasının ana sebebinin TDF'nin klinik kullanıma girmesinin ardından, ADV'nin ülkemizde sınırlı bir zaman diliminde kullanılması olduğunu düşünmekteyiz. TBV benzer şekilde ülkemizde belli bir zaman diliminde piyasaya sürülmüş sonra piyasadan geri çekilmiştir (Resim 5.1.). Bu nedenle TBV kullanan olgu sayımız da oldukça azdır. IFN kullanan hastalara baktığımızda sadece 19 olgu tespit ettik. KHB enfeksiyonunda ülkemizde karşılaşılan genotiplerin neredeyse tamamını, genotip D oluşturmaktadır (Bozdayi ve ark., 2004). IFN olgu sayımızın düşüklüğünün, genotip D'nin ülkemizdeki yaygınlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Peg IFN tedavisine iyi yanıt oranı genotip A'da en yüksek iken, genotip D'de en düşüktür (Erhardt ve ark., 2005). Dolayısıyla ülkemizde KHB tedavisinde IFN'lerin sınırlı sayıda kullanımı olmuştur.



Resim 5.1. Kronik Hepatit B tedavisi için onaylanmış antiviral ajanlar

Araştırma olgularında tedavi değişikliği sonrası yeni başlanan antiviral ilaçlar incelendiğinde (Tablo 4.5.), birinci sıklıkta tercih edilen ilaç TDF (%42,0) olarak saptanmıştır. TDF, KHB enfeksiyonu tedavisinde etkin bir antiviral olup ve uygun maliyeti nedeniyle sıklıkla birincil tedavi seçeneği olarak kullanılır. Olgularımızda ilaç değişimi sonrası kullanılan ajanlarda ikinci sırada (%37,1) TAF gelmektedir. TDF ve TAF, HBV'nin revers transkriptazını inhibe eden, virüsün replikasyonunu ve proliferasyonunu bloke eden NA'lardır. Viral DNA zincir sentezi sürecinde bazlarla etkileşime girip, viral genom replikasyonuna müdahale ederler (Agarwal ve ark., 2018). TAF, yeni bir TFV tuzu olup, kemik ve böbrek ile ilgili olumsuz etkilerin TDF'den daha az görülmesinden dolayı tercih edilmektedir. Ayrıca, TAF daha düşük dozda (25 mg) kullanılabilir ve böylece böbrekler üzerindeki olumsuz etkileri daha da azalır. TAF'ın, TDF'ye göre daha düşük dozlarda etkili olma nedeni, TAF'ın plazmada daha kararlı olması ve hedef hücrelerde daha yüksek konsantrasyonlarda aktif formu olan TFV-DP'ye dönüşmesidir. Bu, daha düşük dozların bile etkili olmasını sağlar. TAF'ın, TDF'ye göre çok daha iyi bir plazma stabilitesi mevcuttur. Bu durum aktif metabolit olan TFV-DP'nin hepatositlere, hepatik hücrelerde terapötik bir konsantrasyon elde etmek için nispeten yüksek seviyelerde dozlanması gereken TDF'den daha verimli bir şekilde verilmesine olanak sağlar (Murakami ve ark., 2015). Ancak TAF'ın maliyeti TDF'ye göre daha fazladır. Üçüncü sırada ise (%21,0) ETV bulunmaktadır. ETV, KHB enfeksiyonunun tedavisinde TDF ve TAF gibi güçlü direnç bariyeri olup,

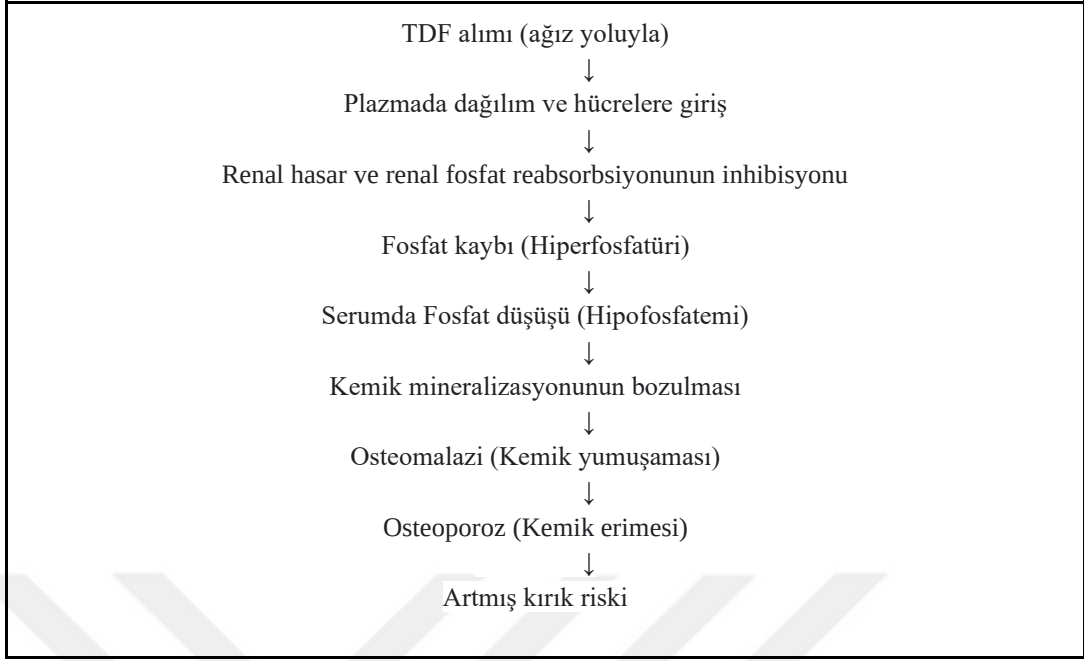
günümüzde en sık kullanılan oral antiviral ajanlardan biridir (Tawada ve ark., 2016). Özellikle TFV'nin kullanılmasına uygun olmayan veya tolerans problemi yaşayan hastalarda ETV tercih edilmektedir.

Araştırmamızda, hastalarımızın ilaç değişikliği yapma zamanlamasına baktığımızda, ortalama 5,5 yıl sonra ilaç değişikliğine gidildiği ve her yıl yaklaşık %10 oranında ilaç değişikliği yapıldığı saptanmıştır. Bazı vakalarda ilaç değişikliği birinci yılda gerçekleştirilirken, yaklaşık %13,4 oranında vakada onuncu yılda ilaç değişikliğine gidildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, ilaç değişikliğini gerektiren şartların hasta bazında dikkatle incelenmesi gerektiğini göstermektedir. İlaç değişikliğinin zamanlaması, hastaların bireysel yanıtlarına, tedavi uyumuna ve tedaviye bağlı yan etkilere göre farklılık gösterebilmektedir. Özellikle uzun süredir tedavi alan olgularda, tedavi rejiminde değişiklik gereksinimi, hastanın genel sağlık durumu, ilaç toleransı ve virüsün ilaç direnci gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. İlaç değişikliklerinin dağılımındaki bu çeşitlilik, tedavi yönetiminde hasta merkezli bir yaklaşım benimsenmesinin önemini vurgulamaktadır. Klinik uygulamada, her hastanın bireysel ihtiyaçlarının ve klinik durumunun dikkate alınması, optimal tedavi sonuçlarının elde edilmesi açısından kritiktir. Bu bağlamda, ilaç değişim zamanlarının belirlenmesinde daha kişiselleştirilmiş stratejiler geliştirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Araştırmaya katılan olguların ilaç değişikliği nedenleri incelendiğinde (Tablo 4.5.), ilaç değişikliğinin en sık nedeni, %31,7 oranı ile osteoporoz idi. Osteoporoz nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 74 olgu da TDF kullanmaktaydı. Osteoporoz, kronik karaciğer hastalığının tedavisi ile ilgili komplikasyonlardan biri olup, hastaların yaşam kalitesini azımsanmayacak bir düzeyde düşürmekte ve morbiditeyi artırmaktadır (Saeki ve ark., 2024). Hepatit B enfeksiyonunun kemik metabolizması ile ilgili etkileri kesin olarak açıklanmamıştır ancak, bu durumun vitamin D eksikliği, inflamatuvar sitokinlerin artışı, düşük insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyeleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (C.-H. Chen ve ark., 2015; Y.-Y. Chen ve ark., 2019). Hepatit B ya da C enfeksiyonunda, eşlik eden sirozu olmayan hastalarda bile %10 ile %30 oranı arasında kemik mineral dansitometresinde azalma ve kemik metabolizmasında değişiklikler izlenmiştir (Y.-

Y. Chen ve ark., 2019; Schiefke ve ark., 2005).

Osteoporoz, aynı zamanda uzun süreli antiviral tedavilerin yan etkilerinden biridir. Güncel araştırmalar NA'ların kemik dokusu üzerindeki zararlı etkisinin böbrek hasarından kaynaklandığını ortaya koymuştur. NA'lara bağlı proksimal tübül hasarına sekonder hipofosfatem, yetersiz kemik matriks mineralizasyonuna ve osteomalazi gelişimine yol açabilir (Şekil 5.1.). Ek olarak böbrek tübüllerin fonksiyon bozukluğu, esas olarak proksimal tübüllerde meydana gelen D vitamini hidroksilasyonunu azaltabilir (Chan ve ark., 2016; J. Fung ve ark., 2014; Jeong ve ark., 2022). TAF, TFV'nin yeni ön ilacı olup, TDF ile karşılaştırılabilir etkinliği göstermiştir. Ancak, TAF'ın böbrek fonksiyonu ve kemik mineralizasyonu ile ilişkili daha az olumsuz etkisi olduğu gözlenmiştir (Chan ve ark., 2016). TDF'nin, uzun vadede kırık gelişimi ile ilgili etkisine ilişkin veriler halen belirsizdir. Hong Kong da tedavi edilen 41 531 KHB hastasını içeren bir araştırmada, TDF alan hastaların iki yıllık tedaviden sonra ETV alanlara göre daha yüksek kırık riski altında olduğu saptanmıştır. KHB'li hastaların yaşlanan popülasyonu ve komorbiditelerin artan prevalansı göz önüne alındığında, antiviral tedavinin yaş ve komorbiditelere göre seçilmesi önerilmektedir (Yip ve ark., 2024). Toplam 309 hastanın dahil edildiği, TDF'den TAF'a geçişin etkilerinin incelendiği bir araştırmada; TAF'a geçiş etkili ve güvenli bulunmuş, ALT düzeyleri, böbrek fonksiyonu ve kemik mineral yoğunluğunda dikkate değer iyileşme sağlanmıştır (Nam ve ark., 2024). TDF, ETV veya TAF tedavisi gören KHB'li 4278 hastayı içeren bir meta analizde; TDF'nin böbrek fonksiyonu ve kemik dokusu üzerinde TAF ve ETV'den daha fazla olumsuz etki gösterdiği, ancak kemik dokusuna yönelik advers reaksiyonların derecesinde TAF ve ETV arasında fark olmadığı gözlenmiştir (Z. Liu ve ark., 2023). EASL ve AASLD kılavuzları, yaşlı, kemik veya böbrek yetmezliği riski taşıyanlarda TDF yerine, TAF veya ETV'yi önermektedir (Terrault ve ark., 2018). Araştırma bulgularımız, uzun süreli TDF kullanımı ile, kemik mineral yoğunluğu kaybı gelişmesi riskinin ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Dolayısıyla, yaşlı hastalarda ilaç seçiminde kemik ve böbrek yan etkileri dikkate alınmalı, hastaların kemik ve böbreğe ilişkin metabolik değerleri göz önünde bulundurularak seçim yapılması akılda tutulmalıdır.



Şekil 5.1. TDF kaynaklı kırık riskinin mekanizması

Araştırmamızda, ikinci en sık ilaç değiştirme nedeni olarak LAM direnci saptanmıştır (%21,9). Araştırmaya katılan olguların ilaç değişikliği öncesinde en yaygın olarak kullandığı ilaçlar TDF ve LAM olmuştur. LAM, bir NA olup, hem HBV hem de HIV enfeksiyonunun tedavisinde yer alır ve ülkemizde KHB tedavisinde yıllardır oldukça sık kullanılmıştır. LAM düşük genetik bariyeri olması ve kolay direnç gelişimi nedeniyle, günümüzde birinci basamak tedavi olarak önerilen ilaçlar arasında yer almamaktadır. KHB tedavisinde ilaç direnci, tedavi stratejilerinin başarısını ciddi şekilde etkileyen önemli bir faktördür. LAM'ın uzun süreli kullanımı sırasında gelişen direnç, klinik olarak önemli bir problem oluşturmaktadır. LAM direnci, HBV ve HIV'de viral polimeraz geninde gerçekleşen mutasyonlar nedeni ile oluşur ve bu mutasyonlar ilacın etkinliğini azaltır. HBV'de, LAM direncine yol açan en yaygın mutasyonlar, polimeraz geninin C bölgesindeki M204V/I ve L180M mutasyonlarıdır (Tablo 5.1.). Bu mutasyonlar, viral DNA polimerazın yapısını değiştirerek, LAM'ın bağlanmasını engelleyerek ilacın etki gösteremez hale gelmesine sebep olmaktadır. Benzer bir şekilde, M184V/I mutasyonu, HIV'de LAM direnci gelişimi ile ilgili en çok

gözlenen mutasyondur. Bu mutasyon, HIV-1 ters transkriptaz enziminin NA'ya karşı duyarlılığını azaltır. Bu bulgular, KHB ve HIV tedavisinde ilaç direnci gelişiminin önlenmesi ve yönetilmesi için daha güçlü genetik bariyere sahip antiviral ajanların tercih edilmesinin önemini vurgulamaktadır (Allen ve ark., 1999). LAM direnci, diğer NA'lara da çapraz direnç gelişimine yol açabilir. NA'lar içerisinde LAM, TBV ve ADV'de direnç gelişim oranları daha yüksektir (A. S. F. Lok ve McMahon, 2009). İlaç direnci gelişme oranının LAM için beş yılda yaklaşık %70, ADV için beş yılda %29 ve TBV için üç yılda %34 olduğu tahmin edilmektedir (Menéndez ve ark., 2014). ETV ve TFV ise daha düşük direnç riski ile ilişkilidir (Yim, 2008). LAM direnci ilaç kullanımından sonra oluşabileceği gibi, tedavi almamış hastalarda da görülebilmektedir (Tunçbilek ve ark., 2008). KHB hastalarının antiviral tedavi öncesi LAM direnci için değerlendirilme yapılması ve tedavi planlamasında buna dikkat edilmesi, komplikasyonları önleyebilir ve tedavinin etkinliğini artırabilir.

Tablo 5.1. Lamivudin direnci ilişkili mutasyonlar

YMDD Mutasyonu: Revers transkriptazın 204. kodonunda metiyonin (M) yerine valin (V) veya izolösin (I) ile yer değişimi olur.
Kompansatuvar Mutasyonlar: rtA181T, rtL180M, rtV173L ve rtL80V/I gibi mutasyonlar olur.

Direncin etkileri; tedavi başarısızlığı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, siroz ve karaciğer yetmezliği, diğer antiviral ilaçlara direnç gelişme ihtimali ve yan etkilerin artmasıdır. KHB'de antiviral ilaçlara karşı gelişen mutasyonlar, ilacın virüsün replikasyonunu engelleme yeteneğini zayıflatarak tedavinin başarısız olmasına neden olabilir. Direnç faktörleri içinde, uzun süreli tedavi ve düşük genetik bariyerli tedavi alıyor olmak yer alır. Direnç, uzun süredir NA tedavisi alan hastalarda daha fazla görülmektedir. Bazı NA'lar; örneğin LAM, TBV ve ADV, düşük genetik bariyere sahiptir, yani mutasyonlara karşı daha savunmasızdırlar.

Başıklık sisteminin zayıflığı, tedaviye uyumsuzluk ve eşzamanlı diğer enfeksiyonlar da direnç riskini artırabilir. HBV DNA seviyelerinin yükselmesi durumunda, tedavi uyumu da sorgulanmalı ve hastalar ilaçları nasıl reçete edildiyse öyle almalıdır. Direncin tanısında, HBV DNA seviyelerinin yükselmesi ve viral mutasyonların saptanması önemlidir. Direnç yönetiminde uygun ilaç seçimi bir diğer önemli noktadır. Düşük direnç riski taşıyan ilaçlar (ETV ve TFV gibi) tercih edilmeli, HBV DNA seviyeleri ve viral mutasyonlar düzenli olarak izlenmelidir. Yeni antiviral ilaçlar ve tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu gelişmeler, dirençli vakaların tedavisinde ve KHB'nin kontrolünde önemli ilerlemeler sağlayabilir.

Araştırmamızda LAM direnci nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 49 olguda ortalama $6,04 \pm 2,91$ yıl sonra LAM direnci tespit edilmiştir. LAM direncinin görülme sıklığı yılda %15 ile %20 arasında olup, hastaların %70'i 5 yıllık tedaviden sonra dirençli hale gelmektedir (Dusheiko, 2013). LAM direncinin gelişimi, tedavi başarısızlığına ve hastalık progresyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle, LAM direncinin önlenmesi ve yönetimi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Direnç testinin tedavi başlanmadan önce yapılması ve mevcut mutasyonların tespit edilmesi, uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, düşük genetik bariyerli ilaçlar kullanan hastaların tedavi sürecinde düzenli olarak izlenmesi ve direnç gelişiminin erken tespiti, tedavi başarısını artırabilir. Direnç gelişiminin izlenmesi, düzenli kan testleri ve virüsün genetik analizi ile gerçekleştirilmektedir. Alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi, direnç gelişmiş hastalar için önem arz etmektedir. LAM direnci gelişmiş olan KHB hastaları için, genetik bariyeri iyi olan TDF ve ETV gibi antiviral ajanlar tercih edilmelidir. Bu ajanlar, daha düşük direnç gelişim riski ve yüksek antiviral etkinlik sunarak LAM direncine karşı etkili tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır. Bu stratejilerin, LAM direncinin önlenmesi ve yönetimi yoluyla tedavi etkinliğinin sürdürülmesinde ve hastalık progresyonunun önlenmesinde oldukça önemli bir yeri mevcuttur. HBV ve HIV tedavisinde uzun vadeli başarılı sonuçlar elde edilmesi için, antiviral direnç gelişiminin izlenmesi ve direnç yönetiminin rolü oldukça büyüktür.

Araştırmamızda, ilaç değiştirme nedenleri arasında %9,4 oranı ile BFT progresyonu yer almaktadır. Bu durumun, antiviral ilaçların yan etkilerinin yanı sıra, hastaların

eşlik eden komorbiditeleri ve hasta yaşının da katkıda bulunduğu multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. Şu anda TDF, birçok ülkede KHB'de ilk seçenek tedavi ajanlarından olmaya devam etmektedir. Bu yüzden, TDF'nin böbrek fonksiyon bozukluğundaki rolünün boyutunun belirlenmesi oldukça önemlidir (DrugPatentWatch, 2023). TDF'nin uzun süreli kullanımı ile renal parametrelerdeki bozulma arasındaki ilişki, özellikle HIV ile yaşayan bireylerde belirgin hale gelmiş ve renal proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olduğu tanımlanmıştır (Shivakumar ve ark., 2023). TDF'nin uzun süreli kullanımında, yüksek serum kreatinin düzeyi, proteinüri, hipofosfatemi, fosfatüri, glikozüri ortaya çıkabilmektedir (Mak ve ark., 2016). TDF kullanımı sırasında böbrek sağlığının dikkatle değerlendirilmesi ve gerektiğinde alternatif antiviral tedavi seçeneklerine geçilmesi, tedavi etkinliğini ve hasta güvenliğini artırabilir. Bu çerçevede, böbrek fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve yönetimi, özellikle uzun süreli TDF kullanımı gerektiren hastalarda, tedavi stratejilerinin başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, tedaviye bağlı olarak gelişebileceği gibi, hastaların mevcut sağlık durumları ve yaşları gibi değişkenlerin de etkisi olabilmektedir. Klinik uygulamada, hasta bazında bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesi ve uygulanması, optimal tedavi sonuçlarının elde edilmesine katkı sağlayacaktır (Viganò ve ark., 2014). Orta veya şiddetli böbrek yetmezliğine sahip KHB hastalarında yapılan, TDF ve ETV etkinliği ile ilgili bir araştırmada, önceden böbrek yetmezliği olan TDF veya ETV alan hastalar ile bu ajanlardan herhangi biriyle tedaviye başladıktan sonra böbrek yetmezliği gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Genel güvenlik her iki alt grupta TDF ve ETV için benzer bulunurken, renal tübüler disfonksiyonun TDF ile oluştuğu düşünülerek, KHB'ye eşlik eden böbrek yetmezliği olan hastalarda TDF ile renal güvenlik endişelerinin daha fazla olabileceği belirtilmiştir (Lampertico ve ark., 2020). 6189 yetişkin KHB hastasını içeren bir başka çok merkezli araştırmada ise, 10 yıllık takipte TDF'nin ETV ile karşılaştırıldığında, GFR'de düşüş ve artmış böbrek yetmezliği insidansı ile ilgili olduğu saptanmıştır (Mak ve ark., 2022). Tedavi deneyimli olup, TAF'a geçilen olgularda 144 hafta boyunca değişimleri inceleyen bir araştırmada GFR'de anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (Ogawa ve ark., 2022). Beş yıl boyunca TAF alan ve üç yıllık TDF tedavisi ardından 2 yıllık

TAF tedavisine geçilen olgular karşılaştırıldığında; TAF'a geçişten sonra her iki grupta da renal parametrelerde düzelme izlenmiştir (Hou ve ark., 2024). Dört yıldır veya daha uzun süredir TDF alan olguların TAF'a geçişini inceleyen randomize kontrollü bir araştırmada da; TAF'a geçiş sonrası tübüler fonksiyon belirteçlerinde iyileşme görülmüştür (Lampertico ve ark., 2020). KHB'li 75 hastanın dahil edildiği bir araştırmada, iki yıldan uzun ve daha az süredir TDF kullananlar karşılaştırıldığında, iki kol arasında fark bulunmamıştır, antiviral tedavinin süresine bakılmaksızın TDF'nin iyi bir renal güvenlik profiline işaret ettiği düşünülmüştür (Custovic ve ark., 2024). KHB tedavisinde TDF, TAF ve ETV'nin güvenlik ve etkinliğini karşılaştıran, tedavi deneyimli hastaların dahil edildiği bir araştırmada ise başlangıç ve 48 hafta sonraki bulgular karşılaştırıldığında GFR'deki değişiklikler açısından fark saptanmamıştır; ancak bu araştırma kronik böbrek hastalığı olan olguları içermemektedir (Jeong ve ark., 2022). Çok merkezli bir araştırmada ise, uzun süreli TDF tedavisinin yavaş fakat ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olduğu, TDF'de yıllık eGFR değişimi küçük olmasına rağmen, özellikle yaşam boyu tedavi gerektiren hastalarda dikkatli izlenmesi önerilmiştir (Y. E. Chon ve ark., 2022). Bu bağlamda, KHB tedavisinde TDF'nin renal güvenlik endişelerinin hasta bazında değerlendirilmesi ve gerekirse alternatif tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi gereklidir.

Sonuç olarak, antiviral ilaçlar genellikle böbrekler üzerinde minimal yan etkilere sahip olmakla birlikte, bazı antiviral ilaçlar böbrek fonksiyonlarında sorunlara yol açabilmektedir. İlacın, özellikle yüksek dozlarda ya da uzun yıllardır kullanımı, böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. TDF gibi antiviral ilaçlar, nadiren de olsa tübüler fonksiyon bozukluğuna neden olarak, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Dolayısıyla, bu tarz ilaçlar ile tedavi edilen hastaların, böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Ancak, bu riskin, TAF gibi daha yeni formülasyonlarla azaldığı gözlemlenmiştir. TDF tedavisi başlamadan önce, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla laboratuvar testlerinin yapılması gereklidir. TDF kullanan hastaların, böbrek fonksiyonlarını desteklemek amacıyla, yeterli miktarda su tüketmeleri önerilmektedir. Yeterli su tüketimi, böbreklerin işlevini destekleyebilir ve TDF'nin böbreklere olan potansiyel zararını azaltabilir. Bu nedenle, hastaların su tüketimi konusunda bireysel su alım

planlarının belirlenmesi ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarını izlemek için düzenli olarak laboratuvar testlerinin yapılması önem arz etmektedir. Bu değerlendirmeler, TDF tedavisinin güvenli ve etkili bir şekilde yönetilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Antiviral tedavi sırasında böbrek sağlığının korunması ve olası yan etkilerin erken tespiti, tedavi başarısını ve hasta güvenliğini artıracaktır.

Araştırma olgularımızda ilaç değişikliği nedenleri içerisinde IFN tedavisine yanıtızsızlık %8,5 oranında görülmektedir. KHB hastalarının %70'i IFN tedavisine zayıf yanıt verir (J. Wang ve ark., 2021). Çoklu ilaç yan etkileri ve uygulama zorluğuna rağmen, IFN nispeten kısa tedavi aralığına sahiptir, ilaç direnci riski yoktur, mevcut NA'lara göre HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg serokleransı daha yüksek orandadır (R. Perrillo, 2009; Yeh ve ark., 2019). Yapılan araştırmalar, HBeAg pozitif olan, başlangıçta HBV DNA seviyeleri düşük ölçülen, biyopsilerde HAI yüksek ve serum ALT değerleri başlangıçta normalin üst sınırının 3 katından fazla olan hastaların Peg IFN tedavisine daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir (Erhardt ve ark., 2005). Peg IFN tedavisinin başarı oranının genotip A'da en yüksek, genotip D'de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (Buster ve ark., 2009). Bu nedenle IFN tedavisine başlamadan önce, tedaviden fayda görecekt KHB hastalarının belirlenmesi önemlidir.

Tedaviye cevapsızlık veya ilaca karşı direnç gelişmesi durumunda ilaç değişikliği gerekebilir. HBV genotipi, HBV genomu içindeki mutasyonlar ve başlangıç viral yük düzeyi tedavi başarısızlığı ile ilişkili nedenler içerisinde yer alır. Başlangıç viral yükünün yüksek olması, tedavi yanıtını azaltan faktörlerdendir. HBV'nin farklı genotipleri vardır ve bazı genotipler diğerlerine göre tedaviye daha dirençli olabilir. Örneğin, genotip C ve genotip D, genotip A ve genotip B ile karşılaştırıldığında IFN tedavisine diğerlerinden daha az yanıt verebilir (Buster ve ark., 2009; Rajoriya ve ark., 2017). Genotip D özellikle Orta Doğu, Orta Asya ve Akdeniz Bölgesi'nde yaygındır (Magnius ve Norder, 1995). Çok merkezli bir çalışma, diğer Akdeniz ülkeleri gibi, ülkemizde KHB hastalarında baskın genotipin genotip D olduğunu göstermektedir (Sunbul ve Leblebicioglu, 2005). Yine ülkemizde akut viral hepatit B vakalarını içeren çok merkezli bir çalışmada, 158

hastanın 147'sinde genotip D belirlenmiştir (Leblebicioglu ve ark., 2004).

Hastanın bağışıklık sistemi, IFN tedavisine yanıt verebilirliği etkileyebilir. Bazı hastalarda, virüsü baskılamada rolü olan IFN yanıtı yeterli miktarda olmayabilir. Tedavinin uygun şekilde uygulanmaması veya kesintiye uğraması, dozajın yanlış ayarlanması veya tedavi planına uyum sağlanamaması da, tedaviye olan yanıtı etkileyebilir. KHB hastalığı ilerledikçe, virüsün tedaviye olan direnci artabilir ve tedaviye yanıt verme olasılığı azalabilir. IFN cevapsızlığının nedenleri incelenmeli ve gerekli tedavi revizyonunu yapabilmek için hastanın durumu dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, hastanın genetik profili, virüs genotipi, karaciğer hasarının durumu ve tedaviye uyumu gibi faktörleri içermelidir. Bu sayede, daha etkin bir tedavi yaklaşımı belirlenebilir.

Hepatit B hastalarında ETV direnci nadirdir, ancak belirli hasta gruplarında ortaya çıkabilir. ETV, HBV'ye karşı güçlü bir antiviral ilaçtır ve genellikle düşük direnç oranları ile ilişkilidir. Direnç geliştirme sıklığı, tedavi edilen hasta popülasyonuna ve önceki tedavi öyküsüne göre değişiklik gösterir. Genellikle, ETV tedavisi gören ve önceden başka bir antiviral ajanla tedavi almamış hastalarda direnç gelişimi çok düşüktür. Araştırmamızın sonuçlarına göre olguların %4,9'unda (n=11) ETV direnci nedeniyle, ortalama 5,45 yılda ilaç değişikliği yapılmıştır. Olgularımızın 14 tanesinin ilk kullandığı ilaç ETV olup; 11 olguda ETV direnci nedeniyle, iki olguda ilaç intoleransı, bir olguda gebelik nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştır. İlaç direnci antiviral tedavi altında HBV DNA'sı progresif düşmeyip plato çizen, yani persistan viremili hastalarda klinik olarak düşünülmüştür. ETV direnci nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 10 olgunun LAM deneyimi olup, bir olgunun LAM deneyimi yoktu. Olguların üçünde ilaç direnci testi ile LAM direnci ile birlikte ETV'ye kısmi direnç gösterilmiş olup, bu olgular LAM deneyimliydi. Beş olguda daha önceden ispatlanmış LAM direnci mevcut idi, üç olgunun ise ilaç direnci testi yoktu. Tedavi deneyimsiz hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda ETV direnci, 5 yıllık tedavi süresi boyunca %1'den daha az saptanmıştır. Ancak, LAM gibi önceki antiviral tedavilerde direnç gelişmiş olan hastalarda ETV direnci daha sık görülmektedir. LAM direnci olan hastalarda ETV direnci gelişimi ihtimali daha

yüksektir; nedeni ise bu hastalarda HBV'deki polimeraz mutasyonlarının, ETV'ye karşı da kısmi direnç sağlayabilmesidir. Bu tür hastalarda ETV direnci birkaç yıl içinde %10 ile %20 oranına kadar çıkabilir. ETV monoterapisine ilişkin uzun vadeli klinik çalışmalar, altı yıllık tedaviden sonra direncin düşük olduğunu (%1,2 civarında) göstermiştir (Colonna ve ark., 2006; Tenney ve ark., 2009). Literatür incelendiğinde tedavi deneyimsiz hastalarda beş yıllık ETV direnci oranı %1,2 olarak bildirilirken, LAM'a dirençli hastalarda direnç oranı beşinci yılda yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir (Tenney ve ark., 2009). Bir araştırmada 144 haftalık tedavi sırasında, LAM'a dirençli 19 hastanın beşinde (%26) ETV'ye dirençli HBV mutantları geliştiği gözlenmiştir (Y. Suzuki ve ark., 2009). Ülkemizde ise 194 tedavi deneyimli hastanın dahil edildiği bir araştırmada ETV'de %5 (n=10) direnç tespit edilmiştir (Sayan ve ark., 2011). Ülkemizde 318 KHB hastasını içeren başka bir araştırmada ise %12,5 (n=40) ETV direnci saptanmış olup, bu 40 hastanın 31'inin daha önce LAM tedavisi aldığı belirtilmiştir (Alacam ve ark., 2019). Sonuçlarımız, literatürle uyumlu bir şekilde LAM deneyimli olgularda ETV direncinin daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

ETV direnci, genellikle virüsün belirli genetik mutasyonlarının sonucunda meydana gelir. Bu mutasyonlar, ETV'nin virüsü etkisiz hale getiren mekanizmalarıyla etkileşime girer ve ilacın etkinliğini azaltarak veya yok ederek direnç gelişimine neden olur. ETV direnci gelişimi, tedavi etkinliğini azaltabilir ve hastanın virüsü kontrol altında tutma yeteneğini zorlaştırabilir. Bu nedenle, ETV direncinin tespit edilmesi ve yönetilmesi önemlidir. Sonuç olarak, ETV direnci genel popülasyonda nadirdir, ancak antiviral tedavi geçmişine bağlı olarak belirli hasta gruplarında direnç gelişme riski artabilir. Tedavi sırasında özellikle de tedavi deneyimi olan hastalarda, düzenli viral yük izlenmesi ve direnç testi yapılması, direnç gelişimini erkenden saptamak ve tedavi planlamasını buna göre ayarlamak açısından önemlidir.

Araştırmamızda fosfor düşüklüğü, ilaç değişikliği nedenleri arasında %4,9 oranıyla önemli bir nedendi. Fosfor düşüklüğü nedeniyle ilaç değişimi yapılan 11 olgu da TDF kullanmaktaydı. Bir olguda ise ilaç değişikliği nedeni hipofosfatemiye eşlik eden osteoporoz idi. Fosfor, kemik mineralizasyonunda ve kemik yoğunluğunun

korunmasında kritik bir rol oynar. Fosfor eksikliği durumunda vücut, kemiklerdeki fosfor kaynaklarını kullanmaya başlar. Bu durum, kemiklerin mineral içeriğinin azalmasına ve kemik dokusunun zayıflamasına yol açar. Fosforun, vücutta hücresele enerji metabolizmasında ve kemik mineralizasyonunda görevli olması sebebiyle, düşük fosfor seviyeleri çeşitli semptomlara neden olabilir. Fosfor düşüklüğünün semptomları arasında kas güçsüzlüğü, yorgunluk, kemik ağrısı, halsizlik ve diğer metabolik bozukluklar bulunur. Bu semptomlar genellikle hafiftir ve beslenme alışkanlığının değiştirilmesi, ilacın kesilmesi veya dozun düzeltilmesiyle iyileşir. Ancak hipofosfateminin uzun sürmesi anoreksi, kas zayıflığı ve osteomalaziye yol açabilir (Gupta, 2008; D. Lee ve ark., 2019). Bu yüzden hekimlerin hasta takibinde fosfor düzeyine ve hipofosfatemi ilişkili semptomlara dikkat etmesi gerekir.

Hepatit B tedavisi sırasında fosfor düşüklüğü, birkaç farklı nedenden kaynaklanabilir:

İlaçlar: KHB'nin tedavisinde kullanılan bazı antiviral ilaçlar, özellikle TDF gibi NA'lar, fosfor metabolizmasını etkileyebilir ve fosfor düşüklüğüne neden olabilir.

Yetersiz Beslenme: Kronik hastalıklar, özellikle karaciğer hastalığı gibi, besin emilimini etkileyebilir. Karaciğerin, D vitamini metabolizmasında önemli bir yeri vardır. Gastrointestinal sistemde, fosforun emiliminin sağlanması için vitamin D gerekmektedir. Karaciğer hastalığı, bu dönüşüm sürecini bozarak fosfor emilimini dolaylı olarak azaltabilir.

Böbrek Sorunları: KHB hastaları arasında, özellikle TDF gibi ilaçlar nedeniyle, böbrek fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelebilir. Böbrekler, fosfatın idrarla atılımını düzenler. Böbrek fonksiyon bozukluğu, artmış fosfat atılımına ve serum fosfor seviyelerinin düşmesine neden olabilir.

Metabolik Komplikasyonlar: KHB'nin sebep olduğu kronik karaciğer hastalığı, vücuttaki metabolik süreçleri etkileyebilir ve bu da fosfor düzeylerinin düşmesine katkıda bulunabilir. Kronik karaciğer hastalığı, albümin gibi proteinlerin üretimini azaltabilir. Albümin, fosforun taşınmasında rol oynar ve albümin seviyelerinin düşmesi fosfor seviyelerini etkileyebilir.

Diğer Faktörler: Tedavi sırasında yaşanan yan etkiler, hastanın beslenme alışkanlıkları, genel sağlık durumu, ek olarak eşlik eden tıbbi durumları gibi faktörler de fosfor düşüklüğüne katkıda bulunabilir.

Fosfor düşüklüğü, TDF gibi bazı antiviral ilaçların nadir görülen yan etkilerinden biridir ve tedavi rejiminde değişiklik yapılmasını gerektirebilir. HIV ve HBV tedavisinde kullanılan bir antiviral ilaç olan TDF, proksimal tübüler hasara sekonder renal fosfat kaybına neden olarak Fanconi sendromuna, böbrek yetmezliğine ve kemik hastalığına yol açabilir (Zimmermann ve ark., 2006). TDF kullanan hastalarda, Fanconi sendromunun görülme sıklığının 5,5/1000 hasta yılı olduğu rapor edilmiştir (Medland ve ark., 2018). Fanconi sendromunun tanısı, hipofosfateminin yanı sıra glikozüri (normal plazma glukozu ile birlikte), proteinüri ve fosfatüri bulunmasına dayanır (Rao ve ark., 2021). Bu bulguları taramak için yapılan idrar ve kan testleri Fanconi sendromunun erken teşhisini kolaylaştırır. Glomerüler fonksiyonu yansıtan GFR değişiklikleri, tübüler disfonksiyonun bir göstergesi değildir. Tübüler hasarda GFR'deki yükselmeler birkaç yıl gecikebilir, bu nedenle Fanconi sendromunun erken teşhisi için güvenilir bir yöntem değildir. Dolayısıyla TDF tedavisi gören hastalarda, düzenli olarak fosfor seviyelerinin ve tam idrar tetkikinin izlenmesinin erken belirtileri tespit etmeye ve uygun tedavi önlemlerinin alınmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatür incelendiğinde yapılan bir araştırmada, TDF ile tedavi edilen olguların %14'ünde hipofosfatemi geliştiği, TDF ile ilişkili hipofosfatemi görülme sıklığının %6,5 ile %35,5 arasında olduğu gözlenmiştir. Fosfatürik bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23 düzeylerinin, TDF kullanan hastalarının %11,1'inde yüksek olduğu, LAM veya ETV gruplarında ise yükseklik olmadığı saptanmıştır. Kemik metabolizması anormallikleri olan olguların ise çoğunun düşük vitamin D seviyeleri ve %30'unun yüksek 24 saatlik idrar kalsiyum veya fosfat atılımı olduğu gözlemlenmiştir (Saeedi ve ark., 2017). Bir başka çalışmada serum fosfatı <2,5 mg/dL olan hastaların oranının, hem ETV hem de TDF kullananlarda, antiviral tedavi almayanlara kıyasla yüksek saptanmış, ancak istatistiki fark belirlenmemiştir (Rodríguez-Nóvoa ve ark., 2016). Tedavi deneyimli olgularda, 144 hafta boyunca TAF'a geçişin etkilerini inceleyen bir araştırmada, GFR'de anlamlı düzelme

olduğu, ancak hipofosfatemili olguların oranında düzelme olmadığı saptanmıştır (Ogawa ve ark., 2022). Çok merkezli, TAF başlanan 176 olguyu içeren bir araştırmada ise, başlangıç fosfatı <2,5 mg/dl olan hastalarda ortalama serum fosfatının 12 ve 24. ayda anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir (Papatheodoridis ve ark., 2022). TDF'nin hipofosfatemi etkisini inceleyen 71 olgu içeren bir araştırmada, beş yıllık takipte 18 hastada (%25,3) serum fosforu 2,5 mg/dL'nin altında ve 43'ünde (%60,5) subklinik hipofosfatemi olarak tanımlanan 3,0 mg/dL'nin altında olduğu saptanmıştır. Hastaların kabuklu yemiş ve süt ürünleri alımı artırılarak veya TDF dozu azaltılarak; subklinik hipofosfatemisi olan hastalar arasında 36 hastanın 23'ünde (%63,8) ve hipofosfatemi olan 25 hastanın 16'sında (%64,0) fosfor konsantrasyonlarının 3,0 mg/dl'nin üzerine çıktığı izlenmiştir (D. Lee ve ark., 2019).

Araştırmamızda ilaç değişikliği öncesi ve sonrası fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında, değişiklik saptanmamıştır ($p=0,309$). Bu, fosfor metabolizmasının değişmediğini göstermektedir. Fosfor düzeylerinde tedavi değişikliği sonrası bir fark saptanmamasının muhtemel nedenleri şunlardır:

Örneklem Büyüklüğü: Eğer araştırma örneklem büyüklüğü yeterince büyük değilse, küçük etkiler istatistiksel olarak anlamlı hale gelmeyebilir. Daha büyük bir örneklemin, farklılıkları daha iyi tespit etmesi beklenir.

Tedaviye Yanıt: Fosfor düzeylerini etkileyen faktörler tedavi değişikliğinden bağımsız olabilir. Tedavinin etkinliği, beslenme alışkanlıkları, hastaların genel sağlık durumu ve ek olarak eşlik eden tıbbi durumları fosfor düzeylerini etkileyebilir. Tedavi değişikliğinin fosfor düzeylerine olan etkisi, diğer faktörlerin etkilerini belirginleştirmek için daha geniş bir bağlamda değerlendirilmelidir.

Tedavi Değişikliği Tipi ve Süresi: Araştırmada incelenen tedavi değişikliği tipi ve süresi, fosfor düzeylerindeki değişiklikleri etkileyebilir. Tedavi değişikliğinin etkileri için daha uzun bir izleme süresi gerekebilir veya farklı tedavi rejimleri arasındaki farkları belirlemek için daha spesifik alt grup analizleri yapılabilir.

İzlem Prosedürleri: Fosfor düzeylerinin izlenmesi için kullanılan yöntemlerin hassasiyeti ve standartlaştırılması da önemlidir. Eğer izleme prosedürleri tutarsız veya standart değilse, sonuçlar tutarlı olmayabilir.

İstatistiksel Güç: İstatistiksel analizde kullanılan yöntemlerin gücü de sonuçları etkiler. İstatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmaması, analiz yöntemlerinin hassasiyeti veya kullanılan istatistiksel testlerin yetersizliği ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak fosfor düşüklüğü, oral antiviral ilaçlar kullanıldığında nadir görülen bir yan etkidir. Hastaların, fosfor alımı artırılarak veya dengeli bir beslenme ile vücuttaki fosfor seviyelerini koruyarak bu durum hafifletilebilir. Fosfor düzeylerinin izlenmesi ve düşüklük belirlendiğinde uygun tedavi ve beslenme önlemlerinin alınması önemlidir. Hepatit B tedavisi gören hastalar, antiviral ilaçların yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve fosfor düzeyleri gibi önemli kan parametreleri düzenli olarak izlenmelidir.

Olgularımızı ilaç değişim nedenleri yönünden incelediğimizde, TBV kullanan hastalarda diğer antiviral ilaçları kullananlara göre bir fark tespit ettik. Araştırmaya dahil edilen TBV kullanan 28 hastanın tümünde, ilaç intoleransı nedeni ile ilaç değişikliği yapıldığını gördük. İlaç değişikliği öncesi TBV kullanan olguların, diğer ilaçları kullananlara göre HBV DNA seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemledik. TBV, düşük genetik bariyerli bir ajan olduğundan, genellikle düşük viral yük taşıyan olgulara başlanmaktadır. Bu durum, bu gruptaki hastaların HBV DNA seviyelerinin daha düşük ölçülmesinin bir nedeni olabilir. TBV kullananlarda ALP ve kreatinin seviyelerinin daha düşük, GFR ve fosforun ise daha yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir. TBV, KHB enfeksiyonu tedavisinde yeri olan bir NA'dır. Bununla birlikte; DNA polimeraz gamayı inhibe etmesi, mitokondriyal DNA'da bir azalmaya neden olabilir ve sonuçta nöropati, miyopati ve laktik asidoz gibi mitokondriyal toksisitenin çeşitli klinik belirtilerine yol açabilir (Ying ve ark., 2018). Literatüre baktığımızda TBV ilişkili miyopatinin risk faktörleri henüz net değildir ve bununla ilgili oldukça az veri mevcuttur. Literatürde klinik, görüntüleme veya patolojik özelliklerin ayrıntılı tanımlarıyla bildirilen 20 TBV kaynaklı miyopati olgusu bulunmaktadır; bunlardan iki tanesi üç veya dört hastayı içermekte olup, diğerlerinde ise sadece tek bir vaka bildirimi şeklindedir (Ambang

ve ark., 2016; S. Zou ve ark., 2019). Ortalama 19,5 ay TBV kullandıktan sonra miyopati gelişen 12 hastanın dahil edildiği bir araştırmada, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve HBeAg pozitifliğinin TBV ilişkili miyopati için risk faktörü olabileceği, böbrek fonksiyon bozukluğu için ilaç doz ayarlaması yapılmasının riski ortadan kaldırmayacağı bildirilmiştir (Lan ve ark., 2023). Dünya çapında yapılan bir araştırmada, TBV alan 680 hastanın 88'inde (%12,9) kreatin kinaz (CK) düzeylerinde normalin üst sınırından yedi kat daha fazla yükselme gelişmiştir. Bu yükselmenin, vakaların çoğunda asemptomatik ve geçici olduğu, sadece iki (%0,29) hastada kas zayıflığı ve miyalji ile karakterize olan ancak CK yükselmesi olmayan aşikar miyopati nedeniyle NA'nın kesildiği belirtilmiştir (Liaw ve ark., 2009). Özel olarak kasla ilişkili yan etkileri araştıran prospektif bir araştırmada; ortalama 21 ay süreyle TBV kullanan 200 hastada CK yükselmesinin 3 yıllık kümülatif insidansı %84,3 saptanmış ve dokuz hastada (%4,5) miyopati görülmüş olup, bunların üçünde TBV tedavisinin kesilmesi gerektiği belirtilmiştir (X. J. Zou ve ark., 2011). Sonuç olarak TBV tedavisi alan hastalarımızda iskelet sistemine ait şiddetli semptomlar, kas anormallikleri, CK yüksekliği sıkça tespit edilmiştir. Bulgularımız, TBV kullanan olguların iskelet sistemi ilişkili semptomlar ve ilişkili yan etkiler açısından yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Hepatit B tedavisinde antiviral ilaç değişikliği, çeşitli nedenlerle gerekebilir. Bu nedenler ilacın etkinliği, yan etkiler, ilaç intoleransı, tedavi uyumsuzluğu ve antiviral direnç ile ilişkili olabilir. Antiviral ilaç değişikliği, hastanın genel sağlık durumu, hepatit B enfeksiyonunun şiddeti ve diğer bireysel faktörlere bağlı olarak yapılmalı, hastanın özellikleri doğrultusunda, ihtiyacına yönelik bir tedavi programı yapılmalıdır.

Olguların ilaç değişikliği öncesi ve ilaç değişikliği sonrası HBV DNA düzeyinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Bu, yeni antiviral tedavinin HBV replikasyonunu etkili bir şekilde baskıladığını ve viral yükü azalttığını göstermektedir. Gördüğümüz bu durum aslında beklenen bir durumdur. Şöyle ki; tedavide kullandığımız hem TFV tuzları hem de ENT oldukça potent ilaçlardır. Dolayısıyla, tedavi ile birlikte HBV DNA düzeylerinin düşmesi beklenen bir tablodur. Ayrıca, hastaların tedavi değişikliği öncesi ilaç yan etkileri nedeniyle

tedavi uyumsuzluğu yaşamış olma ihtimali veya direnç nedeniyle bir kısım hastada tedavi değişikliği yapılmış olması bu sonuçları etkilemiş olabilir. Ölçülen HBV DNA düzeylerinde, tedavi değişikliği sonrası kullanılan antiviral ilaçların türüne göre bir fark tespit edilmemiştir. Dolayısıyla, bu bulgu bize TDF, TAF ve ETV'nin viral baskılanma üzerine benzer etkinlikte olduğunu düşündürmüştür. Literatür incelendiğinde yapılan bir araştırmada, ETV, TDF ve TAF'ın 48 haftada benzer antiviral etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Jeong ve ark., 2022). Bir başka araştırmada da ETV, TDF ve TAF iki yıl boyunca benzer antiviral etkiyi göstermiştir (H. Y. Chon ve ark., 2021). Bu konu ile ilgili bir meta analizde; TDF ile tedavi edilen KHB hastalarındaki virolojik yanıt, ETV ile tedavi edilen KHB hastalarına göre daha üstün bulunmuş ancak TAF ile TDF arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ma ve ark., 2021). Çeşitli uluslararası kılavuzlar, ETV, TDF ve TAF'ın farklı güvenlik profillerine rağmen benzer etkinlikleri olduğunu kanıtladığı için, bu ilaçları birinci basamak antiviral tedavi ajanları olarak önermektedir. Bu öneriler, bu üç ilacın viral baskılama etkinliğinde benzer sonuçlar verdiğini ve tedavi seçiminde güvenlik profillerinin mühim olduğunu göstermektedir. Özetle, TDF, TAF ve ETV'nin HBV DNA baskılama konusundaki etkinliği benzerdir, ancak ilaç seçimi yapılırken güvenlik profilleri ve hastanın bireysel sağlık durumu dikkate alınmalıdır.

Tablo 5.2. İlaç değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan hastalarda saptanan anlamlı bulgular

Test	6. ay	12. ay	24. ay	48. ay
ALT	TAF ve ETV↓	TAF ve ETV↓	TAF ve ETV↓	TAF ve ETV↓
AST	TAF ve ETV↓	TAF ve ETV↓		
GFR	TDF↑	TDF↑	TDF↑	TDF↑
Kreatinin	TDF↓	TDF↓	TDF↓	TDF↓

Araştırmamıza göre, tedavi değişikliği sonrası 48 aylık takipte ALT seviyesinde önemli ölçüde azalma vardır ($P < 0,05$). Bu yapılan tedavi değişikliği ile karaciğer enzimlerinin normalize olduğunu ve karaciğer hasarının azaldığını gösterir. Bulgularımız, TDF'den TAF'a veya ETV'ye geçişin karaciğer enzimlerini (ALT ve AST) düşürmede etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle TAF ve ETV'nin ALT seviyelerini düşürmedeki etkinliği, TDF'ye kıyasla daha belirgin olup, bu fayda 6. aydan 48. aya kadar devam etmektedir. Ancak, TDF'den TAF'a ve TDF'den ETV'ye geçen hastalar arasında 12. ayda ALT seviyelerinde farklılık saptanmamıştır ($P > 0,05$); bu iki tedavinin de kısa vadede benzer etkinlikte olduğunu ortaya koymaktadır. İlaç değişikliği sonrası TAF ve ETV tedavisi alan hastalarda, TDF alanlara göre ALT seviyesinde önemli azalmalar izlenmiştir ($P < 0,05$). Bu azalmalar tedavinin 6, 12, 24 ve 48. aylarında devam etmektedir. TDF'den TAF'a geçenlerde 12, 24 ve 48. aylarda ALT seviyesinde belirgin bir azalma izlenmektedir ($P < 0,05$). TDF'den ETV'ye geçenlerde de 12, 24 ve 48. aylarda ALT seviyesinde belirgin bir azalma izlenmektedir ($P < 0,05$). Araştırma olgularımızdan TDF'den TAF'a ve TDF'den ETV'ye geçilen olgular karşılaştırıldığında ise, TAF ve ETV arasında 12. ay ALT seviyesinde fark saptanmamıştır ($P > 0,05$).

Araştırmamıza göre tedavi değişikliği sonrası 48 aylık takipte AST seviyelerinde önemli ölçüde azalma vardır ($P < 0,05$). Tedavi değişikliği sonrası TAF ve ETV tedavisi alan hastalarda, TDF alanlara göre AST seviyesinde belirgin bir azalma izlenmektedir ($P < 0,05$). Bu azalma 6. ve 12. ayda belirgindir. TDF'den TAF'a geçenlerde ise tedavinin 12, 24 ve 48. aylarında AST seviyelerinde belirgin bir azalma izlenmektedir ($P < 0,05$). TDF'den ETV'ye geçenlerde de AST seviyesinde 12 ve 24. ayda belirgin fark yokken, 48. ayda belirgin bir azalma izlenmektedir ($P < 0,05$). Bu bulgular, TDF'den TAF'a geçiş yapan hastalarda AST seviyelerinde sürekli bir iyileşme olduğunu göstermektedir. TDF'den ETV'ye geçiş yapan hastalarda ise, AST seviyelerinde erken dönemde (12 ve 24. aylar) belirgin bir fark görülmezken, 48. ayda belirgin bir azalma izlenmiştir. Bu sonuçlar, her iki ilaç değişikliğinin de uzun vadede karaciğer sağlığını iyileştirdiğini, ancak TAF'ın etkisinin daha erken dönemlerde görüldüğünü ortaya koymaktadır.

ALT normalizasyonu, tedavi altında viral replikasyonda ve nekroinflamasyonda azalma ile ilişkili ek bir son nokta olarak tanımlanmıştır (Terrault ve ark., 2018). Literatürde 5324 olgu içeren TDF ve TAF ile tedavi edilen olguları karşılaştıran bir meta-analizde, 12 aylık tedavi sonrası viral baskılanma açısından fark olmadığı ($P > 0,05$) ancak ALT normalizasyonunun TAF grubunda daha yüksek olduğu ve tedaviden 12 ay sonra TAF grubunda istenmeyen reaksiyonların insidansının daha az olduğu gözlenmiştir ($P < 0,05$) (L. Chen ve ark., 2024). Bir başka araştırmada, TDF ve TAF ile tedavi edilen olgularda tedavinin 96. haftasında normal ALT li hastaların oranının, TAF alan hastalarda TDF alanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($P < 0,05$) (Agarwal ve ark., 2018). Uzun süreli ETV tedavisi gören KHB enfeksiyonu olan hastalarda, TDF'ye geçiş ile tedaviye devam etmeyi karşılaştıran randomize kontrollü bir araştırmada, ALT nin 12, 24 ve 36. haftalarda TDF grubunda ETV'ye göre yüksek olduğu izlenmiştir (Iida-Ueno ve ark., 2019). KHB tedavisinde TDF ve ETV etkinliğini karşılaştıran bir meta-analizde, ETV'nin ALT düzeylerini daha erken normalize edebileceği öne sürülmüştür (M.-B. Chen ve ark., 2019). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada, TDF tedavisinden TAF veya ETV'ye geçilen toplam 344 hasta dahil edilmiş; ETV tedavisine geçen hastalarda ALT normalizasyonu %57,1'den %55,9'a düşerken, TAF tedavisine geçen hastalarda %43,2'den %48,3'e yükselmiştir ancak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (Akdemir Kalkan ve ark., 2022). Araştırmamızda TAF ve ETV'nin ALT seviyelerini azaltmada TDF'ye göre üstün olabileceğini, TAF ve ETV arasında ise fark olmadığını saptadık. Bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

Araştırmamızda TDF tedavisi alan olgularda GFR seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu artış tedavinin 6, 12, 24 ve 48. aylarında devam etmektedir. TDF tedavisi alan hastalarda kreatinin seviyelerinde belirgin bir azalma izlenmektedir. Azalma tedavinin 6, 12, 24 ve 48. aylarında devam etmektedir. Bu bulgular, TDF tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının (GFR artışı) ve kreatinin seviyelerinin düzeldiğini göstermekte ise de kliniğimizde BFT'si bozuk olan hastalara daha fazla ETV veya TAF kullanır iken, BFT'si oldukça iyi olan hastalara TDF seçmemizden de kaynaklanabilir. TDF'nin böbrek üzerindeki olumsuzlukları, hastanın genel sağlık durumu, yaşı ve diğer ilaç kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.

Araştırma olgularımızda ilk kullandığı ilaç TDF olup, BFT bozukluğu nedeniyle ilaç değişikliği yapılan 21 hastanın biri (%4,8) 50 yaşından küçük, kalan 20'si (%95,2) 50 yaşın üstündeydi. Bu verilere göre TDF kullananlarda böbrek fonksiyon bozukluğunun, daha çok 50 yaşından büyük hastalarda görülebileceği, yaş faktörünün TDF'nin böbrek üzerine olası olumsuz etkilerini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, özellikle 50 yaşından büyük hastaların TDF kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarını izlemek ve gerektiğinde ilaç rejimini ayarlamak önemlidir; çünkü yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında doğal olarak azalma eğilimi vardır. Hastaların ilaç tedavisi seçiminde ve yönetiminde yaş faktörü göz önünde bulundurulmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada TDF'nin, kronik böbrek hastalığı olmayan KHB hastaları için genellikle güvenli olduğu ancak, yaşlılarda böbrek fonksiyon bozukluğu riskini artırdığı bildirilmiştir (Tsai ve ark., 2021). KHB tedavisinde TDF, TAF ve ETV'nin güvenlik ve etkinliğini karşılaştıran tedavi deneyimli hastaların dahil edildiği bir araştırmada, başlangıç ve 48. haftadaki bulgular karşılaştırıldığında, GFR'deki değişiklikler açısından bu üç ilaç arasında bir fark bulunmamıştır (Jeong ve ark., 2022). TDF tedavisinin güvenilirliğini değerlendiren, komorbiditeleri olan yaşlı hastaların da dahil olduğu prospektif çok merkezli bir çalışmada; genç ve yaşlı hastalar arasında nefrotoksisite açısından fark bulunmadığı ve hafif seviyede böbrek bozukluğu olanlarda TDF'nin güvenle kullanabileceği sonucuna varılmıştır (Lee ve ark., 2016). Bizim araştırmamız da tedavi deneyimli olgulardan oluşuyordu, ancak kronik böbrek hastalığı olan olgular da dahil edildi. Bu yüzden yıllar içindeki progresyonu daha net görebilmek adına, randomize kontrollü araştırma yapılması gerekliliği olduğu düşünülmüştür.

Araştırmaya dahil edilen olguların, ilaç değişikliği sonrası 48 aylık takipte APRI skorunda anlamlı azalma saptanmıştır ($P<0,05$). Araştırma olgularımızdan ilaç değişikliği sonrası TDF, TAF ve ETV başlanan olgularda APRI skoru karşılaştırıldığında ise, 48 ay boyunca fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Bu sonuçlar, her üç tedavi seçeneğinin uzun vadede benzer etkinlikte olduğunu düşündürmektedir. Yani, potent olan bu ilaçların herhangi biri ile tedavi edilmesi karaciğerde fibrozis gelişimini geriletmekte ve bu ilaçların fibrozis gelişimi

yönünden birbirlerine üstünlüğü yoktur. TDF'den TAF'a geçenlerde ise, APRI skorunda belirgin bir azalma izlenmektedir; bu azalma 12 ve 24. aylarda belirginken, 48. ayda fark saptanmamıştır. TDF'den ETV'ye geçenlerde APRI skorunda 12 ayda fark yokken, 24 ve 48. aylarda belirgin bir azalma izlenmektedir.

Bu sonuçlara göre, TDF'den TAF'a geçen hastalarda erken dönemde (12 ve 24. aylar) APRI skorunda iyileşme olduğunu, ancak uzun vadede (48. ay) bu iyileşmenin sürdürülemediğini göstermektedir. TDF'den ETV'ye geçen hastalarda ise, APRI skorundaki iyileşmenin daha geç dönemde (24 ve 48. aylar) belirginleştiği gözlenmiştir. Bu durum, farklı antiviral tedavi ajanlarının karaciğer fibrozisi üzerindeki etkilerinin zamanla değişebileceğini ve bu tedavi seçiminde uzun vadeli izlem sonuçlarının dikkate alınması gerektiğini işaret etmektedir.

TDF'den TAF'a ve TDF'den ETV'ye geçilen olgular karşılaştırıldığında ise TAF ve ETV arasında 12. ay APRI skorunda önemli ölçüde bir fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). Bu sonuçlar, her iki ilaç değişikliğinin ilk yıl içinde benzer bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

HBV enfeksiyonuna bağlı tekrarlayan inflamatuvar hasar ve onarım; karaciğer fibrozuna, siroza ve HSK'ye yol açabilir (Rizzo ve ark., 2022). Hepatik fibroz viral enfeksiyon, toksik hasar, otoimmünite, metabolik ve genetik hastalıkların neden olduğu kronik hasara karşı hepatositlerin onarım tepkisidir (Dawood ve ark., 2020; Friedman ve Pinzani, 2022). Karaciğer biyopsisinin KHB'li hastaların tedavisine rehberlik etmede önemli bir rolü vardır. Karaciğer biyopsisi fibrozisi belirlemede altın standart olmasının yanı sıra, invaziv bir yöntem olup hasta açısından bazı riskler taşımaktadır (Castera, 2011). En sık kullanılan yöntemler APRI, AAR (AST/ALT oranı), Hepascore, Fibrosis-4 (FIB-4) skoru, FibroIndex, KING skoru ve FibroQ skorudur. Bu yöntemler daha ucuzdur ve kolaylıkla uygulanabilir (Kaya ve ark., 2023). Mart 2015'te yayınlanan KHB enfeksiyonunun yönetimine ilişkin DSÖ kılavuzu, kaynakların sınırlı olduğu durumlarda karaciğer sirozunu ve önemli fibrozisi tespit etmek için APRI'nin invaziv olmayan bir araç olarak kullanılmasını önermektedir (World Health Organization, 2015). Yapılan araştırmalarla; noninvaziv yöntemlerin doğruluğunun ve uygulanabilirliğinin HBV ve HCV'li hastalar arasında farklılık gösterdiği, HBV'de fibrozisi yeterince öngörme

becerisine ilişkin çelişkili raporlar vardır (Castera, 2012; W. R. Kim ve ark., 2016). KHB'li hastalarda, NA'nın kullanımı ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada TDF, TAF, ETV kullanan olgular arasında APRI skorunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (Yakut ve Aladag, 2023). FIB-4 ve APRI skorları rehberliğinde LAM, ETV ve TDF rejimlerinin KHB tedavisindeki etkinliğini inceleyen bir araştırmada TDF ve ETV, LAM'dan daha etkili bulunmuştur; ayrıca ETV'nin birinci yıldan sonra diğerlerine kıyasla daha etkili olduğu izlenmiştir. APRI skoru üç kolda ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise, sonuçların istatistiksel olarak benzer olduğu bulunmuştur (Okan ve ark., 2023). Bir meta analize göre, ETV'nin histolojik iyileşme açısından tüm antiviraller arasında en iyi olduğu bulunmuştur (Woo ve ark., 2010).

Kılavuzlar KHB tedavisinin ALT seviyeleri, HBV DNA, HBeAg durumu ve karaciğer histolojisine göre yapılmasını önermektedir. $ALT \geq 2$ NÜS olan ve HBeAg pozitif hastaların eşlik eden ölçülen HBV DNA > 20000 IU/mL veya HBeAg negatif ve eşlik eden ölçülen HBV DNA > 2000 IU/mL saptananların tedavi edilmesini önermektedir. HBV DNA düzeyleri yüksek ancak $ALT < 2$ NÜS olan hastalara inflamasyon ve fibrozis açısından invazif olmayan bir değerlendirme yapılmalıdır (Terrault ve ark., 2016). HBV ile enfekte hastalarda karaciğer fibrozunu değerlendirmek için noninvaziv modellerin geliştirilmesine ve NA'nın noninvaziv fibrozis göstergeleri üzerine etkinliğini değerlendiren daha fazla araştırma gerektiğini düşünmekteyiz.

Tedavi değişikliği sonrası ALP ve GGT seviyesinde azalma izlenmektedir. ALP seviyesinde azalma 6, 12 ve 48. ayda belirgindir. GGT seviyesinde azalma 12 ve 48. aylarda belirgindir. Bu, safra yollarıyla ilişkili hasarın azaldığını ve karaciğer fonksiyonlarının düzeldiğini gösterir. Bu sonuçlar, tedavi değişikliğinin karaciğer sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Tedavi değişikliği sonrası trombosit sayısında 24. ayda anlamlı bir artış bulunmuştur. Trombosit sayısında artış, karaciğer fonksiyonlarının iyileştiğini destekler. Genel olarak, bu veriler tedavi değişikliğinin ardından hastaların viral yüklerinde, karaciğer enzimlerinde ve bazı biyokimyasal parametrelerde olumlu bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Bu, yeni antiviral tedavinin etkinliğini ve hastaların karaciğer sağlığının

iyileşmesini yansıtabilir.

Tedavi değişikliği sonrası 12. ayda LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde önemli ölçüde artışlar görülmüştür (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,013$, $p=0,008$). 48. ayda ise, HDL düzeylerinde anlamlı bir artış izlenmiştir. TAF kullanan hastalarda 24. ayda LDL seviyeleri diğer ilaçları kullananlara kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur ($p=0,05$), fakat bu fark 48. ayda devam etmemektedir ($p>0,05$). Bu bulgular TAF tedavisi gören hastalarda LDL düzeylerinde başlangıçta bir yükselme izlendiğini, ancak bunun uzun vadede devam etmediğini gösterse de, olgularımızın lipid parametrelerinde veri kısıtlılığı olması nedeniyle, TAF'ın lipid profili üzerine, hem daha detaylı hem daha çok araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle, farklı hasta gruplarında ve farklı dozlarda benzer etkilerin olup olmadığı araştırılmalıdır.

Tablo 4.19.'da, tedavi değişikliği sonrası 6. ayda TDF, TAF ve ETV kullanan hastaların total kolesterol/HDL oranları incelenmiştir. Total kolesterol/HDL oranı 5'in altında olan hastaların oranları çoğunlukla yüksektir, ancak her üç grupta da küçük bir oranda (TDF'de %9.1, TAF'de %16.7) 5'in üstünde olan hastalar bulunmaktadır. ETV kullanan hastaların 6. ayda bu oran 5'in altındadır. 48. ayda Total kolesterol/HDL oranı 5'ten daha az izlenen olguların oranları çoğunlukla yüksektir; TDF'de (%92), TAF (%79,5) ve ETV'ye (%55,6) göre daha yüksek oranda iyi lipid profiline sahip hasta gözlemlemekteyiz. Sonuç olarak, her üç ilaç grubunda da total kolesterol/HDL oranı 5'ten daha az izlenen olguların oranı yüksektir, ancak TDF kullanan hastalar 48. ayda yüksek oranda iyi lipid profiline sahip hastalar olarak gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalarda HIV ile enfekte hastalarda TDF'den TAF içeren antiretroviral rejimlere geçişten sonra lipid profilinin bozulduğu gösterilmiştir (Hagins ve ark., 2018; Kauppinen ve ark., 2019). Son çalışmalar, TDF'den TAF veya ETV tedavisine geçen KHB hastalarında lipid düzeylerinde artış olduğunu keşfetmiştir (Byun ve ark., 2022; K. Suzuki ve ark., 2022). TAF kullanan KHB hastalarında dislipidemi riskini inceleyen bir meta analizde, TAF'ın 6 aylık kullanımdan sonra diğer NA'lara kıyasla lipid profilini kötüleştirdiği gözlenmiştir (Hwang ve ark., 2023). KHB'li hastalarda NA'ların lipid profili üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta analizde ise TDF'nin lipid

azalmasında etkili olduğu, TAF ve ETV'nin lipidler üzerinde nötr etkisi olduğu gözlenmiştir (K. Tong ve ark., 2024).

Bizim sonuçlarımız da, TDF'nin daha iyi bir lipid profili ile ilişkili olabileceğini, TAF'ın lipid profili üzerine geçici de olsa olumsuz etkilere sahip olabileceğini desteklemektedir. Bu durum, tedavi seçiminde lipid profiline dikkat edilmesi gerektiğini ve gerekirse lipid düzeylerinin izlenmesi gerektiğini düşündürülebilir.

Bu araştırmanın bir takım kısıtlılıkları mevcut idi. Öncelikle araştırmamız retrospektif ve tek merkezliydi. Retrospektif bir araştırma olduğu için, bulgularda etkileri olabilecek bazı parametreler ile ilgili yeterli veriye erişilememiştir. Örneğin lipid parametreleri ve kemik mineral dansitometri ölçümlerinde veri eksikliklerimiz mevcut idi. Tek merkezli araştırma olması, sonuçların genellenebilirliğini göreceli olarak sınırlandırmaktadır. Araştırmaya dahil edilen olgu sayısı kısmen yeterli olsa da, kullanılan antiviral ilaçların dağılımının eşit olmaması istatistiksel karşılaştırmaların gücünü azaltabilir. Tedavi deneyimli olguların incelenmesi, araştırma grubunda bir heterojenite oluşturmuştur. Olguların, eşlik eden böbrek hastalığı gibi komorbiditelerinin dışlanmamasının, renal parametrelerin değerlendirilmesindeki anlamlılığı azalttığını düşünmekteyiz. Antiviral tedavi değişikliğinin etkileri için daha uzun bir izlem süresi gerekebilir veya farklı tedavi rejimleri arasındaki farkları belirlemek için daha spesifik alt grup analizleri yapılabilir.

Sonuç olarak, ilaç değişikliğinin en sık nedeni osteoporoz idi. TBV kullanan hastalarda daha fazla ilaç intoleransı olduğu ve bunun tedavi değişikliğine neden olduğu görüldü. ALT normalizasyonunda TDF'ye kıyasla, TAF ve ETV daha etkin bulundu. TDF'den TAF'a geçen olgularda erken dönemde (12 ve 24. aylar) APRI skorunda iyileşme izlenirken, uzun vadede (48. Ay) sürdürülemediği, TDF'den ETV'ye geçen hastalarda ise bu iyileşmenin daha geç dönemde (24 ve 48. aylar) belirginleştiği gözlenmiştir. TDF tedavisi ile GFR seviyelerinde olumlu bir değişiklik gözlenmiştir ancak, bu bulgu kliniğimizde böbrek fonksiyon testleri bozuk olan hastalara daha fazla ETV veya TAF kullanırken, böbrek fonksiyon testleri oldukça iyi olan hastalara TDF seçmemizden de kaynaklanabilir. Bulgularımız TAF tedavisi gören olgularda LDL düzeylerinde 24. ayda yükselme

izlendiğini, ancak bu yükselmenin uzun vadede devam etmediğini gösterse de, olgularımızın lipid parametrelerinde veri kısıtlılığı olması nedeniyle, TAF'ın lipid profili üzerindeki etkilerini daha iyi değerlendirmek için daha fazla araştırma gerektiğini düşünmekteyiz.

KHB tedavisinde antiviral ilaç değişikliği, çeşitli nedenlerle gerekebilir. Bu nedenler ilacın etkinliği, yan etkiler, ilaç intoleransı, tedavi uyumsuzluğu ve antiviral direnç ile ilişkili olabilir. Tedavi değişikliklerinin klinik sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha ayrıntılı incelemek ve antiviral tedavi takibi esnasında oluşabilecek yan etkiler açısından hastaları dikkatli izlemek gereklidir. Antiviral ilaç değişikliği, hastanın genel sağlık durumu, hepatit B enfeksiyonunun şiddeti ve diğer bireysel faktörlere bağlı olarak yapılmalı, hastanın özellikleri ve ihtiyaçları dahilinde bir tedavi planlaması oluşturulmalıdır.

6. KAYNAKLAR

- Agarwal, K., Brunetto, M., Seto, W. K., Lim, Y.-S., Fung, S., Marcellin, P., Ahn, S. H., Izumi, N., Chuang, W.-L., Bae, H., Sharma, M., Janssen, H. L. A., Pan, C. Q., Çelen, M. K., Furusyo, N., Shalimar, D., Yoon, K. T., Trinh, H., Flaherty, J. F., ... GS-US-320-0108 Investigators. (2018). 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(4), 672–681.
- Aiolfi, R., & Sitia, G. (2015). Chronic hepatitis B: role of anti-platelet therapy in inflammation control. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(3), 264–268.
- Akdemir Kalkan, I., Karasahin, O., Sarigul, F., Altunisik Toplu, S., Aladag, M., Akgul, F., Mete, A. O., Golbol, A., Nazik, S., Kömür, S., Merve Oren, M., Yildiz, Y., Demir, Y., Ayhan, M., Tasova, Y., Bayındır, Y., Dal, T., & Celen, M. K. (2022). Comparison of tenofovir alafenamide and entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B initially treated with tenofovir disoproxil: A retrospective observational survey. *Hepatitis Monthly*, 21(10). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.118721>
- Alacam, S., Karabulut, N., Yolcu, A., Onel, M., Atasoy, A., Kaymakoglu, S., & Agacfidan, A. (2019). Evaluation of drug resistance mutations in patients with chronic hepatitis B. *Folia Microbiologica*, 64(2), 237–243.
- Allen, M. I., Gauthier, J., DesLauriers, M., Bourne, E. J., Carrick, K. M., Baldanti, F., Ross, L. L., Lutz, M. W., & Condreay, L. D. (1999). Two sensitive PCR-based methods for detection of hepatitis B virus variants associated with reduced susceptibility to lamivudine. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(10), 3338–3347.
- Ambang, T., Tan, J.-S., Ong, S., Wong, K.-T., & Goh, K.-J. (2016). Clinicopathological Features of Telbivudine-Associated Myopathy. *PloS One*, 11(9), e0162760.
- Antiviral Agents. (2022). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Ascha, M. S., Hanouneh, I. A., Lopez, R., Tamimi, T. A.-R., Feldstein, A. F., & Zein, N. N. (2010). The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51(6), 1972–1978.
- Bacaksız, F., Gökcan, H., Akdoğan, M., Gökçe, D. T., Arı, D., Gökbulut, V., Ergün, Y., Öztürk, Ö., & Kacar, S. (2021). Role of hepatosteatosis in HBsAg seroconversion in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *International Journal of Clinical Practice*, 75(12), e14899.
- Baltayiannis, G., & Karayiannis, P. (2014). Treatment options beyond IFN α and NUCs for chronic HBV infection: expectations for tomorrow. *Journal of Viral Hepatitis*, 21(11), 753–761.

Bang, K. B., & Kim, H. J. (2014). Management of antiviral drug resistance in chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(33), 11641–11649.

Beck, J., & Nassal, M. (2007). Hepatitis B virus replication. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13(1), 48–64.

Benhamou, Y., Bochet, M., Thibault, V., Calvez, V., Fievet, M. H., Vig, P., Gibbs, C. S., Brosgart, C., Fry, J., Namini, H., Katlama, C., & Poynard, T. (2001). Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *The Lancet*, 358(9283), 718–723.

Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier.

Bertoletti, A., & Ferrari, C. (2016). Adaptive immunity in HBV infection. *Journal of Hepatology*, 64(1 Suppl), S71–S83.

Bertoletti, A., & Kennedy, P. T. (2015). The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(3), 258–263.

Boortalary, T., Shinn, B., Halegoua-DeMarzio, D., & Hann, H.-W. (n.d.). Achieving a Cure: The Next Frontier in Hepatitis B Treatment. In C. M. Sergi (Ed.), *Liver Cancer*. Exon Publications.

Bouchard, M. J., & Schneider, R. J. (2004). The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *Journal of Virology*, 78(23), 12725–12734.

Bozdayi, A. M., Aslan, N., Bozdayi, G., Türkyilmaz, A. R., Sengezer, T., Wend, U., Erkan, O., Aydemir, F., Zakirhodjaev, S., Orucov, S., Bozkaya, H., Gerlich, W., Karayalçın, S., Yurdaydin, C., & Uzunalimoğlu, O. (2004). Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of Virology*, 149(11), 2115–2129.

Brunetto, M. R., Oliveri, F., Colombatto, P., Moriconi, F., Ciccorossi, P., Coco, B., Romagnoli, V., Cherubini, B., Moscato, G., Maina, A. M., Cavallone, D., & Bonino, F. (2010). Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*, 139(2), 483–490.

Buechter, M., Günther, A. M., Manka, P., Gerken, G., & Kahraman, A. (2024). Factors Positively Correlated with Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B. *Journal of Personalized Medicine*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/jpm14040390>

Buster, E. H. C. J., Hansen, B. E., Lau, G. K. K., Piratvisuth, T., Zeuzem, S., Steyerberg, E. W., & Janssen, H. L. A. (2009). Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-

alfa. *Gastroenterology*, 137(6), 2002–2009.

Byrne, R., Carey, I., & Agarwal, K. (2018). Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 11, 1756284818786108.

Byun, K. S., Choi, J., Kim, J.-H., Lee, Y. S., Lee, H. C., Kim, Y. J., Yoo, B. C., Kwon, S. Y., Gwak, G.-Y., & Lim, Y.-S. (2022). Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 20(2), 427–437.e5.

Castera, L. (2011). Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(2), 291–303.

Castera, L. (2012). Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*, 142(6), 1293–1302.e4.

Castéra, L., Bernard, P.-H., Le Bail, B., Foucher, J., Trimoulet, P., Merrouche, W., Couzigou, P., & de Lédinghen, V. (2011). Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(4), 455–465.

Chang M. L., Chou C. T., Lee C. F., & Chang D. M. (1988). [The interrelationships of hepatitis B e antigen antibody and HBsAg-circulating immune complexes in asymptomatic HBsAg carriers]. *Zhonghua Minguo wei sheng wu ji mian yi xue za zhi* = Chinese journal of microbiology and immunology, 21(4), 224–229.

Chan, H. L. Y., Fung, S., Seto, W. K., Chuang, W.-L., Chen, C.-Y., Kim, H. J., Hui, A. J., Janssen, H. L. A., Chowdhury, A., Tsang, T. Y. O., Mehta, R., Gane, E., Flaherty, J. F., Massetto, B., Gaggar, A., Kitrinis, K. M., Lin, L., Subramanian, G. M., McHutchison, J. G., ... GS-US-320-0110 Investigators. (2016). 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. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 1(3), 185–195.

Chan, H. L. Y., Heathcote, E. J., Marcellin, P., Lai, C.-L., Cho, M., Moon, Y. M., Chao, Y.-C., Myers, R. P., Minuk, G. Y., Jeffers, L., Sievert, W., Bzowej, N., Harb, G., Kaiser, R., Qiao, X.-J., Brown, N. A., & 018 Study Group. (2007). Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(11), 745–754.

Chan, H. L. Y., Shaikh, J., Gupta, S., & Hamed, K. (2016). Renal Function in Nucleos(t)ide Analog-Treated Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, 33(5), 862–875.

Chen, C.-H., Lin, C.-L., & Kao, C.-H. (2015). Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*, 94(50), e2276.

Chen, C.-J., Yang, H.-I., Su, J., Jen, C.-L., You, S.-L., Lu, S.-N., Huang, G.-T., Iloeje, U. H., & REVEAL-HBV Study Group. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295(1), 65–73.

Chen, L., Jiang, Q., & Chen, X. (2024). Comparison of the Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Function in Patients with Hepatitis B: A Meta-analysis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38551440>

Chen, M.-B., Wang, H., Zheng, Q.-H., Zheng, X.-W., Fan, J.-N., Ding, Y.-L., & Niu, J.-L. (2019). Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(11), e0224773.

Chen, Y.-C., Jeng, W.-J., Chu, C.-M., & Liaw, Y.-F. (2012). Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 10(3), 297–302.

Chen, Y.-Y., Fang, W.-H., Wang, C.-C., Kao, T.-W., Chang, Y.-W., Yang, H.-F., Wu, C.-J., Sun, Y.-S., & Chen, W.-L. (2019). Crosssectional Assessment of Bone Mass Density in Adults with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Scientific Reports*, 9(1), 5069.

Chevaliez, S., & Pawlotsky, J.-M. (2008). Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 22(6), 1031–1048.

Chon, H. Y., Ahn, S. H., Kim, Y. J., Yoon, J.-H., Lee, J.-H., Sinn, D. H., & Kim, S. U. (2021). Efficacy of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve hepatitis B patients. *Hepatology International*, 15(6), 1328–1336.

Chon, Y. E., Park, S. Y., Kim, S. U., Hong, H. P., Lee, J. S., Lee, H. W., Kim, M. N., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., & Kim, B. K. (2022). Long-term renal safety between patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir vs. entecavir therapy: A multicenter study. *Journal of Viral Hepatitis*, 29(4), 289–296.

Chu, C.-M., Chen, Y.-C., Tai, D.-I., & Liaw, Y.-F. (2010). Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 8(6), 535–540.

Colonna, R. J., Rose, R., Baldick, C. J., Levine, S., Pokornowski, K., Yu, C. F.,

Walsh, A., Fang, J., Hsu, M., Mazzucco, C., Eggers, B., Zhang, S., Plym, M., Kleszczewski, K., & Tenney, D. J. (2006). Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*, 44(6), 1656–1665.

Cornberg, M., Lok, A. S.-F., Terrault, N. A., Zoulim, F., & 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. (2020). Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *Journal of Hepatology*, 72(3), 539–557.

Croagh, C. M. N., & Lubel, J. S. (2014). Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(30), 10395–10404.

Čustović, N., Alić, L., Rašić, I., Saray, A., Mehmedović, A., & Zubčević, N. (2024). Renal function in patients with chronic hepatitis B during antiviral therapy. *Medicinski Glasnik: Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 21(1), 78–84.

Dandri M, P. J. (2012). Dandri M, Petersen J. HBV virology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology A Clinical Textbook* (Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (Ed.)). 3rd ed. Germany: Flying Publisher.

Dawood, R. M., El-Meguid, M. A., Salum, G. M., & El Awady, M. K. (2020). Key Players of Hepatic Fibrosis. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 40(10), 472–489.

de Bruyn, G., & Graviss, E. A. (2001). A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 1, 6.

Delaney, W. E., 4th, Edwards, R., Colledge, D., Shaw, T., Torresi, J., Miller, T. G., Isom, H. C., Bock, C. T., Manns, M. P., Trautwein, C., & Locarnini, S. (2001). Cross-resistance testing of antihepadnaviral compounds using novel recombinant baculoviruses which encode drug-resistant strains of hepatitis B virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(6), 1705–1713.

Dény, P., & Zoulim, F. (2010). Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathologie-Biologie*, 58(4), 245–253.

Dienstag, J. L., Goldin, R. D., Heathcote, E. J., Hann, H. W. L., Woessner, M., Stephenson, S. L., Gardner, S., Gray, D. F., & Schiff, E. R. (2003). Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, 124(1), 105–117.

DrugPatentWatch. (2023). VEMLIDY Drug Profile, 2023: VEMLIDY (tenofovir alafenamide fumarate) drug patents, FDA exclusivity, litigation, drug prices. DrugPatentWatch.com.

Durand, F., & Valla, D. (2005). Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology*, 42 Suppl(1), S100–S107.

Dusheiko, G. (2013). Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33 Suppl 1, 137–150.

Erhardt, A., Blondin, D., Hauck, K., Sagir, A., Kohnle, T., Heintges, T., & Häussinger, D. (2005). Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*, 54(7), 1009–1013.

Erken, R., Zaaijer, H. L., Willemse, S. B., Bakker, E., Takkenberg, B. B., Reesink, H. W., & Kootstra, N. A. (2021). Hepatitis B core related antigen in relation to intrahepatic and circulating viral markers, before and after combination therapy. *Annals of Hepatology*, 26, 100540.

Fontana, R. J. (2009). Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 49(5 Suppl), S185–S195.

Friedman, S. L., & Pinzani, M. (2022). Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology*, 75(2), 473–488.

Fung, J., Seto, W.-K., Lai, C.-L., & Yuen, M.-F. (2014). Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(3), 428–434.

Fung, S. K., & Fontana, R. J. (2006). Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*, 10(2), 275–302, viii.

Ganem, D., & Prince, A. M. (2004). Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England Journal of Medicine*, 350(11), 1118–1129.

Ganesan, M., Eikenberry, A., Poluektova, L. Y., Kharbanda, K. K., & Osna, N. A. (2020). Role of alcohol in pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 26(9), 883–903.

GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 796–829.

Gohar, M., Rehman, I. U., Ullah, A., Khan, M. A., Yasmin, H., Ahmad, J., Butt, S., & Ahmad, A. (2023). Phylogenetic Analysis and Emerging Drug Resistance against Different Nucleoside Analogues in Hepatitis B Virus Positive Patients. *Microorganisms*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112622>

Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2001). Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual Review of Immunology*, 19, 65–91.

Gupta, S. K. (2008). Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care and STDs*, 22(2), 99–103.

Hagins, D., Orkin, C., Daar, E. S., Mills, A., Brinson, C., DeJesus, E., Post, F. A., Morales-Ramirez, J., Thompson, M., Osileyemi, O., Rashbaum, B., Stellbrink, H.-J., Martorell, C., Liu, H., Liu, Y.-P., Porter, D., Collins, S. E., SenGupta, D., & Das, M. (2018). Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Medicine*, 19(10), 724–733.

Herrscher, C., Roingeard, P., & Blanchard, E. (2020). Hepatitis B Virus Entry into Cells. *Cells*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/cells9061486>

Hou, J., Liu, Z., & Gu, F. (2005). Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences*, 2(1), 50–57.

Hou, J., Ning, Q., Duan, Z., Chen, Y., Xie, Q., Zhang, L., Wu, S., Tang, H., Li, J., Lin, F., Yang, Y., Gong, G., Luo, Y., Xie, S., Wang, H., Mateo, R., Yazdi, T., Abramov, F., Yee, L. J., ... Jia, J. (2024). Five-year Treatment with Tenofovir Alafenamide Achieves High Rates of Viral Suppression, Alanine Aminotransferase Normalization, and Favorable Bone and Renal Safety in Chinese Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 12(5), 469–480.

Hu, J., & Liu, K. (2017). Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/v9030056>

Hwang, E. G., Jung, E.-A., Yoo, J.-J., Kim, S. G., & Kim, Y. S. (2023). Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*, 17(4), 860–869.

Iida-Ueno, A., Enomoto, M., Kozuka, R., Tamori, A., & Kawada, N. (2019). Switching to tenofovir disoproxil fumarate vs continuing treatment in patients with chronic hepatitis B who maintain long-term virological response to entecavir therapy: A randomized trial. *Journal of Medical Virology*, 91(7), 1295–1300.

Invernizzi, F., Viganò, M., Grossi, G., & Lampertico, P. (2016). The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36 Suppl 1, 100–104.

Jeng, W.-J., Chen, Y.-C., Chien, R.-N., Sheen, I.-S., & Liaw, Y.-F. (2018). Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 68(2), 425–434.

Jeong, S., Shin, H. P., & Kim, H. I. (2022). Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. *Intervirology*, 65(2),

94–103.

Jiao, H.-B., Wang, W., Guo, M.-N., Su, Y.-L., Pang, D.-Q., Wang, B.-L., Shi, J., & Wu, J.-H. (2022). Evaluation of high-risk factors and the diagnostic value of alpha-fetoprotein in the stratification of primary liver cancer. *World Journal of Clinical Cases*, 10(26), 9264–9275.

Jones, S. A., & Hu, J. (2013). Protein-primed terminal transferase activity of hepatitis B virus polymerase. *Journal of Virology*, 87(5), 2563–2576.

Kaewdech, A., & Sripongpun, P. (2021). Challenges in the discontinuation of chronic hepatitis B antiviral agents. *World Journal of Hepatology*, 13(9), 1042–1057.

Kao, J.-H. (2008). Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2(4), 553–562.

Kao, J.-H. (2021). *Hepatitis B Virus and Liver Disease*. Springer Nature.

Kauppinen, K. J., Kivelä, P., & Sutinen, J. (2019). Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting. *AIDS Patient Care and STDs*, 33(12), 500–506.

Kaya, A., Barutcu, S., & Gulsen, M. T. (2023). Evaluation of fibrosis with noninvasive biochemical tests in chronic viral hepatitis B. *Hepatology Forum*, 4(1), 25–29.

Kim, G.-A., Lee, H. C., Kim, M.-J., Ha, Y., Park, E. J., An, J., Lee, D., Shim, J. H., Kim, K. M., & Lim, Y.-S. (2015). Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *Journal of Hepatology*, 62(5), 1092–1099.

Kim, G.-A., Lim, Y.-S., An, J., Lee, D., Shim, J. H., Kim, K. M., Lee, H. C., Chung, Y.-H., Lee, Y. S., & Suh, D. J. (2014). HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut*, 63(8), 1325–1332.

Kim, H. S., Kim, H. J., Shin, W. G., Kim, K. H., Lee, J. H., Kim, H. Y., & Jang, M. K. (2009). Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 136(2), 505–512.

Kim, W. R., Berg, T., Asselah, T., Flisiak, R., Fung, S., Gordon, S. C., Janssen, H. L. A., Lampertico, P., Lau, D., Bornstein, J. D., Schall, R. E. A., Dinh, P., Yee, L. J., Martins, E. B., Lim, S. G., Loomba, R., Petersen, J., Buti, M., & Marcellin, P. (2016). Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology*, 64(4), 773–780.

Krajden, M., McNabb, G., & Petric, M. (2005). The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale / AMMI Canada*, 16(2), 65–72.

Kramvis, A. (2014). Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*, 57(3-4), 141–150.

Kumar, M., Sarin, S. K., Hissar, S., Pande, C., Sakhuja, P., Sharma, B. C., Chauhan, R., & Bose, S. (2008). Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*, 134(5), 1376–1384.

Lampertico, P., Berg, T., Buti, M., Pathil, A., Petersen, J., Ryder, S. D., Zoulim, F., Botros, I., Flaherty, J. F., Jump, B., Op den Brouw, M. L., van Troostenburg, A., Ramroth, H., & ReCoRd (Retrospective, Cohort, Renal, Viread) Investigators' Group. (2020). Treatment with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir in chronic hepatitis B virus-infected patients with renal impairment: results from a 7-year, multicentre retrospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52(3), 500–512.

Lampertico, P., Buti, M., Fung, S., Ahn, S. H., Chuang, W.-L., Tak, W. Y., Ramji, A., Chen, C.-Y., Tam, E., Bae, H., Ma, X., Flaherty, J. F., Gaggar, A., Lau, A., Liu, Y., Wu, G., Suri, V., Tan, S. K., Subramanian, G. M., ... Chan, H. L. Y. (2020). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 441–453.

Lang, T., Lo, C., Skinner, N., Locarnini, S., Visvanathan, K., & Mansell, A. (2011). The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the toll-like receptor signaling pathway. *Journal of Hepatology*, 55(4), 762–769.

Lan, M.-Y., Lin, H.-C., Hu, T.-H., Chen, S.-F., Chen, C.-H., Chang, Y.-Y., Chiu, K.-W., Lin, T.-K., & Chen, S.-S. (2023). Telbivudine-Induced Myopathy: Clinical Features, Histopathological Characteristics, and Risk Factors. *Journal of Clinical Neurology*, 19(1), 52–59.

Lavanchy, D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*, 11(2), 97–107.

Leblebicioglu, H., Eroglu, C., & Members of the Hepatitis Study Group. (2004). Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10(6), 537–541.

Lee, D., Yun, B. C., Seo, K. I., Han, B. H., Lee, S. U., Park, E. T., Lee, J. W., &

Jeong, J. (2019). Risk factors associated with hypophosphatemia in chronic Hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Medicine*, 98(50), e18351.

Lee, S.-W., Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, Lee, T.-Y., Yang, S.-S., Yeh, H.-Z., & Chang, C.-S. (2016). 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*, 5(2), 2010–2014.

Levrero, M., Testoni, B., & Zoulim, F. (2016). HBV cure: why, how, when? *Current Opinion in Virology*, 18, 135–143.

Liang, T. J. (2009). Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, 49(5 Suppl), S13–S21.

Liaw, Y.-F., Gane, E., Leung, N., Zeuzem, S., Wang, Y., Lai, C. L., Heathcote, E. J., Manns, M., Bzowej, N., Niu, J., Han, S.-H., Hwang, S. G., Cakaloglu, Y., Tong, M. J., Papatheodoridis, G., Chen, Y., Brown, N. A., Albanis, E., Galil, K., ... GLOBE Study Group. (2009). 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 136(2), 486–495.

Liaw, Y.-F., Kao, J.-H., Piratvisuth, T., Chan, H. L. Y., Chien, R.-N., Liu, C.-J., Gane, E., Locarnini, S., Lim, S.-G., Han, K.-H., Amarapurkar, D., Cooksley, G., Jafri, W., Mohamed, R., Hou, J.-L., Chuang, W.-L., Lesmana, L. A., Sollano, J. D., Suh, D.-J., & Omata, M. (2012). Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International*, 6(3), 531–561.

Liaw, Y.-F., & Zoulim, F. (2015). *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. Springer.

Liu, H., Xi, J., & Hu, J. (2021). Regulation of Hepatitis B Virus Replication by Cyclin Docking Motifs in Core Protein. *Journal of Virology*, 95(12). <https://doi.org/10.1128/JVI.00230-21>

Liu, J., Yang, H.-I., Lee, M.-H., Jen, C.-L., Batrla-Utermann, R., Lu, S.-N., Wang, L.-Y., You, S.-L., & Chen, C.-J. (2016). Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology*, 64(2), 381–389.

Liu, J., Yang, H.-I., Lee, M.-H., Lu, S.-N., Jen, C.-L., Wang, L.-Y., You, S.-L., Iloeje, U. H., Chen, C.-J., & REVEAL-HBV Study Group. (2010). Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*, 139(2), 474–482.

Liu, Y., Corsa, A. C., Buti, M., Cathcart, A. L., Flaherty, J. F., Miller, M. D., Kitrinou, K. M., Marcellin, P., & Gane, E. J. (2017). No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic

hepatitis B after 8 years of treatment. *Journal of Viral Hepatitis*, 24(1), 68–74.

Liu, Z., Zhao, Z., Ma, X., Liu, S., & Xin, Y. (2023). Renal and bone side effects of long-term use of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide fumarate in patients with Hepatitis B: a network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 384.

Li, Y., Si, L., Zhai, Y., Hu, Y., Hu, Z., Bei, J.-X., Xie, B., Ren, Q., Cao, P., Yang, F., Song, Q., Bao, Z., Zhang, H., Han, Y., Wang, Z., Chen, X., Xia, X., Yan, H., Wang, R., ... Zhou, G. (2016). Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese. *Nature Communications*, 7, 11664.

Locarnini, S., Hatzakis, A., Heathcote, J., Keeffe, E. B., Liang, T. J., Mutimer, D., Pawlotsky, J.-M., & Zoulim, F. (2004). Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Therapy*, 9(5), 679–693.

Lok, A. S. F., & McMahon, B. J. (2009). Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 50(3), 661–662.

Lok, A. S., Lai, C. L., Wu, P. C., Leung, E. K., & Lam, T. S. (1987). Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 92(6), 1839–1843.

Lok, A. S., Zoulim, F., Dusheiko, G., Chan, H. L. Y., Buti, M., Ghany, M. G., Gaggar, A., Yang, J. C., Wu, G., Flaherty, J. F., Subramanian, G. M., Locarnini, S., & Marcellin, P. (2020). Durability of Hepatitis B Surface Antigen Loss With Nucleotide Analogue and Peginterferon Therapy in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology Communications*, 4(1), 8–20.

Magnius, L. O., & Norder, H. (1995). Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*, 38(1-2), 24–34.

Mak, L.-Y., Hoang, J., Jun, D. W., Chen, C.-H., Peng, C.-Y., Yeh, M.-L., Kim, S. E., Huang, D. Q., Jeong, J. Y., Yoon, E., Oh, H., Tsai, P.-C., Huang, C.-F., Ahn, S. B., Trinh, H., Xie, Q., Wong, G. L. H., Enomoto, M., Shim, J.-J., ... Nguyen, M. H. (2022). Longitudinal renal changes in chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus TDF: a REAL-B study. *Hepatology International*, 16(1), 48–58.

Mak, L.-Y., Seto, W.-K., Lai, C.-L., & Yuen, M.-F. (2016). DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(3), 383–392.

Marcellin, P., Lau, G. K. K., Bonino, F., Farci, P., Hadziyannis, S., Jin, R., Lu, Z.-M., Piratvisuth, T., Germanidis, G., Yurdaydin, C., Diago, M., Gurel, S., Lai, M.-Y., Button, P., Pluck, N., & Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. (2004). Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.

The New England Journal of Medicine, 351(12), 1206–1217.

Martinez, M. G., Villeret, F., Testoni, B., & Zoulim, F. (2020). Can we cure hepatitis B virus with novel direct-acting antivirals? *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40 Suppl 1, 27–34.

Martinot-Peignoux, M., Marcellin, P., & Asselah, T. (2013). [Hepatitis B: clinical application of HBsAg quantification]. *Annales de biologie clinique*, 71, 19–26.

Mason, W. S., Gill, U. S., Litwin, S., Zhou, Y., Peri, S., Pop, O., Hong, M. L. W., Naik, S., Quaglia, A., Bertoletti, A., & Kennedy, P. T. F. (2016). HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*, 151(5), 986–998.e4.

Ma, X., Liu, S., Wang, M., Wang, Y., Du, S., Xin, Y., & Xuan, S. (2021). Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which is the Most Effective Drug for Chronic Hepatitis B? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 9(3), 335–344.

McMahon, B. J. (2009). The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 49(5 Suppl), S45–S55.

Medland, N. A., Chow, E. P., Walker, R. G., Chen, M., Read, T. R., & Fairley, C. K. (2018). Incidence of renal Fanconi syndrome in patients taking antiretroviral therapy including tenofovir disoproxil fumarate. *International Journal of STD & AIDS*, 29(3), 227–236.

Menéndez-Arias, L., Álvarez, M., & Pacheco, B. (2014). Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance. *Current Opinion in Virology*, 8, 1–9.

Minor, M. M., Hollinger, F. B., McNees, A. L., Jung, S. Y., Jain, A., Hyser, J. M., Bissig, K.-D., & Slagle, B. L. (2020). Hepatitis B Virus HBx Protein Mediates the Degradation of Host Restriction Factors through the Cullin 4 DDB1 E3 Ubiquitin Ligase Complex. *Cells*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/cells9040834>

Murakami, E., Wang, T., Park, Y., Hao, J., Lepist, E.-I., Babusis, D., & Ray, A. S. (2015). Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(6), 3563–3569.

Nam, H., Han, J. W., Lee, S. K., Yang, H., Lee, H. L., Sung, P. S., Song, M. J., Kwon, J. H., Jang, J. W., Chang, U.-I., Kim, C. W., Nam, S. W., Bae, S. H., Choi, J. Y., Yoon, S. K., Yang, J. M., & Kim, H. Y. (2024). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patient with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1111/jgh.16593>

Nassal, M. (2008). Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Research*, 134(1-2), 235–249.

Nassal, M. (2015). HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*, 64(12), 1972–1984.

Nelson, N. P., Easterbrook, P. J., & McMahon, B. J. (2016). Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clinics in Liver Disease*, 20(4), 607–628.

Ni, Y.-H., Chang, M.-H., Wang, K.-J., Hsu, H.-Y., Chen, H.-L., Kao, J.-H., Yeh, S.-H., Jeng, Y.-M., Tsai, K.-S., & Chen, D.-S. (2004). Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127(6), 1733–1738.

Ogawa, E., Nakamuta, M., Koyanagi, T., Ooho, A., Furusyo, N., Kajiwar, E., Dohmen, K., Kawano, A., Satoh, T., Takahashi, K., Azuma, K., Yamashita, N., Yamashita, N., Sugimoto, R., Amagase, H., Kuniyoshi, M., Ichiki, Y., Morita, C., Kato, M., ... Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. (2022). Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(4), 713–722.

Okan, H. D., Karabay, O., Guclu, E., Inci, M. B., & Ogutlu, A. (2023). Comparison of patients using lamivudine, entecavir, and tenofovir according to liver fibrosis markers fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index scores. *Indian Journal of Pharmacology*, 55(1), 14–20.

Orkin, C., Molina, J.-M., Negredo, E., Arribas, J. R., Gathe, J., Eron, J. J., Van Landuyt, E., Lathouwers, E., Hufkens, V., Petrovic, R., Vanveggel, S., Opsomer, M., & EMERALD study group. (2018). Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. HIV*, 5(1), e23–e34.

Osuala, E. C., Naidoo, A., Dooley, K. E., Naidoo, K., & Perumal, R. (2023). Broadening access to tenofovir alafenamide for the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 16(10), 939–957.

Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., & Wiersma, S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212–2219.

Özkan, H. (2018). Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 8(1), 73–74.

Papatheodoridis, G. V., Mimidis, K., Manolakopoulos, S., Gatselis, N., Goulis, J.,

Kapatais, A., Manesis, E., Vasiliadis, T., Triantos, C., Samonakis, D., Sevastianos, V., Karatapanis, S., Elefsiniotis, I., Deutsch, M., Mylopoulou, T., Papatheodoridi, M., Kranidioti, H., Agorastou, P., Karaoulani, T., ... Dalekos, G. N. (2022). HERACLIS-TAF: a multi-centre prospective cohort study on 2-year safety and efficacy of tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B with renal and/or bone disorders or risks. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(4), 702–712.

Perrillo, R. (2009). Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 49(5 Suppl), S103–S111.

Perrillo, R. P. (2006). Therapy of hepatitis B -- viral suppression or eradication? *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), S182–S193.

Pourkarim, M. R., Amini-Bavil-Olyaei, S., Kurbanov, F., Van Ranst, M., & Tacke, F. (2014). Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(23), 7152–7168.

Pyrsoopoulos, N. T. (2023). Acute-on-Chronic Liver Failure, An Issue of Clinics in Liver Disease, E-Book: Acute-on-Chronic Liver Failure, An Issue of Clinics in Liver Disease, E-Book. Elsevier Health Sciences.

Raimondo, G., Pollicino, T., Cacciola, I., & Squadrito, G. (2007). Occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 46(1), 160–170.

Rajoriya, N., Combet, C., Zoulim, F., & Janssen, H. L. A. (2017). How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *Journal of Hepatology*, 67(6), 1281–1297.

Rao, M., Dadey, L., Glowa, T., & Veldkamp, P. (2021). Fanconi Syndrome Leading to Hypophosphatemic Osteomalacia Related to Tenofovir Use. *Infectious Disease Reports*, 13(2), 448–453.

Ripoche, J. (2011). Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35(5), 353–357.

Rizzo, G. E. M., Cabibbo, G., & Craxì, A. (2022). Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/v14050986>

Robbins, B. L., Srinivas, R. V., Kim, C., Bischofberger, N., & Fridland, A. (1998). Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropylloxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(3), 612–617.

Rodríguez-Nóvoa, S., García-Samaniego, J., Prieto, M., Calleja, J. L., Pascasio, J.

M., Delgado Blanco, M., Crespo, J., Buti, M., Bonet Vidal, M. L., Arenas Ruiz Tapiador, J., Fernández-Rodríguez, C., Solá, R., Fraga, E., González Diéguez, L., Núñez, O., Praga, M., Del Pino-Montes, J., Romero-Gómez, M., Morillas, R., ... MENTE Study Group. (2016). Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(9), 779–789.

Saeedi, R., Mojebi-Mogharar, A., Sandhu, S. K., Dubland, J. A., Ford, J.-A., Yousefi, M., Pudek, M., Holmes, D. T., Erb, S. R., Peter Kwan, W., Kendler, D. L., & Yoshida, E. M. (2017). Lamivudine, Entecavir, or Tenofovir Treatment of Hepatitis B Infection: Effects on Calcium, Phosphate, FGF23 and Indicators of Bone Metabolism. *Annals of Hepatology*, 16(2), 207–214.

Saeki, C., Saito, M., & Tsubota, A. (2024). Association of chronic liver disease with bone diseases and muscle weakness. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s00774-023-01488-x>

Sarin, S. K., Kumar, M., Lau, G. K., Abbas, Z., Chan, H. L. Y., Chen, C. J., Chen, D. S., Chen, H. L., Chen, P. J., Chien, R. N., Dokmeci, A. K., Gane, E., Hou, J. L., Jafri, W., Jia, J., Kim, J. H., Lai, C. L., Lee, H. C., Lim, S. G., ... Kao, J. H. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International*, 10(1), 1–98.

Sayan, M., Akhan, S. C., & Senturk, O. (2011). Frequency and mutation patterns of resistance in patients with chronic hepatitis B infection treated with nucleos(t)ide analogs in add-on and switch strategies. *Hepatitis Monthly*, 11(10), 835–842.

Schiefke, I., Fach, A., Wiedmann, M., Aretin, A.-V., Schenker, E., Borte, G., Wiese, M., & Moessner, J. (2005). Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(12), 1843–1847.

Sefa Sayar, M., Bulut, D., & Acar, A. (2023). Evaluation of hepatosteatosi s in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Arab Journal of Gastroenterology: The Official Publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*, 24(1), 11–15.

Shivakumar, Y. M., Burra, E., Shahid, K., Tamene, Y., Mody, S. P., Sadiq, K. O., & Penumetcha, S. S. (2023). Tenofovir-Induced Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients: A Systematic Review. *Cureus*, 15(9), e45787.

Shi, Z., Zheng, H., Han, M., Hu, J., Hu, Y., Li, X., Zhu, W., He, X., Deng, H., Long, Q., & Huang, A. (2023). Durability of Hepatitis B surface antigen seroclearance in patients experienced nucleoside analogs or interferon monotherapy: A real-world data from Electronic Health Record. *Genes & Diseases*, 10(3), 1019–1028.

Shukla, N. B., & Poles, M. A. (2004). Hepatitis B virus infection: co-infection with

hepatitis C virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus. *Clinics in Liver Disease*, 8(2), 445–460, viii.

Sleijfer, S., Bannink, M., Van Gool, A. R., Kruit, W. H. J., & Stoter, G. (2005). Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharmacy World & Science: PWS*, 27(6), 423–431.

Smith, C. B., Hurdle, A. C., Kemp, L. O., Sands, C., & Twilla, J. D. (2013). Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *Journal of Hospital Medicine: An Official Publication of the Society of Hospital Medicine*, 8(10), 569–573.

Song, J. E., & Kim, D. Y. (2016). Diagnosis of hepatitis B. *Annals of Translational Medicine*, 4(18), 338.

Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S Sulkowski, M., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., Nelson, M., & APRICOT Clinical Investigators. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317–1325.

Summers, J., & Mason, W. S. (2004). Residual integrated viral DNA after hepadnavirus clearance by nucleoside analog therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(2), 638–640.

Sunbul, M., & Leblebicioglu, H. (2005). Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(13), 1976–1980.

Sureau, C., & Salisse, J. (2013). A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology*, 57(3), 985–994.

Suzuki, K., Suda, G., Yamamoto, Y., Abiko, S., Kinoshita, K., Miyamoto, S., Sugiura, R., Kimura, M., Maehara, O., Yamada, R., Kitagataya, T., Shigesawa, T., Ohara, M., Kawagishi, N., Nakai, M., Sho, T., Natsuizaka, M., Morikawa, K., Ogawa, K., & Sakamoto, N. (2022). Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PloS One*, 17(1), e0261760.

Suzuki, Y., Suzuki, F., Kawamura, Y., Yatsuji, H., Sezaki, H., Hosaka, T., Akuta, N., Kobayashi, M., Saitoh, S., Arase, Y., Ikeda, K., Kobayashi, M., Miyakawa, Y., & Kumada, H. (2009). Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(3), 429–435.

Tang, H. (2019). *Hepatitis B Virus Infection: Molecular Virology to Antiviral Drugs*. Springer Nature.

Tawada, A., Kanda, T., Imazeki, F., & Yokosuka, O. (2016). Prevention of

hepatitis B virus-associated liver diseases by antiviral therapy. *Hepatology International*, 10(4), 574–593.

Telbivudine. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Tenney, D. J., Rose, R. E., Baldick, C. J., Pokornowski, K. A., Eggers, B. J., Fang, J., Wichroski, M. J., Xu, D., Yang, J., Wilber, R. B., & Colonno, R. J. (2009). Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 49(5), 1503–1514.

Tenofovir. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

ter Borg, M. J., & Janssen, H. L. A. (2005). Pegylated interferon-alpha2b and lamivudine in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [Review of Pegylated interferon-alpha2b and lamivudine in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B]. *Annals of Internal Medicine*, 143(5), 391; author reply 391–392.

Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K.-M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Murad, M. H., & American Association for the Study of Liver Diseases. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63(1), 261–283.

Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K.-M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560–1599.

Tong, K., Chen, M., Wang, D., Dai, H., Peng, J., Zhang, J., Zhou, J., Chang, Y., & Huang, W. (2024). Effects of first-line nucleot(s)ide analogues on lipid profiles in patients with chronic hepatitis B: a network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3), 335–354.

Tong, S., & Revill, P. (2016). Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of Hepatology*, 64(1 Suppl), S4–S16.

Tosun, S., Balık, İ., Tabak, F., Saltoğlu, N., Örmeci, N., Şencan, İ., Oztoprak, N., Gürbüz, Y., & Olut, A. (2019). Evaluation of risk factors associated with HBsAg and anti-HCV seropositivity: Results of a nationwide population based epidemiological survey study in turkey. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*. <https://doi.org/10.4274/MJIMA.2018.34>

Tsai, H.-J., Chuang, Y.-W., Yang, S.-S., Chang, Y.-Z., Chang, H.-R., & Lee, T.-Y. (2021). Evaluating the renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B patients without chronic kidney disease. *Journal of Viral Hepatitis*, 28(11), 1579–1586.

Tsochatzis, E. A., Gurusamy, K. S., Ntaoula, S., Cholongitas, E., Davidson, B. R., & Burroughs, A. K. (2011). Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology*, 54(4), 650–659.

Tunçbilek, S., Köse, S., Elaldi, A., & Akman, S. (2008). Lamivudine resistance in untreated chronic hepatitis B patients in Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 19(2), 99–103.

Ural, O., & Findik, D. (2001). The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *The Journal of Infection*, 43(3), 187–190.

Viganò, M., Brocchieri, A., Spinetti, A., Zaltron, S., Mangia, G., Facchetti, F., Fugazza, A., Castelli, F., Colombo, M., & Lampertico, P. (2014). Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 61(4), 600–603.

Wai, C.-T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S.-F. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.

Wai, C. T., & Lok, A. S. F. (2002). Treatment of hepatitis B. *Journal of Gastroenterology*, 37(10), 771–778.

Wang, C.-C., Cheng, P.-N., & Kao, J.-H. (2020). Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(2), 216–230.

Wang, J., Du, L., & Tang, H. (2021). Suppression of Interferon- α Treatment Response by Host Negative Factors in Hepatitis B Virus Infection. *Frontiers of Medicine*, 8, 784172.

Wong, D. K., Cheung, A. M., O'Rourke, K., Naylor, C. D., Detsky, A. S., & Heathcote, J. (1993). Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 119(4), 312–323.

Woo, G., Tomlinson, G., Nishikawa, Y., Kowgier, M., Sherman, M., Wong, D. K. H., Pham, B., Ungar, W. J., Einarson, T. R., Heathcote, E. J., & Krahn, M. (2010). Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*, 139(4), 1218–1229.

World Health Organization. (2015). Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15. World Health Organization.

Wu, J.-F., & Chang, M.-H. (2015). Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *Journal of Biomedical Science*, 22, 92.

Xiao, G., Yang, J., & Yan, L. (2015). Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*, 61(1), 292–302.

Xie, J., Lin, X., Fan, X., Wang, X., Pan, D., Li, J., Hao, Y., Jie, Y., Zhang, L., & Gu, J. (2024). Global Burden and Trends of Primary Liver Cancer Attributable to Comorbid Type 2 Diabetes Mellitus Among People Living with Hepatitis B: An Observational Trend Study from 1990 to 2019. *Journal of Epidemiology and Global Health*. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00237-1>

Xi, J., Liu, H., & Hu, J. (2022). Regulation of Hepatitis B Virus Virion Release and Envelopment Timing by Nucleocapsid and Envelope Interactions. *Journal of Virology*, 96(1), e0130521.

Yakut, A., & Aladag, M. (2023). The relationship between the use of nucleos(t)ide analogs and metabolic parameters in patients with chronic hepatitis B. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(19), 9315–9323.

Yapali, S., & Lok, A. S. (2014). Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects [Review of Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects]. *Gastroenterology*, 146(1), 15–19.

Yeh, M.-L., Huang, J.-F., Dai, C.-Y., Yu, M.-L., & Chuang, W.-L. (2019). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon for the treatment of hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(10), 779–785.

Yim, H. J. (2008). [Management of antiviral-resistant chronic hepatitis B virus infection]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 51(6), 346–359.

Ying, Y., Hu, Y.-K., Jin, J.-L., Zhang, J.-M., Zhang, W.-H., & Huang, Y.-X. (2018). Case report: lactic acidosis and rhabdomyolysis during telbivudine and tenofovir treatment for chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterology*, 18(1), 45.

Yip, T. C.-F., Lai, J. C.-T., Yam, T.-F., Tse, Y.-K., Hui, V. W.-K., Lai, M. S.-M., Chan, H. L.-Y., Wong, V. W.-S., & Wong, G. L.-H. (2024). Long-term use of tenofovir disoproxil fumarate increases fracture risk in elderly patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 80(4), 553–563.

Yip, T. C.-F., Wong, G. L.-H., Wong, V. W.-S., Tse, Y.-K., Lui, G. C.-Y., Lam, K. L.-Y., & Chan, H. L.-Y. (2017). Durability of hepatitis B surface antigen

seroclearance in untreated and nucleos(t)ide analogue-treated patients. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.018>

You, H., Wang, F., Li, T., Xu, X., Sun, Y., Nan, Y., Wang, G., Hou, J., Duan, Z., Wei, L., Jia, J., Zhuang, H., & Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. (2023). Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 11(6), 1425–1442.

Yuen, M. F., & Lai, C. L. (2001). Treatment of chronic hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 1(4), 232–241.

Yuen, M. F., Sablon, E., Hui, C. K., Yuan, H. J., Decraemer, H., & Lai, C. L. (2001). Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 34(4 Pt 1), 785–791.

Zarębska-Michaluk, D., Flisiak, R., & Flisiak-Jackiewicz, M. (2020). Management of hepatitis B and hepatitis C coinfection: an expert review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 18(10), 1033–1044.

Zarrin, A., & Akhondi, H. (2023). Viral Hepatitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Zhang, Z., Protzer, U., Hu, Z., Jacob, J., & Liang, T. J. (2004). Inhibition of cellular proteasome activities enhances hepadnavirus replication in an HBX-dependent manner. *Journal of Virology*, 78(9), 4566–4572.

Zheng, P., Dou, Y., & Wang, Q. (2023). Immune response and treatment targets of chronic hepatitis B virus infection: innate and adaptive immunity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1206720.

Zhou, K., Contag, C., Whitaker, E., & Terrault, N. (2019). Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 4(3), 227–238.

Zimmermann, A. E., Pizzoferrato, T., Bedford, J., Morris, A., Hoffman, R., & Braden, G. (2006). Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(2), 283–290.

Zou, S., Cheng, Z., Song, S., Zhu, D., & Zhu, X. (2019). Telbivudine-Induced Myopathy Incidentally Detected by FDG PET/CT Imaging in a Patient With History of Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 44(2), 171–172.

Zou, X. J., Jiang, X. Q., & Tian, D. Y. (2011). Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *Journal of Viral Hepatitis*, 18(12), 892–896.