



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AZİZE YILDIZ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN

2025



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AZİZE YILDIZ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN

2025

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN danışmanlığında Dr. Azize YILDIZ tarafından yapılan "Kliniğimizde Kronik Hepatit B Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Takip ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavının ardından, jüri üyelerimizce yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışma, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıda yer alan imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu beyan ederim.
.../.../...

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, hoşgörü ve sabrıyla her zaman desteğini hissettiren ve her zorlu zamanda yanımda olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yol gösterici olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan ULU'ya, Prof. Dr. Ramazan İlyas ÖNER'e, Prof. Dr. Serdar OLT'a, Doç.Dr. Ayşe Şahin TUTAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Aşkı VURAL'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık ekibimize,

Bilgilerinden istifade ettiğim, eğitimime büyük katkısı olan değerli uzmanlarımıza,

Rotasyonlarım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en çok emeği olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim annem ve babama, hep yanımda olduklarını bildiğim çok sevdiğim kardeşlerime,

Tezimin her aşamasında bana destek veren, her daim yanımda olan eşim Abdulmecit YILDIZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Giriş	1
1.2.Amaç	3
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Epidemiyoloji	4
2.2.Bulaş Yolları ve Hepatit B Virüsünden Korunma.....	5
2.2.1.Bulaş yolları.....	5
2.2.2.Hepatit B virüsünden korunma	6
2.3.Hepatit B Virüsü.....	8
2.3.1.Hepatit B virüsünün yapısı ve özellikleri	8
2.3.2 Hepatit B virüsünün genomik yapısı.....	8
2.3.3.HBV serolojik belirteçleri ve klinik anlamları	11
2.4.Hepatit B Virüsü Klinik	12
2.5.Hepatit B Enfeksiyonu.....	13
2.5.1.Akut hepatit B enfeksiyonu	13
2.5.2.Kronik hepatit B enfeksiyonu	15
2.6. Hepatit B Virüsü Tanı.....	18
2.6.1.Biyokimyasal testler	18
2.6.2.Serolojik testler	19
2.6.3.Moleküler testler	19
2.6.4.Histopatoloji	20
2.6.5.Görüntüleme	23
2.7.Hepatit B Virüsü Tedavi	25
2.7.1.Tedavi başlama kriterleri	25

2.7.2.Tedavi yanıt kriterleri.....	26
2.7.3.Tedavi kesme kriterleri.....	27
2.7.4.Tedavide kullanılan ilaçlar	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Çalışma Kriterleri	29
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	53
8.1. Etik Kurul Onayı	53
8.2.İntihal Raporu.....	54

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Genomik Yapı	10
Tablo 2. Genetik Bölgeler ve Fonksiyonları.....	10
Tablo 3. HBV Serolojik Testlerinin Yorumlanması	19
Tablo 4. HAI (Histological Activity Index) Skoru Tablosu	22
Tablo 5. HAI Skorunun Yorumlanması	23
Tablo 6. Fibrozis Skoru (Ishak Skorlaması)	23
Tablo 7. HBV Tedavi Önerisi- Uluslararası Kılavuzlara Göre	26
Tablo 8. Hasta Özellikleri.....	32
Tablo 9. Hastaların Klinik Özellikleri	32
Tablo 10. Tedavide Kullanılan Etken Maddeye Göre Hasta Özellikleri.....	34
Tablo 11. İlk USG KC Durumuna Göre Güncel USG Karşılaştırması.....	35
Tablo 12. Tedavide Kullanılan Etken Maddeye Göre Hastaların Klinik Özellikleri.....	35
Tablo 13. Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi Sonucunu Belirlemede Ayırt Edici Performansı.....	37

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hepatit B virüsünün şematik yapısı	11
Şekil 2. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Başvuru HBV DNA için ROC Eğrisi	39
Şekil 3. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel PLT için ROC Eğrisi.....	40
Şekil 4. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel ALT için ROC Eğrisi	40
Şekil 5. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel ALBÜMİN için ROC Eğrisi.....	40



KISALTMALAR LİSTESİ

AFP Alfa-fetoprotein

ALT Alanin aminotransferaz

ALP Alkalen fosfataz

AUC Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

AST Aspartat aminotransferaz

APASL Asian Pacific Association for the Study of the Liver

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases

BT Bilgisayarlı Tomografi

cccDNA Covalently Closed Circular DNA (Kovalent Kapalı Dairesel DNA)

CBC Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)

DNA Deoksiribonükleik Asit

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

EASL European Association for the Study of the Liver

ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FIB-4 Fibrosis-4 Skoru (Fibroz değerlendirme skoru)

GGT Gama Glutamil Transferaz

HAI Histological Activity Index (Histolojik Aktivite İndeksi)

HBcAg Hepatitis B core antijeni (çekirdek antijeni)

HBeAg Hepatitis B e antijeni

HBIG Hepatitis B Immunoglobulin

HBsAg Hepatitis B surface antijeni (yüzey antijeni)

HBV Hepatitis B Virus

HCC Hepatoselüler Karsinom

HCV Hepatitis C Virus

HDV Hepatitis D Virus

HGB Hemoglobin

HIS Health Information System (Sağlık Bilgi Sistemi)

IFN İnterferon

IgG/IgM Immunoglobulin G / M

INR International Normalized Ratio

IQR Interquartile Range (çeyrekler arası aralık)

LSD Least Significant Difference (istatistiksel test)

MHAI Modified Histological Activity Index

MR Manyetik Rezonans

MRE Manyetik Rezonans Elastografi

ORF Open Reading Frame (Açık Okuma Çerçevesi)

PCR Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Peg-IFN Pegile İnterferon

PLT Platelet (Trombosit)

PT Prothrombin Time

RNA Ribonükleik Asit

ROC Receiver Operating Characteristic

TAF Tenofovir Alafenamid

TDF Tenofovir Disoproksil Fumarat

TE Transient Elastografi

ULN Upper Limit of Normal (Normalin Üst Sınırı)

USG Ultrasonografi

VLP Virus-Like Particle (Virüs Benzeri Partikül)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit B (KHB), dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Antiviral tedavide Entekavir, Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) ve Tenofovir Alafenamid (TAF) en sık kullanılan ajanlardır. Bu çalışmada; KHB tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, kullanılan antiviral tedaviye (TDF, TAF, Entekavir) göre farklılıkların ortaya konması ve bazı parametrelerin tedavi başarısını öngörmedeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01.07.2020-23.08.2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran 150 KHB tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi sisteminden temin edilmiştir. Hastalar kullandıkları antiviral ajana göre üç gruba ayrılmıştır (TDF, TAF, Entekavir). Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi, One-Way ANOVA ve post-hoc testler kullanılmıştır. Tedavi başarısını öngören değişkenleri belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 150 hastanın %66'sı erkek, %34'ü kadındı ve yaş ortalaması $47,66 \pm 13,60$ idi. TDF en sık kullanılan tedavi ajanıydı (%76). HBV DNA'nın ortalama negatifleşme süresi TDF grubunda 6,5 ay, TAF grubunda 9 ay, Entekavir grubunda ise 12 ay olarak belirlendi. Tedavi başarısını öngörmede anlamlı bulunan laboratuvar parametreleri: başvuru HBV DNA (cut-off: 5.394.500 IU/mL), güncel PLT (cut-off: 170.000/mm³), güncel ALT (cut-off: 34,5 IU/L) ve güncel albümin (cut-off: 3,95 g/dL) idi ($p < 0,05$). Tedavi başarısı genel olarak %98,7 oranında elde edildi.

Sonuç: TDF, daha erken virolojik yanıt sağlaması nedeniyle tedavi başarısında öne çıkmıştır. Tedavi başarısını öngörmede özellikle ALT, PLT ve albümin gibi kolay erişilebilir laboratuvar parametrelerinin etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgular, KHB tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımın önemini vurgulamakta ve başlangıç laboratuvar değerlerinin tedavi yönetiminde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir, Entekavir, Antiviral Tedavi, HBV DNA, ALT, Albümin, Tedavi Başarısı

SUMMARY

Introduction and Aim: Chronic hepatitis B (CHB) remains a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), and Tenofovir Alafenamide (TAF) are the most commonly used antiviral agents. This study aimed to evaluate the clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with CHB, compare them based on the antiviral treatment used (TDF, TAF, Entecavir), and determine the predictive value of selected parameters for treatment success.

Materials and Methods: A total of 150 patients diagnosed with CHB who were admitted to the Gastroenterology Clinic of Adıyaman Training and Research Hospital between 01.07.2020 and 23.08.2024 were retrospectively analyzed. Demographic, clinical, and laboratory data were obtained from the hospital information system. Patients were divided into three groups based on the antiviral agent used (TDF, TAF, Entecavir). Kruskal Wallis H test, One-Way ANOVA, and post hoc tests were used for statistical comparisons. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed to determine the parameters predictive of treatment success.

Results: Of the 150 patients included in the study, 66% were male and 34% were female, with a mean age of 47.66 ± 13.60 years. TDF was the most commonly prescribed antiviral agent (76%). The median time to HBV DNA negativity was 6.5 months in the TDF group, 9 months in the TAF group, and 12 months in the Entecavir group. Laboratory parameters significantly associated with treatment success included baseline HBV DNA (cut-off: 5,394,500 IU/mL), current platelet count (cut-off: $170,000/\text{mm}^3$), current ALT level (cut-off: 34.5 IU/L), and current albumin level (cut-off: 3.95 g/dL), all with statistically significant results ($p < 0.05$). Overall treatment success was achieved in 98.7% of the patients.

Conclusion: TDF was found to be more effective in achieving earlier virological response. Readily accessible laboratory parameters such as ALT, platelet count, and albumin were shown to be valuable predictors of treatment success. These findings emphasize the importance of individualized treatment strategies in CHB and support the consideration of baseline laboratory markers in guiding antiviral therapy.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Tenofovir, Entecavir, Antiviral Therapy, HBV DNA, ALT, Albumin, Treatment Success

1-GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait olup, yapısal olarak kendine has, kısmen çift sarmallı DNA genomu ile karakterize edilen, karaciğer hücrelerine özgü tropizm gösteren bir DNA virüsüdür. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin HBV ile karşılaştığı, bu kişilerin beşte birinde ise enfeksiyonun kronik hepatit B (KHB) olarak devam ettiği bildirilmektedir (1). Her yıl yaklaşık 900.000 kişinin, Hepatit B virüs enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (2).

Ülkemizde karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden biri Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonudur. HBV'nin yol açtığı hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi hastalıklar, Türkiye'nin önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır (3).

HBV enfeksiyonunun doğru şeklinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptanması ve buna bağlı olarak viral replikasyonun ortaya konması, serolojik ve biyokimyasal göstergelerle birlikte tanının kesinleştirilmesi ve tedavi sürecinin etkin takibi açısından büyük önem taşımaktadır (4).

HBV enfeksiyonu, klinik açıdan oldukça geniş bir spektrumda seyreder; asemptomatik taşıyıcılıktan siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi karaciğer hastalıklarına kadar çeşitli tablolarla kendini gösterebilir (5).

Virüsün özellikleri ve hastaya ait bireysel farklılıklar, HBV enfeksiyonunun seyrinde çeşitli klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir. HBV enfeksiyonunun klinik gidişi; enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, birlikte bulunan diğer viral hepatitler ve konakçının bağışıklık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yenidoğan döneminde alınan HBV enfeksiyonunun yaklaşık %90'ı kronikleşirken, bu oran 5 yaşına kadar olan çocuklarda %25-30, erişkinlerde ise %5'in altındadır (6).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça karmaşıktır ve birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Klinik bulgular (örneğin karaciğer inflamasyonu ve/veya sirozun varlığı), hastanın enfeksiyona karşı geliştirdiği immünolojik yanıt (örneğin hepatit B e antijeninin [HBeAg] pozitif veya negatif olması), virolojik özellikler (örneğin HBV viral yükü ve genotipi) ile birlikte hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan risk faktörleri (örneğin

40 yaş üzeri olmak ve ailede hepatoselüler karsinom öyküsünün bulunması), bu sürecin belirleyici unsurları arasında yer almaktadır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tanısı genellikle non-invaziv yöntemlerle konulabildiğinden, çoğu hastada karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmamaktadır. Bununla birlikte, ALT düzeyleri sürekli yüksek seyretmesine karşın HBV DNA düzeyi düşük olan hastalarda, karaciğer biyopsisi; altta yatan başka karaciğer hastalıklarını dışlamak ve tedavi kriterlerini tam olarak karşılamasa da histolojik olarak aktif ya da ilerleyici karaciğer hastalığı açısından risk taşıyan ve tedaviden yarar görme olasılığı olan bireyleri belirlemek amacıyla faydalı olabilir. Bu hasta grubu; HBV DNA'sı pozitif olan, ALT düzeyleri normal üst sınırın iki katının altında seyretmesine rağmen en az altı aydır sürekli yüksek kalan, 40 yaş üzerindeki bireyleri ya da ailesinde hepatoselüler karsinom (HCC) bulunan kişileri içermektedir. Antiviral tedaviye başlanıp başlanmayacağına ilişkin karar, esas olarak sirozun mevcut olup olmaması, serum ALT düzeyleri ve HBV DNA miktarı gibi klinik ve virolojik parametreler doğrultusunda verilmektedir. Antiviral tedavinin temel hedefleri; HBV DNA düzeyinin baskılanması, başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg'nin negatifleşmesinin sağlanması ve nihai olarak HBsAg kaybının elde edilmesidir. Antiviral tedavi, ayrıca kronik HBV enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek uzun dönem komplikasyonların (örneğin karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom) riskini azaltmanın yanı sıra, HBV'nin bulaşma olasılığını da düşürebilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde izlenen başlıca stratejiler; pegile interferon (Peg-IFN) ve nükleozid/nükleotid analogları (Lamivudin, Adefovir, Tenofovir, Telbivudin ve Entekavir) gibi antiviral ajanların kullanımını içermektedir (7). Söz konusu antiviral ilaçlar, HBV viral yükünün baskılanmasını, karaciğer enzimlerinden ALT'nin normal düzeylere inmesini sağlar ve karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemeye yardımcı olur. Bu tedavi seçeneklerinin etkinliklerini karşılaştıran güncel çalışmalarda, üç aylık tedavi süresi sonunda Tenofovirin Entekavire kıyasla daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak altı aylık tedavi sürecinde, viral baskılanma düzeyi ve karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşme açısından iki ilaç arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, uzun süreli tedavi sürecinde ve HBV'ye bağlı karaciğer sirozu tedavisinde de Tenofovir ile Entekavir arasında klinik açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (8). Entekavir ile Lamivudini karşılaştıran bir çalışmada, Entekavirin gerek kısa gerekse uzun süreli kullanımında, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda serum HBV DNA düzeylerini düşürme, karaciğer

histolojisini iyileştirme ve ALT düzeylerini normalleştirme açısından Lamivudinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, HBeAg negatifleşme oranı, HBeAg serokonversiyonu sağlama olasılığı ve yan etki profili açısından Entekavir ve Lamivudin tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (9). Yakın zamanda gerçekleştirilen başka bir meta-analizde, PEG-IFN α ile Lamivudin kombinasyon tedavisinin, hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif hastalarda, tedavi sonunda PEG-IFN monoterapisine kıyasla daha üstün virolojik ve biyokimyasal yanıtlar sağladığı ortaya konmuştur (10). Bunun yanı sıra, hepatit B virüsü tedavisine yönelik yeni ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

1.2.Amaç

Bu çalışmanın amacı, kronik Hepatit B tanısı almış hastalarda uygulanan karaciğer biyopsisi sonuçlarını, hepatit serolojik göstergelerini, rutin laboratuvar bulgularını ve takip verilerini retrospektif olarak değerlendirerek, uygulanan antiviral tedavi ajanlarının bu parametreler üzerindeki etkilerini analiz etmektir.

2-GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüsü (HBV), dünya genelinde yaklaşık 250 milyon insanı etkilemekte olup, tedavi edilmediğinde bu bireylerin yaklaşık dörtte birinde siroz, karaciğer yetmezliği ya da hepatoselüler karsinom (HCC) gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilmektedir (11–13). Her ne kadar HBV'ye karşı etkili aşılar geliştirilmiş olsa da küresel ölçekte istenilen düzeyde aşılama oranlarına ulaşmak hâlâ mümkün olamamıştır. Düşük sosyoekonomik düzey, bilgi eksikliği ve toplumda aşılar hakkında var olan yanlış algılar, bu hedefin gerçekleştirilememesinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu faktörler, HBV enfeksiyonunun dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak devam etmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), viral hepatitlerin küresel düzeyde halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması ve 2030 yılına kadar eliminasyonu yönünde hedefler belirlemiştir (14). Hepatit B virüsünün (HBV) bulaşını azaltmaya yönelik aşılama programları etkili sonuçlar vermiş olsa da kronik HBV enfeksiyonu bulunan bireylerde siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ölümcül komplikasyonların önlenmesi amacıyla kalıcı ve daha etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Tedavide temel hedef, HBV'nin vücuttan tamamen elimine edilmesidir. Hepatit B enfeksiyonunun tam

eliminasyonu, mevcut antiviral tedavilerin hepatositlerde kalıcı şekilde bulunan kovalent kapalı sirküler DNA'yı (cccDNA) ortadan kaldıramaması nedeniyle henüz mümkün olamamıştır. Buna rağmen, mevcut tedaviler HBV'ye bağlı komplikasyonların gelişme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ruhsatlandırılmamış ve halen klinik faz çalışmaları devam eden yeni tedavi yaklaşımları ise, HBV'nin replikasyon sürecini ve yaşam döngüsünün çeşitli evrelerini hedef alarak daha etkili sonuçlar elde etmeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, viral yaşam döngüsünün ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, yeni ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır (14).

2.1.Epidemiyoloji

Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, günümüzde dünya genelinde halk sağlığını tehdit eden başlıca kronik enfeksiyonlardan biri olmayı sürdürmektedir. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için, epidemiyolojik verilerin ayrıntılı biçimde analiz edilmesi, olası bulaşma yollarının doğru şekilde belirlenmesi ve bu doğrultuda etkili önleyici stratejilerin hayata geçirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kronik HBV enfeksiyonuna ilişkin epidemiyolojik veriler, ilk kez Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) tanımlanmasıyla toplanmaya başlanmıştır. Ancak toplumdaki gerçek HBV yükünü ortaya koyabilmek adına yalnızca HBsAg değil, aynı zamanda anti-HBs ve anti-HBc IgG serolojik belirteçlerinin de birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bütüncül yaklaşım, HBV enfeksiyonunun yayılım dinamiklerini daha iyi anlamaya ve etkili halk sağlığı müdahaleleri geliştirmeye zemin hazırlamaktadır (15).

Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, günümüzde hâlen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu doğrultuda, epidemiyolojik verilerin kapsamlı biçimde analiz edilmesi, potansiyel bulaşma yollarının doğru şekilde belirlenmesi ve buna yönelik etkili önlemlerin alınması, hastalığın toplumdaki yaygınlığını azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitiflik oranlarına dayanarak dünya ülkelerini üç farklı epidemiyolojik bölge olarak sınıflandırmaktadır (13). **Yüksek Endemisiteye Sahip Bölgeler:** Sahra altı Afrika, Güney Amerika ve Doğu Asya gibi coğrafi bölgeleri kapsar. Bu bölgelerde HBV enfeksiyonu genellikle doğum sırasında veya hemen sonrasında, yani perinatal dönemde bulaşmakta; bu erken yaşta maruz kalma durumu ise enfeksiyonun kronikleşme riskini önemli ölçüde artırmaktadır.

Orta Endemisiteye Sahip Bölgeler: Akdeniz'e kıyısı olan ülkeler, Kuzey Afrika ve Doğu Avrupa ülkeleri bu grupta yer almaktadır. Bu bölgelerde hem perinatal dönemde hem de erişkin yaşlarda bulaş söz konusudur. Bu sebeple, akut hepatit olgularına daha sık rastlanmakta olup, enfeksiyonun kronikleşme riski de belirli ölçüde varlığını sürdürmektedir (16).

Düşük Endemisiteye Sahip Bölgeler: Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Batı Avrupa ülkeleri gibi düşük endemik bölgelerde HBV bulaşı genellikle erişkin dönemde meydana gelir ve kronikleşme oranı diğer bölgelere kıyasla daha düşüktür (17). Bu bilgiler, HBV ile mücadelede hem küresel hem de bölgesel düzeyde etkili stratejilerin geliştirilmesi için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) tarafından yayımlanan raporlar, evrensel aşılama programlarının hayata geçirilmesiyle birlikte Hepatit B virüsü (HBV) ile mücadelede önemli mesafeler kat edildiğini ortaya koymaktadır. Bu programlar kapsamında, tüm yenidoğanların HBV'ye karşı aşılama ve HBV ile enfekte gebelerin belirlenerek gerekli önlemlerin alınması hedeflenmiştir. Uygulanan bu kapsamlı yaklaşımlar sayesinde, özellikle yüksek ve orta endemik bölgelerde Kronik Hepatit B (KHB) prevalansında belirgin azalmalar meydana gelmiştir (12). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2012 yılında yayımladığı sistematik analiz, evrensel aşılama programlarının Hepatit B ile mücadelede sağladığı başarıyı dikkat çekici verilerle somut bir biçimde ortaya koymuştur. Bu kapsamda, aşılama programlarının erken dönemden itibaren uygulandığı ülkelerden biri olan Tayvan'da, Kronik Hepatit B (KHB) prevalansında dikkat çekici bir azalma gözlemlenmiştir. 1984 yılında %9,8 olarak bildirilen KHB prevalansı, 1999 yılında %0,7'ye, 2004 yılında ise %0,5'e gerilemiştir. Bu veriler, aşılama stratejilerinin uzun vadede HBV ile mücadelede ne denli etkili olduğunu göstermesi açısından oldukça değerlidir (18). Bu durum, evrensel aşılama programlarının Hepatit B virüsünün yayılımını engellemede ve kronik hepatit B (KHB) prevalansını düşürmede ne denli etkili ve başarılı bir müdahale aracı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

2.2.Bulaş Yolları ve Hepatit B Virüsünden Korunma

2.2.1.Bulaş yolları

Hepatit B virüsü (HBV) yalnızca serumda değil, aynı zamanda beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı gibi çeşitli vücut sıvılarında ve gözyaşı, tükürük, yara eksudası, semen, vajinal salgılar gibi birçok vücut salgısında da tespit edilebilmektedir. Hepatit B virüsünün (HBV)

bulaş mekanizmaları, literatürde genel olarak dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (19).

- i. Parenteral (perkütan) bulaş
- ii. Cinsel yolla bulaş
- iii. Perinatal (vertikal) bulaş
- iv. Horizontal bulaş

Bu bulaş yolları, HBV'nin enfeksiyon zincirinde önemli rol oynamakta ve enfeksiyonun yayılım dinamiklerini belirlemektedir.

Cinsel Yolla Bulaş: Hepatit B virüsü, enfekte bireylerle kurulan korunmasız cinsel temas sonucunda bulaşabilmektedir. Bu, virüsün toplum içinde yayılmasında en sık karşılaşılan bulaş yollarından biridir (20).

Parenteral Yolla Bulaş: Enfekte iğne, şırınga veya diğer kesici-delici aletlerin ortak kullanımı, özellikle damar içi uyuşturucu kullanan bireyler arasında HBV'nin yayılmasında önemli bir risk faktörüdür (20).

Vertikal (Anneden Bebeğe) Bulaş: HBV taşıyıcısı olan annelerden doğan bebekler, doğum esnasında virüsle karşı karşıya kalabilir. Bu durum, özellikle doğum sırasında annenin kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucu gerçekleşir (20).

Horizontal bulaş: genellikle enfekte bireylerin kanı ya da vücut sıvılarıyla doğrudan temas sonucunda gerçekleşmektedir. Açık yaralar, mukoza zarı bütünlüğünün bozulduğu durumlar veya enfekte kişilere ait diş fırçası, tıraş bıçağı gibi kişisel eşyaların ortak kullanımı, virüsün taşınmasında rol oynayan diğer önemli faktörler arasındadır (20).

2.2.2.Hepatit B virüsünden korunma

Hepatit B enfeksiyonuna karşı etkili bir korunma sağlamak için öncelikle virüsün bulaş yolları net bir şekilde anlaşılmalı ve bu doğrultuda uygun önlemler alınmalıdır. Kan ürünlerinin taramadan geçirilmesi, enjeksiyon iğne ve şırıngalarının steril koşullarda kullanılması, parenteral ilaç kullanımından kaçınılması, ayrıca dövme veya vücut delme gibi potansiyel risk taşıyan uygulamalardan uzak durulması, HBV'nin yatay bulaşını önlemede temel stratejilerdir. Bunlara ek olarak, immün profilaksi de HBV'ye karşı korunmada önemli bir yer tutar. İmmün profilaksi, bireyleri enfeksiyona karşı bağışıklamak amacıyla kullanılan

korunma yöntemlerini kapsar ve aktif (aşı ile bağışıklık kazandırma) ve pasif (hazır antikorların verilmesi) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (21).

Pasif Bağışıklama: Hepatit B'ye karşı pasif bağışıklama, Hepatit B immünoglobulini (HBIG) uygulaması ile sağlanır ve kısa süreli koruma sunar. HBIG, HBV'ye karşı doğal bağışıklık geliştirmiş bireylerin ya da enfeksiyonun iyileşme (konvalesan) dönemindeki kişilerin serumlarından elde edilen yüksek düzeyde antikor içeren bir preparattır. Özellikle karaciğer nakli yapılan hastalarda, viral replikasyonun baskılanması amacıyla uzun süreli olarak kullanılabilir ve HBV enfeksiyonunun nüks etmesini önlemeye yönelik önemli bir koruyucu yaklaşımdır (22).

Aktif Bağışıklama: Hepatit B virüsüne karşı geliştirilen aktif bağışıklama yöntemi, aşı uygulaması aracılığıyla sağlanmakta olup, bireylerde uzun süreli koruyuculuk sağlamaktadır. Hepatit B'ye karşı geliştirilen ilk aşılar, 1982 yılında kullanıma sunulmuş olup, üretimleri enfekte donörlerin plazmasından elde edilen yüzey antijenlerine (HBsAg) dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Amerikalı mikrobiyolog Maurice Hilleman, asemptomatik kronik HBV taşıyıcılarının plazmalarından elde edilen HBsAg subvirion partiküllerini (22 nm çapında) izole ederek bu ilk aşıları geliştirmiştir. Daha sonra, 1986 yılında rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak genetik olarak modifiye edilmiş ilk hepatit B aşısı üretildi. Bu ikinci nesil aşılar, plazma kaynaklı aşılar ile kıyaslandığında daha güvenli ve daha verimli bulunmuş ve kısa sürede onların yerini almıştır. Rekombinant hepatit B aşıları, başta maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) olmak üzere, daha sonra memeli hücre sistemlerinde de HBsAg proteinini ifade edecek şekilde geliştirildi. Bu teknolojik ilerlemeler, büyük ölçekli aşı üretimini mümkün kılmıştır. Aşılar, HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) içeren ve virüs benzeri partiküller (VLP) şeklinde kendi kendine birleşen protein yapılar içerir. Bu yapıların aşı formunda verilmesi, vücutta güçlü ve koruyucu bir antiviral immün yanıt oluşturur. Günümüzde yaygın olarak kullanılan rekombinant hepatit B aşıları, yüksek immünojenisiteye sahiptir. Uygulanan bağışıklama programlarının, sağlıklı bebekler, çocuklar ve genç erişkinler arasında %95'in üzerinde seroprotektif antikor düzeyleri oluşturduğu bilimsel olarak gösterilmiştir (22).

2.3.Hepatit B Virüsü

2.3.1.Hepatit B virüsünün yapısı ve özellikleri

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine bağlı, Orthohepadnavirus cinsi içerisinde yer alan zarflı bir DNA virüsüdür. Zarflı ve çift iplikli DNA yapısına sahip olan bu virüs, belirgin bir doku tropizmi gösterir; yani yalnızca belirli hücre türlerinde enfekte olma yeteneğine sahiptir. HBV'nin doğal konakları sınırlıdır ve yalnızca insanlar ile şempanzelerde enfeksiyon oluşturabilir (23).

Virüs, karaciğerin temel hücreleri olan hepatositler içerisinde çoğalır ve bu çoğalma süreci genellikle karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu fonksiyonel bozulma, "hepatit" olarak adlandırılan karaciğer iltihabına yol açar ve ilerleyen süreçte çeşitli karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olabilir (24). Yapılan elektron mikroskopi analizleri, HBV'ye ait üç farklı tipte viral partikül bulunduğunu ortaya koymuştur. Bunlardan ilk ikisi enfeksiyöz olmayan yapılardır ve yaklaşık 20 nm çapındaki yuvarlak şekilli partiküller ile 22 nm genişliğindeki filamentöz yapılar şeklinde gözlemlenir. Bu partiküller, virüsün yüzey proteini olan Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'ni içerir; fakat nükleik asite sahip olmadıkları için bulaşıcı özellik taşımazlar. Üçüncü yapı da Dane partikülü olarak adlandırılır ve bu formu, enfeksiyöz özelliğe sahiptir. Dane partikülü; Hepatit B virüsüne ait DNA genomunu, nükleokapsid yapısını, HBV çekirdek antijenini ve dışını çevreleyen lipid zarıyla birlikte enfeksiyöz formda bulunan tam virüs yapısını ifade eder (25). Buna ek olarak, bu partikül içerisinde yer alan viral polimeraz enzimi, retrovirüslerde rastlanan ters transkriptaz işlevine benzer şekilde davranarak, RNA dizisini kalıp olarak kullanmak suretiyle DNA sentezini gerçekleştirme yeteneğine sahiptir (26).

2.3.2 Hepatit B virüsünün genomik yapısı

Hepatit B virüsünün genomu, yaklaşık 3200 baz çifti uzunluğundadır ve yapısal olarak kısmen çift sarmallı bir form sergiler. Bu durum, pozitif ve negatif polariteye sahip olan iki DNA ipliğinin uzunluk bakımından eşit olmamasından kaynaklanır. Genomun negatif ipliği, tam uzunlukta olup tüm genetik bilgiyi taşır. Bu ipliğin 5' ucuna, virüse özgü polimeraz enzimi kovalent bağla tutunmuştur. Öte yandan, pozitif iplik daha kısa yapıda olup tamamlayıcı değildir.

HBV genomu, birbirleriyle kısmen örtüşen dört tane açık okuma çerçevesi (ORF: Open Reading Frame) ihtiva etmekte olup; bu çerçeveler sırasıyla S, C, P ve X gen

bölgeleriyle ilişkilidir. Bu genetik organizasyon, tek bir nükleotid dizisinin birden fazla proteinin sentezinde kullanılabilmesini sağlar. Bu durum, aynı gen bölgesinden farklı mRNA'ların transkripsiyonu ile farklı protein ürünlerinin üretilmesine imkân tanır. Böylece virüs, sınırlı genom boyutuna rağmen işlevsel çeşitliliğini sürdürebilir (27,28).

- **S geni:** Hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) sentezinden sorumlu genetik dizilim, bu bölgede kodlanır. HBsAg, virüsün zarf yapısının bir parçasıdır ve konak bağışıklık sistemince tanınan en önemli antijenlerden biridir. Bu gen, üç farklı yüzey proteini sentezleyebilir: Büyük (L), Orta (M) ve Küçük (S) boyutlu HBsAg formları. Bu çeşitlilik, genin alternatif başlangıç kodonlarının kullanılması sayesinde ortaya çıkar.
- **C Geni:** HBcAg (Hepatit B çekirdek antijeni) ve HBeAg (Hepatit B "e" antijeni) bu bölgeden sentezlenir. HBcAg, viral kapsid proteinini oluştururken; HBeAg, pre-core bölgesinden başlayan translasyon sonucu üretilir. HBeAg, immün toleransın gelişmesinde ve kronik enfeksiyonun sürdürülmesinde rol oynayan sekresyona uğrayan bir proteindir.
- **P Geni:** Bu gen, virüsün replikasyonunda görevli olan viral DNA polimeraz enzimini kodlar. Enzim, üç temel işlevsel alana sahiptir: primer aktivitesi, ters transkriptaz aktivitesi ve RNA'yı parçalayan RNAaz H aktivitesi. Söz konusu polimeraz enzimi, antiviral tedavide yaygın bir şekilde kullanılan nükleozid -nükleotid analoglarının ana hedeflerinden biridir.
- **X Geni:** Genomun en az anlaşılan bölgelerinden biri olan bu gen, HBx proteini olarak adlandırılan düzenleyici bir protein üretir. HBx, hücredeki DNA onarımı, transkripsiyonel aktivasyon, sinyal iletimi gibi birçok süreci etkiler. Özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminde rolü olabileceği yönünde bulgular bulunmaktadır.

HBV Enfeksiyon Döngüsü ve Konak Hücreyle Etkileşimi

HBV'nin yüzey antijenleri arasında yer alan pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri, virüsün hepatositlere özgü giriş mekanizmasında önemli rol oynar. Bu bölgeler, hepatosit zarında bulunan reseptörlerle etkileşime girerek virüsün hücreye bağlanmasını ve girişini düzenler. Virüs hücre içerisine alındıktan sonra, nükleokapsid aracılığıyla viral DNA, zarflı viryon yapısından ayrılır. Bu ayrışma süreci, viral DNA'nın hepatosit çekirdeğine taşınmasına ve orada kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) formuna dönüşmesine yol açar. Söz konusu cccDNA, HBV'nin yaşam döngüsünde replikasyonun başladığı temel yapıyı oluşturur. Konak hücre çekirdeğinde yer alan cccDNA, viral transkripsiyonun şablonu olarak görev yapar. Bu yapının aracılığıyla çeşitli mesajcı RNA (mRNA) molekülleri sentezlenir. Bu mRNA molekülleri, çekirdekten sitoplazmaya aktarılır ve burada hem viral proteinlerin

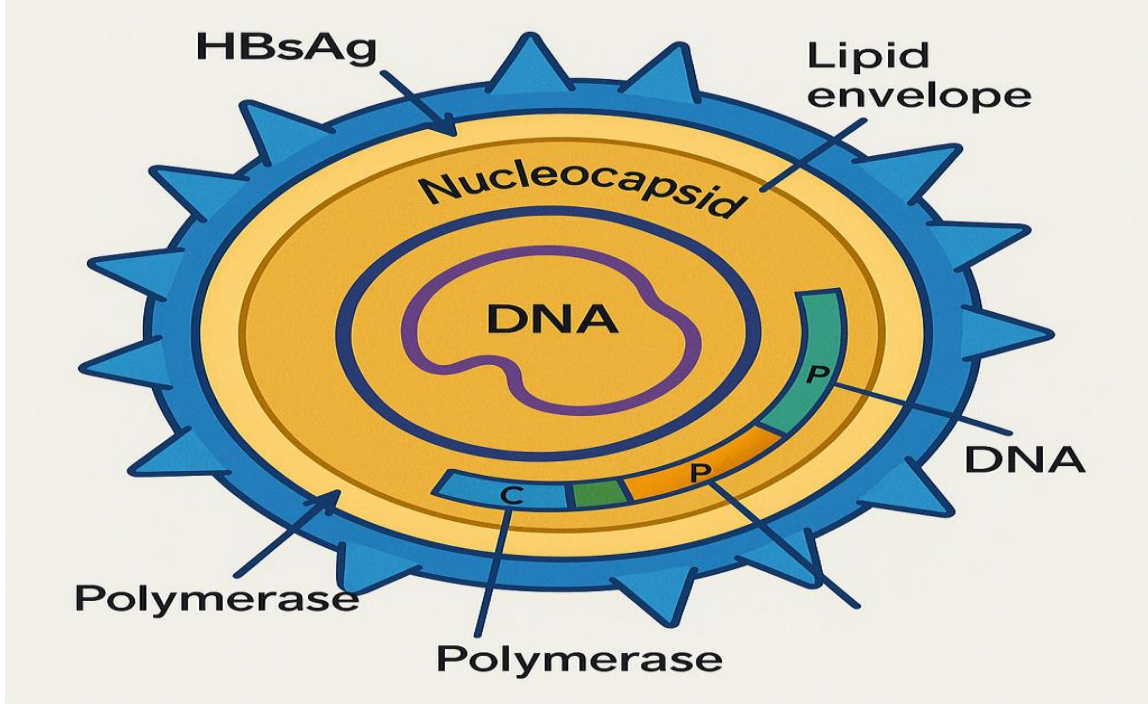
hem de DNA sentezlenmesi için gerekli şartları sağlar. Sitoplazmada oluşan yeni viral genomlar, çekirdek proteinleriyle birleşerek nükleokapsid yapısını oluşturur. Bu kapsid, endoplazmik retikulumdan türeyen zarla çevrilerek yüzey proteinlerini kazanır. Böylece yeni virionlar ve antijenik partiküller oluşur; bunlar hücre dışına veya dolaşım sistemine salınabilir. İlginç olarak, sentezlenen bazı virüsler, yeniden hepatositlere girerek viral döngünün devamını sağlar. Bu süreç, HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinde önemli bir etkidir (29,30). Akut ya da kronik enfeksiyon sırasında gelişen karaciğer hasarı ise doğrudan virüsün sitopatik etkisinden ziyade, virüse ya da onun antijenlerine karşı gelişen konak immün yanıtı sonucu ortaya çıkar. Bu bağlamda hem viral yükün azaltılması hem de karaciğerin korunması açısından antiviral tedavi, HBV enfeksiyonunun yönetiminde temel bir strateji olarak öne çıkar.

Tablo 1. Genomik Yapı

Bileşen	Açıklama
Genom Türü	Kısmen çift sarmallı dairesel DNA
Uzunluk	Yaklaşık 3.2 kb
Genetik Kodlama	4 açık okuma çerçevesi (ORF): S, C, P, X
Replikasyon	Ters transkripsiyon mekanizması ile
Kapsid	İkosahedral simetriye sahip nükleokapsid

Tablo 2. Genetik Bölgeler ve Fonksiyonları

Genetik Bölge (ORF)	Ürün	Fonksiyon
S (Surface)	HBsAg	Yüzey antijenlerinin sentezi
C (Core)	HBcAg, HBeAg	Kapsid proteini ve çözünür antijen üretimi
P (Polymerase)	DNA polimeraz	Viral DNA'nın replikasyonu
X	HBx proteini	Transkripsiyonel düzenleme, hepatokarsinogenez ile ilişkili



Şekil 1. Hepatit B virüsünün şematik yapısı

2.3.3.HBV serolojik belirteçleri ve klinik anlamları

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), akut enfeksiyonun en erken göstergesidir ve genellikle virüsle karşılaşmayı takiben yaklaşık 3–5 hafta içinde kanda saptanabilir hâle gelir. Bu antijenin serumda pozitif olarak tespit edilmesi, iki olası klinik durumu işaret edebilir: akut hepatit B enfeksiyonu ya da kronik hepatit B taşıyıcılığı. HBsAg pozitifliğini takiben, yaklaşık dört hafta içerisinde enfeksiyona özgü klinik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (31).

Anti-HBs, vücudun HBsAg antijenine karşı yanıt olarak oluşturduğu ve koruyuculuğu olan bir antikordur. Genellikle iyileşme evresinde ortaya çıkar ve bağışıklık geliştiğinin göstergesidir. Ancak, akut hepatit B sonrası bireylerin yaklaşık %5–10'unda bu antikor pozitifleşmeyebilir. Ayrıca, aşılama ya da immünoglobulin transfüzyonu sonrası da Anti-HBs pozitifliği görülebilir (32).

Anti-HBc, enfeksiyona karşı gelişen ilk antikorlardan biridir ve hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda tespit edilebilir. Anti-HBc antikorunun IgM alt tipi, akut HBV enfeksiyonunu gösteren en güvenilir serolojik göstergelerden biridir ve genelde HBsAg antijeninin saptanmasından sonraki 1–2 hafta içinde kanda pozitif hale gelir. Bu antikoru pozitif olduğu, ancak Anti-HBs oluşumunun henüz başlamadığı zaman dilimi "pencere dönemi" olarak tanımlanır; bu dönem çoğunlukla 2–8 hafta sürse de bazı olgularda bir yıla

kadar uzayabilir. Diğer yandan Anti-HBc IgG, geçmişte HBV ile karşılaşmanın bir göstergesidir ve enfeksiyonun temizlenmesinden sonra ömür boyu pozitif kalabilir (33).

HBeAg, akut enfeksiyon sırasında HBsAg antijeninden sonra kanda ortaya çıkan önemli bir belirteçtir. Bu antijenin serumda pozitif olarak saptanması, virüsün aktif olarak çoğaldığını ve enfekte bireyin yüksek düzeyde bulaştırıcılığa sahip olduğunu göstermektedir. Ortalama 10 hafta boyunca dolaşımda kalır. Eğer bu süre sonunda kaybolmazsa, kronikleşen enfeksiyon olasılığı düşünülmelidir. Kronik hepatit B hastaları, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olmak üzere iki gruba ayrılır. Türkiye'deki kronik hepatit B vakalarının yaklaşık %75'i HBeAg negatif alt tipe aittir (34).

Anti-HBe, HBeAg'nin kaybolmasından sonra ortaya çıkan antikorlardır. Bu antikorların serumda tespiti, genellikle viral replikasyonun azaldığını ve enfeksiyonun daha düşük bulaşıcılık düzeyine ulaştığını gösterir. Aynı zamanda klinik iyileşmenin başladığına işaret eder (35).

HBV DNA, virüsün replikasyon düzeyini direkt olarak gösteren en güvenilir göstergelerdendir. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile ölçülür ve sonuçlar IU/mL cinsinden kantitatif olarak raporlanır. HBV DNA, serolojik olarak HBsAg'nin kandaki varlığından yaklaşık 10–20 gün önce saptanabilir. Akut fazda yüksek düzeyde bulunan HBV DNA, etkili immün yanıt ve tedaviyle birlikte azalarak kaybolabilir (36).

2.4.Hepatit B Virüsü Klinik

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun klinik görünümü oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir ve kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Akut enfeksiyon evresinde, hastalık çoğunlukla hafif belirtilerle ya da belirti vermeden (asemptomatik) seyredebilirken, bazı olgularda belirgin semptomlarla kendini gösteren akut hepatit tablosu gelişebilir. Nadir olmakla birlikte, bazı hastalarda yaşamı tehdit eden Fulminan hepatit olarak bilinen ağır klinik form ortaya çıkabilir.

Kronikleşmiş HBV enfeksiyonunda ise klinik tablolar, sessiz seyreden inaktif taşıyıcılıktan başlayarak, aktif kronik hepatite, karaciğer sirozu ve sirozun yol açabileceği komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir aralıkta gözlemlenebilir.

Reverse serokonversiyon: Daha önce HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif olan bireylerde, HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi durumudur.

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu: HBsAg'nin negatif olduğu bireylerde, anti-HBc antikorlarının pozitif bulunması ile tanımlanır.

Gizli (okült) hepatit B: HBsAg'nin negatif olmasına rağmen, serumda HBV DNA'nın tespit edilmesi durumudur.

Biyokimyasal alevlenme: ALT seviyelerinin, ya normal üst sınırın 10 katına ya da kişinin başlangıç düzeyinin iki katına yükselmesiyle tanımlanır.

HBV reaktivasyonu: Daha önce geçirilmiş hepatit B enfeksiyonlarında ya da inaktif HBsAg taşıyıcısı olan bireylerde, karaciğerde tekrar başlayan aktif iltihaplanma sürecidir.

Virolojik alevlenme: HBV DNA düzeylerinde, en az 1 log₁₀ artış saptanması durumudur.

HBeAg klirensi: HBeAg pozitif olan kronik hepatit B hastalarında, bu antijenin serumdan kaybolmasıdır.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg pozitif bireylerde, bu antijenin kaybolmasıyla birlikte anti-HBe antikorlarının oluşması durumudur (5).

2.5.Hepatit B Enfeksiyonu

2.5.1.Akut hepatit B enfeksiyonu

Akut Hepatit B enfeksiyonu, dört ana klinik evrede seyreden bir hastalıktır: inkübasyon, preikterik, ikterik ve konvalesan dönemler (37).

İnkübasyon Dönemi

Bu dönem, virüsün vücuda girmesinden semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süredir. HBV'nin inkübasyon süresi genellikle 60 ila 180 gün arasında değişir ve bu süre, virüs miktarı, bulaşma yolu ve konağın bağışıklık durumu gibi faktörlere bağlıdır.

Preikterik Dönem

İnkübasyon süresinin ardından başlayan bu dönemde, hastalarda halsizlik, bulantı, iştahsızlık, yorgunluk, düşük ateş, kusma ve sağ üst kadranda künt bir ağrı gibi semptomlar görülür. Ayrıca, hastaların yaklaşık %10'unda, ateş, eritematöz makülopapüler döküntüler, ürtiker ve artralji ile karakterize edilen serum hastalığı benzeri klinik tablolar gelişebilir. Bu belirtiler, HBsAg ve anti-HBs immün komplekslerinin oluşumuna bağlıdır ve genellikle 20 gün kadar sürer.

İkterik Dönem

Serum bilirubin düzeyinin 2,5–3,0 mg/dL'nin üzerine çıkmasıyla birlikte ikter (sarılık) klinik olarak belirgin hâle gelir. Bu durum, genellikle semptomların başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra ortaya çıkar ve idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma ile birlikte cilt, konjunktiva ve sklerada sararma şeklinde kendini gösterir. Sarılık genellikle 1-3 hafta arasında değişir.

Akut hepatit B virüsü enfeksiyonu esnasında, nadir de olsa ekstrahepatik komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar arasında pankreatit, perikardit, plevral efüzyon, ensefalit, aplastik anemi ve polinörit yer almaktadır. Bu tür komplikasyonlar, bağışıklık sisteminin virüse karşı verdiği yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve hastalığın seyrini karmaşıklıştırabilir. En ciddi komplikasyon ise fulminan hepatittir; bu durum, sarılığın başlamasından yaklaşık 2 hafta sonra veya semptomların başlamasından 8 hafta içinde gelişebilen hepatik ensefalopati ile karakterizedir.

Konvalesan Dönem

Bu dönemde semptomlar azalır, ancak karaciğer büyümesi bir süre devam edebilir ve transaminaz düzeyleri yüksek seyredebilir. Klinik iyileşme genellikle 1-8 hafta, biyokimyasal düzelme 3-16 hafta ve histolojik iyileşme ise 6-18 hafta içinde tamamlanır.

Serolojik Göstergeler

HBsAg pozitifliği, hastaların %95'inde HBV enfeksiyonunu gösterir. HBsAg pozitifleştikten sonra yaklaşık 1 ay içinde anti-HBc antikoru ortaya çıkar. HBsAg'nin (Hepatit B yüzey antijeni) kaybı genellikle anti-HBs (Hepatit B yüzey antikoru) oluşumu ile birlikte gerçekleşir. HBsAg'nin kaybolmasının ardından anti-HBs antikorlarının henüz oluşmadığı geçici döneme "pencere dönemi" denir. Bu evrede, serolojik testlerde HBsAg ve anti-HBs negatif sonuçlar verirken, anti-HBc IgM antikoru pozitif olarak saptanabilir. Anti-HBc IgM, akut enfeksiyonun yanı sıra kronik hepatit B'nin akut alevlenmelerinde de pozitif olabilir. Akut enfeksiyonu atlatan kişilerde anti-HBc IgM negatifleşirken, anti-HBc IgG antikoru oluşur ve ömür boyu serumda kalabilir.

Akut enfeksiyonun erken dönemlerinde, viral replikasyonu gösteren HBeAg ve HBV DNA da serumda saptanabilir. Akut hepatit B enfeksiyonu sürecinde, HBeAg (Hepatit B e antijeni) genelde HBsAg'den (Hepatit B yüzey antijeni) önce serumdan kaybolur. Bu durum, viral

replikasyonun azalması ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonu kontrol altına almasının bir göstergesidir. HBeAg'nin kaybı, genellikle anti-HBe antikorlarının oluşumu ile birlikte gerçekleşir ve bu serokonversiyon, enfeksiyonun iyileşme sürecine girdiğini gösterir. Öte yandan, kronik hepatit B enfeksiyonlarında HBeAg pozitifliği yıllarca, hatta on yıllarca sürebilir. Bu durum, virüsün aktif olarak çoğalmaya devam ettiğini ve hastalığın ilerleme riskinin yüksek olduğunu gösterir. ALT ve AST enzimlerinden ALT daha fazla yükselebilir ve serum ALT düzeyi genellikle 1000-2000 IU/L arasında olur (5,6). Bu bilgiler, akut hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri ve serolojik göstergeleri hakkında genel bir bakış sunmaktadır (38–40).

2.5.2.Kronik hepatit B enfeksiyonu

Akut Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, bazı bireylerde bağışıklık sisteminin virüsü tamamen ortadan kaldıramaması nedeniyle kronikleşebilir. Kronik enfeksiyon, HBsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması ve bağışıklık yanıtının yetersizliği ile karakterizedir. Bu durumda, anti-HBs antikorlarının tespit edilememesi, immün komplekslerin oluşumu ve bağışıklık sisteminin virüse karşı etkili bir yanıt geliştirememesiyle ilişkilidir. Kronikleşme ihtimali, enfeksiyonun alındığı yaş ve bireyin bağışıklığı ile ilişkilidir. Doğumda enfekte olan yenidoğanlarda kronikleşme oranı %90'a kadar çıkabilirken, <6 yaş %30 civarındadır. Erişkinlerde ise kronikleşme riski %5-10 civarındadır. Bağışıklığı zayıf olan kişilerde, özellikle hemodiyaliz hastaları, organ nakli yapılan hastalar ve kemoterapi gören hastalar, kronikleşme riski daha yüksektir (41).

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, çoğu zaman belirti vermeden sessiz seyretmekle birlikte, bazı olgularda non-spesifik semptomlar, özellikle de halsizlik gibi yakınmalar görülebilir. Enfeksiyonun aktive olduğu durumlarda ise klinik tablo genellikle asemptomatik kalmakla birlikte, akut hepatit benzeri bulgular ya da karaciğer yetmezliğiyle uyumlu belirtiler ortaya çıkabilir. Fizik muayenede çoğunlukla patolojik bulguya rastlanmaz; ancak bazı hastalarda kronik karaciğer hastalığına ilişkin fiziksel belirtiler gözlenebilir. Dekompanse siroza ilerleyen vakalarda; sarılık (ikter), özofagus varislerinden kaynaklanan gastrointestinal kanamalar, dalak büyümesi (splenomegali), karın boşluğunda sıvı birikimi (asit), periferik ödem ve hepatik ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Laboratuvar testleri bazı hastalarda normal sınırlarda olabilirken, birçok vakada serum transaminaz düzeylerinde (AST ve ALT) hafif ya da orta dereceli artışlar saptanabilir.

Enfeksiyonun alevlenme dönemlerinde ise ALT düzeyleri normalin 50 katına kadar yükselebilirken, AFP düzeyleri 1000 ng/mL'ye kadar yükselebilmektedir (42–44).

Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri genellikle karaciğer hasarının gerilemeye başladığı ve hepatik rejenerasyon sürecinin aktive olduğu dönemlerde en yüksek seviyelerine ulaşır. Bu nedenle, akut hepatit olgularında AFP yüksekliği çoğunlukla iyileşme fazında saptanmakta olup, karaciğerin kendini onarma sürecinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (35). Kronik hepatit B enfeksiyonunun siroz evresine ilerlemesi durumunda ise; lökopeni, trombositopeni, protrombin zamanında uzama, serum albümin düzeyinde azalma ve bilirubin yüksekliği gibi laboratuvar anormallikleri görülebilir (5).

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonuna bağlı klinik tabloda, primer karaciğer tutulumu dışında, dolaşımdaki immün komplekslerin aracılık ettiği düşünülen çeşitli ekstrahepatik belirtiler de yer almaktadır. Bu bulgular, Hepatit b virüsü ile enfekte bireylerin yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Akut enfeksiyonun prodromal evresinde; subfebril ateş, deri döküntüleri, artraljiler, artrit, nörolojik tutulumla ilişkili semptomlar ve serum hastalığı benzeri klinik durumlar görülebilir. Ekstrahepatik belirtiler çoğu zaman akut hepatit dönemi sonlandığında geriler; ancak bu bulguların kalıcı hale gelmesi, enfeksiyonun kronikleştigiğine işaret edebilir. HBV replikasyonunun devam ettiği durumlarda, immün komplekslerin deri, böbrek ve diğer hedef organlarda birikimi sonucu poliarteritis nodosa, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, glomerülonefrit ve mikst kriyoglobulinemi gibi çeşitli ekstrahepatik tutulumlar gelişebilmektedir (45).

Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, viral çoğalma ile konak bağışıklık sisteminin tepkisi arasındaki karmaşık ve sürekli değişen etkileşimi temsil eden bir klinik tablodur. Her kronik HBV enfeksiyonu olan bireyde mutlaka kronik hepatit bulguları saptanmayabilir. Enfeksiyonun doğal seyri; hastanın HBeAg durumu, HBV DNA düzeyi, serum ALT değerleri ve karaciğer dokusunda inflamasyonun varlığına göre değerlendirilerek beş evreden oluşan bir sınıflandırma sistemiyle tanımlanmıştır. Bu güncel evrelendirme yaklaşımında, enfeksiyonun ve eşlik eden hepatitin temel virolojik ve biyokimyasal özellikleri esas alınmakta, hastalığın yönetimi açısından daha rafine bir klinik çerçeve sunulmaktadır (46).

Bununla birlikte, HBV replikasyonuna ve hastalık aktivitesine ilişkin parametrelerin yalnızca tek bir zaman noktasında değerlendirilmesi, bu sınıflandırmanın doğru şekilde

yapılabilmesi için yeterli değildir. Söz konusu evrelemenin sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için, hastaların serum HBeAg durumu, HBV DNA düzeyleri ve ALT değerlerinin düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Ancak bu düzenli izlemlere rağmen, bazı bireyler tüm veriler değerlendirildiğinde bile belirgin bir klinik evreye yerleştirilemeyebilir ve bu hastaların yönetimi daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılabilir. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonu evreleri her zaman ardışık bir sıra ile ilerlemek zorunda olmayabilir (46).

1. HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu (İmmün Tolerans Dönemi):

Bu klinik evre, yüksek düzeyde HBV DNA varlığına rağmen, karaciğer enzimlerinin normal ya da düşük seyretmesiyle tanımlanır. Hastaların serumlarında HBeAg pozitifliği mevcuttur ve karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite ya hiç yoktur ya da oldukça hafiftir. Genellikle perinatal dönemde ya da yaşamın ilk yıllarında edinilen enfeksiyonlarda izlenen bu fazda, bağışıklık sistemi virüsü tolere etmekte ve hepatositlere karşı anlamlı bir yanıt oluşturmamaktadır.

2. HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B (İmmün Eliminasyon Evresi):

Bu fazda, bağışıklık sistemi virüsü tanımaya ve enfekte hepatositleri elimine etmeye başlar. ALT seviyelerinde artış gözlenirken, HBV DNA düzeyleri önceki evreye göre azalmış ancak hâlâ yüksektir. Histolojik incelemelerde belirgin hepatoselüler nekroz ve inflamasyon saptanır. Bu süreç yıllar sürebilir ve klinik seyir boyunca %8–15 oranında HBeAg serokonversiyonu (HBeAg kaybı ve anti-HBe oluşumu) meydana gelebilir. CD8⁺ sitotoksik T hücreleri, bu seviyede enfekte hepatosit yıkımından sorumludur.

3. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcı Evre):

HBeAg serokonversiyonu sonrası gelişen bu fazda, hastalarda HBV DNA düzeyleri genellikle düşük ya da saptanamaz düzeydedir. Serum ALT düzeyleri fizyolojik sınırlar içerisinde seyretmekte olup, karaciğer dokusunda inflamatuvar aktivite ve fibrotik değişiklikler belirgin ölçüde azalmıştır. Klinik açıdan sessiz bir dönem olarak kabul edilen bu evre, bireylerde ömür boyu sürebilir ve stabil seyredebilir. Bununla birlikte, düzenli takip gereklidir, çünkü bazı olgularda yeniden aktivasyon riski bulunmaktadır.

4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B (Reaktivasyon Fazı):

Bu evrede, geçmişte HBeAg serokonversiyonu geçirmiş bireylerde viral replikasyon yeniden hız kazanır. ALT düzeylerinde yükselme ile birlikte, HBV DNA seviyelerinde artış saptanır. Bu tablo, sıklıkla viral genomun pre-core ya da bazal core promoter bölgelerinde meydana gelen mutasyonlarla ilişkilendirilmekte olup immün kontrolün zayıflamasıyla ortaya çıkar. Klinik açıdan önemli bir fazdır; çünkü ilerleyici karaciğer hasarına, fibroze ve siroza zemin hazırlayabilir.

5. HBsAg Negatif Faz (Okült Hepatit B Enfeksiyonu):

Bu faz, serumda HBsAg'nin saptanamadığı ancak anti-HBc'nin pozitif olarak izlendiği bir evredir. Anti-HBs pozitif ya da negatif olabilir. Serum HBV DNA düzeyleri çoğunlukla negatif olsa da hepatositlerde viral genomun kovalent kapalı halkasal formu olan cccDNA varlığını sürdürebilir. ALT seviyeleri genellikle normaldir. Bu durum, özellikle immünsüpresyon altında viral reaktivasyon potansiyeli taşıması açısından klinik dikkat gerektirir (47).

2.6. Hepatit B Virüsü Tanı

Hastalığın tanısı, klinik evresi ve ilerleyişi; serolojik, moleküler, biyokimyasal, histopatolojik ve noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmektedir.

2.6.1. Biyokimyasal testler

Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmede çeşitli biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Bu göstergeler arasında; Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin düzeyleri, serum albümin ve globulin konsantrasyonları, tam kan sayımı (CBC) ile protrombin zamanı (PT) yer almaktadır. Tipik olarak, hepatoselüler hasarın erken evrelerinde ALT düzeyi, AST düzeyinden daha yüksek saptanır. Ancak hastalık ilerleyip siroz geliştiğinde, hepatosit fonksiyon kaybı ve mitokondriyal hasarın artmasıyla birlikte AST/ALT oranı tersine dönebilir (48). Kronik hepatit B olgularında ALT, AST ve GGT düzeylerinde genellikle orta derecede artış gözlenir. Buna karşılık, serum bilirubin ve albümin değerleri çoğu zaman normal sınırlar içerisinde kalır. Serum transaminaz düzeyleri, karaciğer hasarının derecesini tam olarak yansıtmasa da hastalığın genel aktivitesi hakkında kabaca bir öngöründe bulunulmasına olanak sağlar. ALT düzeyi; hafif şiddetteki vakalarda

genellikle 100 IU/L'nin altında seyrederken, orta dereceli hastalıkta 100–400 IU/L aralığında, ağır formlarda ise 400 IU/L'nin üzerinde ölçülmektedir (49).

2.6.2.Serolojik testler

Akut ya da kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonundan şüphelenilen bireylerde, ulusal ve uluslararası kılavuzların önerileri doğrultusunda ilk adım olarak yaygın şekilde kullanılan tarama testleriyle, özellikle Anti-HBV antikorlarının saptanması önerilmektedir. Bu doğrultuda, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) tekniği kullanılarak uygulanan Anti-HBV testi, HBV'ye karşı gelişen spesifik antikorları saptamakta olup, enfeksiyonun serolojik tanısında ilk basamak olarak değerlendirilmektedir (50–52).

Tablo 3. HBV Serolojik Testlerinin Yorumlanması

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc Total	Anti-HBc IgM	Yorum
+	–	–	–	Akut enfeksiyonun erken dönemi (pencere dönemi olabilir)
+	–	+	+	Akut HBV enfeksiyonu
+	–	+	–	Kronik HBV enfeksiyonu
–	+	–	–	Aşı ile bağışıklık kazanılmış
–	+	+	–	Doğal enfeksiyon sonrası bağışıklık
–	–	+	–	Geçirilmiş enfeksiyon, koruyuculuk olabilir
–	–	–	–	Duyarlı, enfeksiyon geçirmemiş, bağışık değil
–	–	+	–	Şüpheli, yalancı pozitif Anti-HBs veya eski enfeksiyon
–	–	+	veya +	Pencere dönemi, kronik enfeksiyon ya da yalancı pozitiflik

2.6.3.Moleküler testler

Hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili hastalıkların tanısında moleküler testler, özellikle viral replikasyonun değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. HBV DNA düzeyinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle saptanması, HBsAg pozitif bireylerde viremi derecesini belirlemenin en duyarlı ve güvenilir yöntemidir (53). HBV replikasyonunun değerlendirilmesinde, HBV DNA düzeyinin ölçümüne yönelik çeşitli testler kullanılmaktadır. Bu testler genellikle gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR) esasına dayanmakta olup, sonuçlar uluslararası birim cinsinden (IU/mL) raporlanmaktadır. Kantitatif HBV DNA düzeylerinin belirlenmesi, antiviral tedaviye karşı

direnç gelişiminin takibi, tedavi yanıtının izlenmesi, tedaviye başlanma gerekliliğinin değerlendirilmesi, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinin öngörülmesi, hastalığın seyrine ilişkin prognostik bilgi elde edilmesi, viral mutant suşların varlığının ortaya konması ve viral replikasyonun tespiti gibi pek çok klinik açıdan hayati öneme sahip süreçte belirleyici rol oynamaktadır (54).

2.6.4.Histopatoloji

Karaciğer biyopsisi; birçok karaciğer hastalığının tanısının konulmasında, hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde, antiviral tedaviye başlanma kararının verilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir tanısal yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu invaziv işlem; kör perkütan yaklaşımla, ultrasonografi ya da BT eşliğinde görüntüleme rehberliğinde, transvenöz (özellikle transjuguler yol) veya cerrahi/laparoskopik teknikler aracılığıyla uygulanabilmektedir (55).

AASLD'nin yayımladığı kılavuz'da, karaciğer biyopsisinin hangi klinik durumlarda gerekli olduğu açıkça belirtilmiş, bu endikasyonlar belirli hasta gruplarında yapılandırılmıştır (56,57);

Karaciğer Biyopsisinin Klinik Kullanımı ve Komplikasyon Riski

Karaciğer biyopsisi, birçok karaciğer hastalığının tanısında ve yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Özellikle aşağıdaki durumlarda biyopsi uygulanması önerilmektedir:

Tanısal değerlendirme amacıyla:

Görüntüleme yöntemleriyle saptanan fokal ya da diffüz karaciğer lezyonlarının incelenmesi, parankimal karaciğer hastalığından şüphelenilen olgularda histopatolojik doğrulama, kapsamlı non-invaziv tetkiklere rağmen etiyolojisi belirlenemeyen, altı aydan uzun süredir devam eden kronik karaciğer hastalıklarında tanıya katkı sağlanması, nedeni açıklanamayan ateş vakalarının araştırılması.

Hastalığın evrelendirilmesi ve tedavi sürecinin yönlendirilmesi amacıyla:

Tanısı konulmuş parankimal karaciğer hastalıklarında evreleme yapılması, hastalığın ilerleyişinin ve uygulanan tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi, patolojik incelemeye dayalı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde karar desteği sağlaması. Bu durum, özellikle hastalığın etiyolojiye yönelik özel tedavi yaklaşımlarını gerektirdiği klinik tablolarda ayrı bir önem arz etmektedir. Her ne kadar karaciğer biyopsisi tanısal süreçte değerli bir araç olarak kabul edilse de işlem bazı komplikasyon risklerini de beraberinde getirebilir. Bu komplikasyonların yaklaşık %60'ı biyopsi sonrası ilk 1–2 saat içinde, %90'ı ise ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. En yaygın bildirilen komplikasyon ağrıdır; vakaların %30–70'inde hafif şiddette ağrı izlenirken, %10–20'sinde ise analjezik müdahale gerektiren daha belirgin ağrı ortaya çıkabilmektedir.

Biyopsi ile ilişkili en ciddi komplikasyon kanama olup, bu nedenle işlem sonrası hastaların vital bulgularının dikkatle izlenmesi hayati öneme sahiptir. Nadir de olsa kanamaya bağlı ölüm bildirilmiştir. Diğer daha az görülen komplikasyonlar arasında organ perforasyonları, pnömotoraks, hemotoraks, bakteriyemi, sepsis ve hemobilia yer almaktadır (56).

Kronik hepatit vakalarında karaciğer biyopsilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır. Bu sistemler hem nekroinflamatuvar aktivitenin hem de fibrotik sürecin derecelendirilmesine olanak tanır. Kronik hepatit olgularında histopatolojik inceleme için geliştirilen çeşitli skorlama sistemleri arasında, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI), Scheuer yöntemi, Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (MHAI) ve METAVIR sistemi, klinik uygulamalarda en sık başvuru alan ve literatürde en yaygın kabul gören yöntemler arasında yer almaktadır (58). Ülkemizde yaygın şekilde tercih edilen MHAI sistemi, karaciğerdeki inflamatuvar aktivite ile fibrozis düzeyini ayrı ayrı puanlayarak detaylı bir histolojik değerlendirme sağlar. Bu skorlama sisteminde nekroinflamatuvar aktivite, aşağıda sıralanan bileşenler temelinde ayrı ayrı değerlendirilerek puanlandırılmaktadır (59–61):

Periportal (piecemeal) nekroz: 0 ile 4 puan arasında,

Konfluent nekroz: 0 ile 6 puan arasında,

Fokal düzeyde hepatosit harabiyeti, apoptoz ve sınırlı inflamatuvar yanıt: 0'dan 4'e kadar değişen bir puanlama

Portal alan inflamasyonu: yine ayrı olarak değerlendirilir.

Buna ek olarak, fibrozis ve siroz evrelemesi, karaciğer parankiminde yapısal bozulmanın şiddetini yansıtan şekilde 0'dan 6'ya kadar puanlanmaktadır. Böylece hem hastalığın evresi hem de inflamatuvar aktivitenin derecesi nicel olarak ortaya konur ve bu veriler, tedavi kararlarını yönlendirmede klinik açıdan değerli bilgiler sunar (62).

Karaciğer biyopsisi, histopatolojik değerlendirme için uzun süredir altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, birtakım önemli sınırlılıkları da beraberinde getirmektedir. Elde edilen biyopsi materyali, karaciğerin yalnızca yaklaşık 1/50.000'lik bir kısmını temsil ettiğinden, özellikle parankimin tamamını homojen biçimde etkilemeyen hastalıklarda örneklemin temsiliyet gücü düşebilmektedir. Bu durum, karaciğerin yalnızca tek bir bölgesinden alınan örneğin, hastalığın gerçek yaygınlığını ya da şiddetini yansıtmayabileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca, biyopsi invaziv bir işlem olup, nadir de olsa ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bununla birlikte, histopatolojik değerlendirme sürecinde patoloğa bağlı yorum farklılıklarının bulunması da tanı güvenilirliğini etkileyebilen bir diğer faktördür. Tüm bu nedenlerle, son yıllarda non-invaziv tanı yöntemlerine olan ilgi artış göstermektedir. Serum biyokimyasal belirteçlerine dayanan testler ile Elastografi gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri, karaciğer hastalıklarının hem tanı hem de izlem süreçlerinde alternatif ve güvenli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemler, karaciğer hasarının varlığını ve derecesini ortaya koymada değerli bilgiler sağlarken, aynı zamanda invaziv girişimlerin yol açabileceği riskleri ve hasta konforunu olumsuz etkileyen durumları da en aza indirmektedir (55).

Tablo 4. HAI (Histological Activity Index) Skoru Tablosu

<u>Bölüm</u>	<u>Skor Aralığı</u>	<u>Açıklama</u>
A. Periportal nekroz	0–10	Portal çevresindeki hepatosit nekrozu ve inflamasyon
B. İntralobüler dejenerasyon ve nekroz	0–4	Lobül içi hücre hasarı ve nekroz
C. Portal inflamasyon	0–4	Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu

Toplam Aktivite Skoru (A + B + C)	0–18	Genel nekroinflamatuvar aktivite düzeyi
--------------------------------------	------	---

Tablo 5. HAI Skorunun Yorumlanması

Toplam Skor	Aktivite Düzeyi
0–3	Yok / Minimal
4–8	Hafif
9–12	Orta
13–18	Şiddetli

Tablo 6. Fibrozis Skoru (Ishak Skorlaması)

Skor	Açıklama
0	Fibrozis yok
1	Hafif portal fibrozis
2	Portal alanlar arasında birkaç ince septa
3	Çok sayıda portal septa
4	İnkomplet (eksik) septa
5	Yaygın septa, düzensiz nodüller (pre-siroz)
6	Belirgin siroz

2.6.5. Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme teknikleri, kronik viral hepatit gibi karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi ve evrelemesinde tercih edilen başlıca non-invaziv yöntemler arasında yer almakta olup; hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi, karaciğer fibrozisinin tespiti ve derecelendirilmesi ile portal hipertansiyon gibi komplikasyonların ortaya çıkarılmasında kritik öneme sahiptir. Kronik karaciğer hastalıklarında sıklıkla başvuru alan temel radyolojik görüntüleme teknikleri şunlardır (63):

USG ultrasonografi (USG), karaciğerin yapısal özelliklerini ve boyutunu değerlendirmek, siroz ve portal hipertansiyon gibi komplikasyonları saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılan temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Literatürde, siroz tanısında USG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek tanısal değere sahip olduğu belirtilmektedir (64). Karaciğer fibrozi derecesini değerlendirmek için, ana portal ven ile sağ ve sol hepatik ven dallarının çapları, kese(safra) duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve portal ven kan akım hızına ilişkin parametreler değerlendirilir (65).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), ileri evre fibrozis ile portal hipertansiyonun saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayan modern görüntüleme teknikleri olarak ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemler, karaciğerdeki morfolojik değişikliklerin yanı sıra, portal sistemdeki genişlemeler ve kollateral dolaşım gibi komplikasyonları değerlendirme açısından oldukça değerlidir. Ancak, hafif veya orta düzeyde fibrozis gibi erken evre patolojik değişikliklerin tespitinde BT ve MR sınırlı tanısal hassasiyete sahiptir (66).

Bu nedenle erken evre fibrozun belirlenmesinde elastografi gibi daha hassas non-invaziv yöntemlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (67);

Elastografik Yöntemler: Elastografi, karaciğer başta olmak üzere çeşitli organlardaki dokuların sertlik ve mekanik özelliklerini non-invaziv olarak değerlendirmeye yarayan modern bir görüntüleme teknolojisidir. Bu yöntemler, doğrudan dokunun rijiditesini ölçmek yerine, doku içinde yayılan makaslama (shear) dalgalarının hızını tespit ederek dolaylı bir ölçüm sağlar. Fiziksel prensip olarak, kayma dalgaları daha sert dokularda daha hızlı, daha yumuşak dokularda ise daha yavaş ilerler. Bu özellik, fibrotik değişikliklerin saptanmasında önemli bir avantaj sunar.

Elastografik teknikler, karaciğer biyopsisine kıyasla daha az invaziv olmaları nedeniyle hastalar için konforlu ve güvenli bir alternatif oluşturur. Bu yöntemler, karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesi ve takibinde yaygın olarak kullanılmakta olup, başlıca aşağıdaki alt türlerden oluşur:

Transient Elastografi (TE; örn. FibroScan®): Karaciğer dokusunun elastikiyetini değerlendirmek için düşük frekanslı mekanik titreşimler uygular. Elde edilen elastisite ölçümleri (kPa cinsinden), karaciğerin sertliğini ve dolayısıyla fibrozis derecesini belirlemeye yardımcı olur (68).

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI): Ultrason cihazına entegre edilmiş bir teknolojiyle çalışır. Akustik enerjiyle dokuya kısa süreli "itme" uygulanır ve oluşan kayma dalgalarının hızı ölçülerek dokunun sertlik profili çıkarılır (69).

Manyetik Rezonans Elastografi (MRE), manyetik rezonans görüntüleme teknolojisini elastografi ile bütünleştiren gelişmiş bir yöntemdir. Bu teknikte, dokuya dışarıdan uygulanan

mekanik titreşimlerin oluşturduğu kayma dalgalarının yayılımı MR cihazı ile görüntülenir ve karaciğer dokusunun sertlik haritası yüksek hassasiyetle çıkarılır (70).

2.7.Hepatit B Virüsü Tedavi

2.7.1.Tedavi başlama kriterleri

2017 yılında yayımlanan Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) kılavuzuna göre, HBeAg negatif kronik hepatit B olgularında, serum HBV DNA düzeyinin 20.000 IU/ml'nin üzerinde olması ve Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin normal üst sınırın en az iki katı kadar artmış bulunması halinde, karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek duyulmadan antiviral tedaviye başlanması önerilmektedir (71). 2018 tarihli AASLD kılavuzu ile 2015 yılında yayımlanan APASL kılavuzu, HBeAg negatif kronik hepatit B olgularında HBV DNA düzeyinin 2.000 IU/ml'nin üzerinde saptanmasını, antiviral tedaviye başlamak için yeterli bir endikasyon olarak değerlendirmektedir (1,12). Klinik ve laboratuvar kriterlerin tamamının karşılanmadığı olgularda, hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Bu süreçte, gerektiğinde karaciğer biyopsisi uygulanarak, orta düzeyde fibrozis (F2) veya belirgin nekroinflamasyon (A2–A3) saptanması halinde antiviral tedaviye başlanması uygun görülmektedir (71). Karaciğer biyopsisinin gerçekleştirilemediği durumlarda, fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla non-invaziv yöntemler, elastografi veya serum bazlı skorlama sistemleri (FIB-4, FibroTest gibi) kullanılmalıdır. Bu yöntemlerle F2 ve üzeri düzeyde fibrozis saptanması halinde, antiviral tedaviye başlanması önerilmektedir (1). HBeAg durumu ne olursa olsun; aile öyküsünde siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) ya da ekstrahepatik belirti varlığı olan bireylerde, klasik tedavi kriterleri tam olarak karşılanmasa bile antiviral tedavinin başlatılabileceği, bazı kılavuzlarda zayıf bir öneri olarak yer almaktadır (1).

EASL, AASLD ve APASL kılavuzları; HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarında, serum HBV DNA düzeyinin 20.000 IU/ml'nin üzerinde olması ve ALT değerinin normalin en az iki katına yükselmesi halinde, karaciğer biyopsisi gerektirmeksizin antiviral tedaviye başlanmasını önermektedir (1,2,71). Tedaviye başlama kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı olgularda, hastaların karaciğer biyopsisi sonuçları veya non-invaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri (elastografi, FIB-4, vb.) ile ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (1). ALT düzeyleri sürekli olarak normal kalan, ancak viral yükü yüksek olan

30 yaş üstü HBeAg pozitif hastalar için, biyopsi bulgularına bakılmaksızın tedavi başlanabileceği yönünde zayıf bir öneri mevcuttur (71).

Tablo 7. HBV Tedavi Önerisi- Uluslararası Kılavuzlara Göre

Risk Grubu	AASLD 2018	APASL 2015	EASL 2017	DSÖ 2024
Siroz olmadan	ALT $\geq 2x$ ULN veya Önemli histolojik hastalık ve HBeAg (-) ise HBV DNA >2000 IU/mL HBeAg (+) ise HBV DNA >20.000 IU/mL	ALT >2x ULN veya Önemli histolojik hastalık ve HBeAg (-) ise HBV DNA >2000 IU/mL HBeAg (+) ise HBV DNA >20.000 IU/mL	- ALT >40 IU/L ve HBV DNA >2000 IU/mL - Biyopside orta düzeyde fibroz/nekroinflamasyon - HBV DNA >20.000 IU/mL ve ALT >2x ULN	- Önemli fibrozis - Koinfeksiyon (HCV/HDV/HIV) - Ailede HCC/siroz öyküsü - Eşlik eden hastalıklar - Bağışıklık baskılanması - Ekstrahepatik bulgular - Kalıcı anormal ALT
Kompanse siroz	4'ünü de tedavi et	HBV DNA >2000 IU/mL veya ALT yüksek	4'ünü de tedavi et	4'ünü de tedavi et
Dekompanse siroz	4'ünü de tedavi et + Karaciğer nakli için sevk	4'ünü de tedavi et	4'ünü de tedavi et	4'ünü de tedavi et

2.7.2. Tedavi yanıt kriterleri

Serolojik Yanıt

HBeAg pozitif hastalarda serolojik yanıt, HBeAg'nin kaybı ve bunun anti-HBe oluşumu ile birlikte serokonversiyon göstermesiyle tanımlanır. Daha ileri bir serolojik yanıt ise HBsAg'nin kaybı ve buna eşlik eden anti-HBs gelişimi ile karakterizedir (71).

Biyokimyasal Yanıt

Biyokimyasal yanıt, serum ALT düzeylerinin normal referans aralığına inmesi ile değerlendirilir. Bu değerlendirmenin doğruluğu için tedavi sonrasında ALT'nin üçer aylık aralıklarla, en az bir yıl süreyle takip edilmesi önerilir (71).

Histolojik Yanıt

Histolojik düzeyde yanıt, fibrozis skorunda herhangi bir ilerleme olmaksızın, karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az iki puanlık iyileşme gösterilmesiyle tanımlanır (71).

Virolojik Yanıt

Antiviral tedavi uygulanan bireylerde, 10 IU/ml tespit sınırına sahip PCR testi ile HBV DNA'nın ölçülemez düzeye inmesi, tam virolojik yanıt olarak değerlendirilir. Tedavi sürecinde, özellikle ilk yıl sonunda HBV DNA'nın hâlâ tespit edilebilir düzeyde olması ancak başlangıç değerine göre en az 1 log₁₀ IU/ml oranında düşüş göstermesi, kısmi virolojik yanıt olarak değerlendirilir. İnterferon ile tedavi edilen hastalarda, tedavi sürecinin 6. ayında ve tamamlandığında HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml'nin altına düşmesi, virolojik yanıtın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Antiviral veya interferon tedavisi kesildikten sonra yapılan izlemde, en az bir yıl boyunca HBV DNA'nın <2000 IU/ml düzeyinde seyretmesi, tedavi sonrası virolojik yanıt olarak tanımlanır (40).

2.7.3.Tedavi kesme kriterleri

Tüm kronik hepatit B tedavi stratejilerinde temel hedef, HBV DNA düzeylerinin kalıcı olarak baskılanmasıdır. En az 12 ay süreyle tedavi görmüş, siroz gelişmemiş HBeAg pozitif hastalarda; HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın saptanamaz düzeye inmesi durumunda, tedavinin sonlandırılması mümkün olabilir. Öte yandan, HBeAg negatif ve sirozsuz hastalarda, en az üç yıl boyunca virolojik supresyon sağlanmışsa ve hasta düzenli izlenebiliyorsa, antiviral tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Buna karşın, sirozu olan hastalarda ciddi hepatit alevlenmeleri riski nedeniyle, güncel kılavuzlar tedavi kesilmesini önermemektedir (71).

2.7.4.Tedavide kullanılan ilaçlar

Lamivudin: 2'-deoksi-3'-tiyasitidin'in (-) enantiyomer formu olup, HBV ve HIV'in RNA bağımlı DNA polimeraz enzimini etkin şekilde inhibe eden bir sitozin analogudur. Genellikle hafif ve nadir görülen yan etkilerle güvenli bir kullanım profiline sahiptir. Ancak,

Lamivudin tedavisinin en önemli kısıtlayıcısı, viral ters transkriptazın katalitik bölgesindeki YMDD dizisinde meydana gelen nokta mutasyonlarının yol açtığı ilaç direncidir (72).

İnterferonlar (IFN):1957 yılında tanımlanmış ve özellikle karsinomlar ile çeşitli viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin kritik düzenleyicileri olarak görev yapan bir grup sitokindir. Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde yaygın olarak tercih edilen Pegile İnterferon (PEG-IFN) monoterapisi, haftada bir kez deri altına enjekte edilen ve toplamda 48 hafta süren sınırlı süreli bir tedavi protokolü olarak uygulanmaktadır. PEG-IFN, hastalarda HBeAg'nin kalıcı kaybını sağlamanın yanı sıra, yaklaşık %30 oranında hastada hepatitin remisyonuna yol açarak sürekli virolojik yanıt elde edilmesini mümkün kılmıştır (73). Uzun yıllar boyunca, interferon-alfa (IFN- α) tedavi protokolünün temelini oluşturmuştur. Bu tedaviyi tolere eden hastaların yaklaşık %30'unda, HBeAg kaybı, anti-HBe serokonversiyonu ve serum ALT düzeylerinde azalma şeklinde tanımlanan başarılı yanıtlar gözlemlenmiştir. Ancak, IFN- α 'nın ateş, kas ağrıları (miyalji), trombositopeni ve depresyon gibi yan etkileri, birçok hasta için ciddi rahatsızlık kaynağı olmuştur (72).

Adefovir dipivoksil: 2002 'de 10 mg/gün dozunda oral olarak kullanıma sunulurken Hepatit B virüs enfeksiyonlarının tedavisinde onay almıştır. İlk etapta HIV tedavisi amacıyla geliştirilen bu ilaç, nefrotoksisite riskinin Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) kıyasla daha yüksek olması nedeniyle HIV tedavisinde tercih edilmemiştir. Daha sonra HBV enfeksiyonu üzerine odaklanılan Adefovir dipivoksil hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, AASLD ve EASL kılavuzlarında, klinik etkinlik ve güvenlik açısından daha avantajlı olduğu belirtilen tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir Alafenamid (TAF), Adefovir dipivoksilin yerine tercih edilmektedir (74).

Telbivudin: Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ve 2006 yılında FDA tarafından onaylanan bir timidin analogudur. Bu ilaç, doğal substratı timidin-5'-trifosfat ile yarışarak HBV DNA polimeraz enzimini inhibe eder ve böylece virüsün çoğalmasını engeller. Telbivudin, özellikle kasla ilişkili yan etkileriyle öne çıkan nükleozit analogudur (75).

Tenofovir Alafenamid (TAF): Tenofovirin geliştirilmiş bir ön ilacıdır ve plazmada, Tenofovir Disoproksil Fumarat'a (TDF) kıyasla daha stabil bir yapıya sahiptir. Aktif formu

olan tenofovir difosfat, hepatositlere daha etkin bir şekilde geçiş yapar. Daha dūřuk dozlarda uygulandığında, TAF, dolaşımdaki tenofovir seviyelerini TDF'ye gōre yaklaşık %90 oranında azaltarak sistemik maruziyeti sınırlar. Bu ۆzellikleri sayesinde TAF, kemik mineral yoğunluğu ve bōbrek fonksiyonları ۆzerinde TDF'ye kıyasla daha az olumsuz etki gōsterir. Antiviral etkinlik açısından TDF'den geri kalmayan TAF, daha iyi kemik ve bōbrek gōvenliėi profili nedeniyle, nōkleozit analogu monoterapisinde birinci tercih olarak ۆnerilmektedir (76).

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF): Hem Hepatit B Virōsü (HBV) hem de İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virōsü (HIV) enfeksiyonlarında etkili olan, asiklik adenin yapısına sahip bir nōkleotid analogudur. Faz III, randomize kontrollō bir çalışmada, gōnlōk 300 mg TDF uygulamasının, gōnlōk 10 mg Adefovir'e kıyasla hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik HBV hastalarında daha ۆstōn derecede HBV DNA baskılayıcı etkisi olduğu kanıtlanmıştır (77).

Entekavir: HBV'ye karşı gōlō antiviral etkiye sahip bir guanozin analogudur. Hōcre içinde fosforile olduktan sonra, HBV DNA polimeraz enziminin guanozin substratıyla rekabet ederek polimeraz aktivitesini engeller ve viral DNA sentezini durdurur. Entekavir, bu mekanizma vasıtasıyla HBV DNA seviyelerinde belirgin bir azalma sağlar ve hastaların çoğunda serum aminotransferaz değerlerinde kayda değer iyileşme meydana getirir. Uzun sōreli kullanımlarda genellikle iyi tolere edilir ve Entekavir direnç gelişimi nadir gōrōlōr. FDA tarafından 2005 yılında onaylanan Entekavir, gōnōmōzde kronik hepatit B tedavisinde yaygın şekilde tercih edilen bir ilaçtır (78).

3.GEREÇ VE YōNTEM

3.1.Çalışma Kriterleri

Çalışmamızda T.C Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine 01.07.2020-23.08.2024 tarihleri arasında başvuran Kronik Viral Hepatit B tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastalara ait veriler hastanemizin Health Information System (HIS) ۆzerinden tarandı. Gastroenteroloji Kliniėi'ne başvuran, Kronik Viral Hepatit B ۆn tanısıyla ileri değerlendirmeye geçilen, çalışmaya dahil edilme ۆlūtlerine sahip, çalışma dışı bırakılma kriterlerine sahip olmayan hastalar belirlendi. Kronik Viral Hepatit B tanısı hastaların

hastane hasta notları, laboratuvar değerleri, radyoloji raporları ve sistemde kayıtlı reğeteleri değerlendirilerek doğrulanarak 150 hasta çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- ✓ Kronik Hep B tanısı alan hastalar
- ✓ HBV DNA yüksek olan hastalar
- ✓ Tedavisini bizim başlattığımız hastalar
- ✓ 18 yaşından büyük hastalar

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- ✓ Tedavisini bizim başlatmadığımız hastalar
- ✓ Tedavi almayan hastalar
- ✓ Tek bir HBV DNA değeri olup takibi olmayan hastalar
- ✓ 18 yaşından küçük hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların aşağıdaki bilgileri taranarak kayıt altına alındı:

- ✓ Demografik özellikleri (cinsiyet, yaş),
- ✓ Başvuru esnasındaki ve güncel vital parametreleri
 - Başvuru HBV DNA,
 - HBE AG,
 - Anti HBE,
 - Delta Antikoru,
 - HDV RNA,
 - Biyopsi,
 - Fibrozis,
 - HAI Skoru,
 - Hangi Tedavi/Etken Madde,
 - Ne Kadar Süredir Alıyor,
 - HBS AG Kaybı Oldu Mu/Anti Hbs Pozitifleşti Mi?,
 - HBV DNA Kaç Ayda Negatifleşti,
 - İlk Başvuru HGB,
 - İlk Başvuru PLT,
 - İlk Başvuru ALT,

- İlk Başvuru AFP,
- İlk Başvuru ALBÜMİN,
- İlk Başvuru INR,
- İlk USG'de KRC Durumu,
- Güncel HBS AG,
- Güncel HBV DNA,
- Güncel HGB,
- Güncel PLT,
- Güncel ALT,
- Güncel AFP,
- Güncel ALBÜMİN,
- Güncel INR,
- Güncel USG'de KRC Durumu

Hastalar tedavilerinden kullanılan etken maddeye Entekavir, TAF ve TDF olarak üç gruba ayrılarak hasta özelliklerinin (yaş ve cinsiyet) ve yukarıda sayılan parametrelerin kullanılan etken maddeye göre farklılaşıp farklılaşmadığı analiz edildi. Hastalar tedavi sonucuna göre başarılı olan ve başarısız olan olarak iki gruba ayrılarak yukarıda sayılan parametrelerin tedavi sonucunu öngörmedeki etkinliği karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile verildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Tedavide kullanılan etken maddeye göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi, Kruskal Wallis-H Testi ve One-Way ANOVA testleri ile farklılığın kaynağının tespit edilmesinde Post Hoc testi olarak Tamhane's T2 ve LSD kullanıldı. Tedavi sonucunun öngörülmesinde hastaları laboratuvar parametrelerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmin değeri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplandı. Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı ve DTROC:

Tanı Testleri ve ROC Analizi Yazılım ile analiz edildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (79,80).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta Özellikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=150)
Cinsiyet, n (%)	
<i>Kadın</i>	51(34,00)
<i>Erkek</i>	99(66,00)
Yaş (yıl), Ort±SS	47,66±13,60

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın yaş ortalaması 47,66±13,60 yılıdır. Hastaların (%34,00)’si kadın ve (%66,00)’i erkektir.

Hastaların laboratuvar bulgularına ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların Klinik Özellikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=120) Medyan (IQR)
HBV DNA, Medyan (IQR)	8.554,50(604,00-889.200,00)
İlk HBS AG Titresi, Ort±SS	3.252,50±1.430,02
Başvuru HBV DNA, Medyan (IQR)	1.321.000,00(14.130,00-19.740.000,00)
HBE AG, n (%)	
<i>Negatif</i>	115(76,70)
<i>Pozitif</i>	32(21,30)
<i>Bakılmadı</i>	3(2,00)
ANTI HBE, n (%)	
<i>Negatif</i>	32(21,30)
<i>Pozitif</i>	115(76,70)
<i>Bakılmadı</i>	3(2,00)
Delta Antikoru, n (%)	
<i>Negatif</i>	138(92,00)
<i>Pozitif</i>	7(4,70)

<i>Bakılmadı</i>	5(3,30)
HDV RNA, n (%)	
<i>Negatif</i>	71(47,30)
<i>Pozitif</i>	5(3,30)
<i>Bakılmadı</i>	74(49,30)
Biyopsi, n (%)	
<i>Var</i>	66(44,00)
<i>Yok</i>	84(56,00)
Fibrozis, <i>Medyan (IQR) (n=66)</i>	2,00(1,00-3,00)
HAİ Skoru, <i>Medyan (IQR) (n=66)</i>	6,00(7,00-8,00)
Hangi Tedavi/Etken Madde, n (%)	
<i>Entekavir</i>	22(14,70)
<i>TAF</i>	14(9,30)
<i>TDF</i>	114(76,00)
Kaç aydır tedavi alıyor, <i>Medyan (IQR)</i>	32,00(14,00-889.52,00)
Tedavi Sonucu	
<i>Başarılı</i>	148(98,70)
<i>Başarısız</i>	2(1,30)
HBS AG Kaybı Oldu Mu/Anti HBs	
Pozitifleşti Mi? n (%)	
<i>Evet</i>	2(1,30)
<i>Hayır</i>	148(98,70)
HBV DNA Kaç Ayda Negatifleşti, <i>Medyan (IQR), (n=120)</i>	7,00(5,00-12,75)
İlk Başvuru HGB, <i>Medyan (IQR)</i>	14,30(13,00-15,83)
İlk Başvuru PLT, Ort±SS	195.060.00±83.287,42
İlk Başvuru ALT, <i>Medyan (IQR)</i>	57,50(27,75-160,50)
İlk Başvuru AFP, <i>Medyan (IQR)</i>	4,20(2,40-7,95)
İlk Başvuru ALBÜMİN, <i>Medyan (IQR)</i>	3,90(3,50-4,20)
İlk Başvuru INR, <i>Medyan (IQR)</i>	1,10(1,10-1,23)
İlk USG'DE KRC Durumu, n (%)	
<i>Normal</i>	87(58,00)

<i>KR KRC HASTALIĞI</i>	42(28,00)
<i>KR-S</i>	21(14,00)
Güncel HBS AG, <i>Medyan (IQR)</i>	3.954,00(2.645,25-4.761,25)
Güncel HBV DNA	
<i>Negatif</i>	141(94,00)
<i>Pozitif</i>	9(6,00)
Güncel HGB, <i>Medyan (IQR)</i>	14,60(12,70-16,20)
Güncel PLT, Ort±SS	195.980.00±72.179,26
Güncel ALT, <i>Medyan (IQR)</i>	41,00(25,00-60,00)
Güncel AFP, <i>Medyan (IQR)</i>	2,18(3,00-4,75)
Güncel ALBÜMİN, <i>Medyan (IQR)</i>	4,20(3,80-4,40)
Güncel INR, <i>Medyan (IQR)</i>	1,10(1,10-1,20)
Güncel USG'DE KRC Durumu, <i>n (%)</i>	
<i>Normal</i>	83(55,30)
<i>KR KRC HASTALIĞI</i>	45(30,00)
<i>KR-S</i>	22(14,70)

Tablo 10'da tedavide kullanılan etken maddeye göre hasta özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Tedavide Kullanılan Etken Maddeye Göre Hasta Özellikleri

Değişkenler	Etken Madde			P
	Entekavir (n=22)	TAF (n=14)	TDF (n=114)	
Yaş (yıl), Ort±SS	55,63±12,91	50,45±10,42	45,78±13,54	0,005
Cinsiyet, <i>n (%)</i>				
<i>Kadın</i>	7(31,80)	5(35,70)	39 (34,20)	0,067
<i>Erkek</i>	15(68,20)	9(64,30)	75(55,80)	

Tedavide kullanılan etken maddeye göre hastaların cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p=0,067$). Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların yaş ortalaması ($p=0,005$), TDF etken maddesi kullanılan hastalara göre daha yüksek gözlemlendi.

Tablo 11'de tedavide kullanılan etken maddeye göre hasta özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 11. İlk USG KC Durumuna Göre Güncel USG Karşılaştırması

İlk USG’de KRC Durumu	Güncel USG			χ^2	Serbestlik Derecesi	p
	Normal n(%)	KR KRC Hastalığı n(%)	KR-S n(%)			
Normal	76(87,4)	11(12,6)	0(0,00)	211,818	4	0,000
KR KRC Hastalığı	7(16,7)	34(81,0)	1(2,4)			
KR-S	0(0,0)	0(0,0)	21(100,0)			

İlk USG KC Durumu ile Güncel USG Durumu arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki vardır (χ^2 (4) = 211,818; $p < 0,000$).

İlk USG KC Durumu “Normal” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %87,4’ünün (n=76) “Normal” bulguda ve %12,6’sının (n=11) “KR KRC Hastalığı” bulguda olduğu izlendi.

İlk USG KC Durumu “KR KRC Hastalığı” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %16,7’sinin (n=7) “Normal” bulguda, %81,0’ının (n=34) “KR KRC Hastalığı” bulguda ve %2,4’ünün (n=1) “KR-S” bulguda olduğu izlendi.

İlk USG KC Durumu “KR-S” bulgu olan hastaların son USG sonuçları bağlamında %100,00’ının (n=21) “KR-S” bulguda olduğu izlendi.

Tablo 12. Tedavide Kullanılan Etken Maddeye Göre Hastaların Klinik Özellikleri

Değişkenler	Etken Madde			p
	Entekavir (n=22) Medyan (IQR)	TAF (n=14) Medyan (IQR)	TDF (n=114) Medyan (IQR)	
HBV DNA	5.590,00(75,75-155.970,00)	12.629,50(790,50-6.743.250,00)	8.974,50(589,00-3.743.000,00)	0,348
İlk HBS AG Titresi*	3.392,55±1.381,20	2.623,14±1.258,49	3.302,76±1.450,61	0,217
Başvuru HBV DNA	775.500,00(1.541,25-18.932.500,00)	1.501.00(17.264,75-20.620.00,00)	1.702.000,00(14.182,00-20.695.000,00)	0,604
Fibrozis, (n=66)	4,00(2,00-6,00)	3,00(2,00-4,00)	2,00(1,00-3,00)	0,367
HAİ Skoru, (n=66)	10,30(7,00-14,00)	7,00(6,00-8,00)	6,00(6,00-8,00)	0,394
Ne Kadar Süredir Alıyor	36,50(18,75-36,50)	37,00(27,50-45,75)	30,00(14,00-52,00)	0,531
HBV DNA Kaç Ayda Negatifleşti (n=120)	12,00(6,75-16,75)	9,00(5,00-24,25)	6,50(4,00-11,00)	0,031
İlk Başvuru HGB	13,40(11,08-14,53)	14,50(13,65-15,33)	14,45(13,35-16,00)	0,008
İlk Başvuru PLT*	138.863,64±71.266,30	166.928,57±71.292,97	209.359,65±81.847,27	0,000
İlk Başvuru ALT	34,00(26,50-77,50)	47,00(27,50-82,75)	66,50(28,25-258,25)	0,133

İlk Başvuru AFP	6,95(3,25-25,75)	4,60(3,08-7,88)	3,85(2,20-6,55)	0,068
İlk Başvuru ALBÜMİN	3,40(2,73-4,00)	3,70(3,13-4,00)	3,90(3,60-4,23)	0,005
İlk Başvuru INR	1,20(1,10-1,80)	1,20(1,10-1,55)	1,10(1,10-1,20)	0,009
Güncel HGB	4.418,50(3.166,25-4.869,75)	3.699,50(2.977,50-4.360,25)	3.937,50(2.601,75-4.801,25)	0,461
Güncel PLT*	137.045,46±64.989,73	192.428,57±65.891,19	207.789,48±69.041,54	0,000
Güncel ALT	25,50(18,75-40,00)	34,50(20,25-59,25)	25,00(19,00-39,25)	0,367
Güncel AFP	3,70(2,63-14,25)	3,00(2,00-5,05)	2,85(2,10-4,35)	0,154
Güncel ALBÜMİN	3,85(2,55-4,13)	4,10(3,55-4,40)	4,30(3,90-4,40)	0,000
Güncel INR	1,30(1,10-1,63)	1,20(1,10-1,33)	1,10(1,00-1,20)	0,001

*Ort±SS ile verilmiştir. Kruskal Wallis-H Testi One-Way ANOVA, Post Hoc: Tamhane's T2 ve LSD.

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların medyan HBV DNA Kaç Ayda Negatifleşti (n=120) değeri 12,00(6,75-16,75) TAF etken maddesi kullanılanların 9,00(5,00-24,25) ve TDF etken maddesi kullanılanların 6,50(4,00-11,00) olup TAF etken maddesi kullanılan hastaların HBV DNA Kaç Ayda Negatifleşti (n=120) değerlerinin TDV etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,031).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların İlk Başvuru HGB değeri 13,40(11,08-14,53) TAF etken maddesi kullanılanların 14,50(13,65-15,33) ve TDF etken maddesi kullanılanların 14,45(13,35-16,00) olup TAF etken maddesi ve TDF etken maddesi kullanılan hastaların İlk Başvuru HGB değerlerinin Entekavir etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,008).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların ortalama İlk Başvuru PLT değeri 138.863,64±71.266,30, TAF etken maddesi kullanılanların 166.928,57±71.292,97 ve TDF etken maddesi kullanılanların 209.359,65±81.847,27 olup TDF etken maddesi kullanılan hastaların İlk Başvuru PLT değerlerinin Entekavir etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,000).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların medyan İlk Başvuru ALBÜMİN değeri 3,40(2,73-4,00), TAF etken maddesi kullanılanların 3,70(3,13-4,00) ve TDF etken maddesi kullanılanların 3,90(3,60-4,23) olup TDF etken maddesi kullanılan hastaların İlk Başvuru ALBÜMİN değerlerinin Entekavir etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,005).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların medyan İlk Başvuru INR değeri 1,20(1,10-1,80), TAF etken maddesi kullanılanların 1,20(1,10-1,55) ve TDF etken maddesi kullanılanların 1,10(1,10-1,20) olup Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların İlk Başvuru INR değerlerinin TDF etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,009).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların ortalama Güncel PLT değeri 137.045,46±64.989,73, TAF etken maddesi kullanılanların 192.428,57±65.891,19 ve TDF

etken maddesi kullanılanların 207.789,48±69.041,54 olup TAF etken maddesi ve TDF etken maddesi kullanılan hastaların Güncel PLT değerlerinin Entekavir etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,000).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların medyan Güncel Albümin değeri 3,85(2,55-4,13), TAF etken maddesi kullanılanların 4,10(3,55-4,40) ve TDF etken maddesi kullanılanların 4,30(3,90-4,40) olup TDF etken maddesi kullanılan hastaların Güncel Albümin değerlerinin Entekavir etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,000).

Tedavisinde Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların medyan Güncel INR değeri 1,30(1,10-1,63), TAF etken maddesi kullanılanların 1,20(1,10-1,33) ve TDF etken maddesi kullanılanların 1,10(1,00-1,20) olup Entekavir etken maddesi kullanılan hastaların Güncel INR değerlerinin TDF etken maddesi kullanılanlardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,001).

Hastalarda tedavi sonucunu belirlemede laboratuvar parametreleri için yapılan ROC analizi sonucu Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 13. Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi Sonucunu Belirlemede Ayırt Edici Performansı

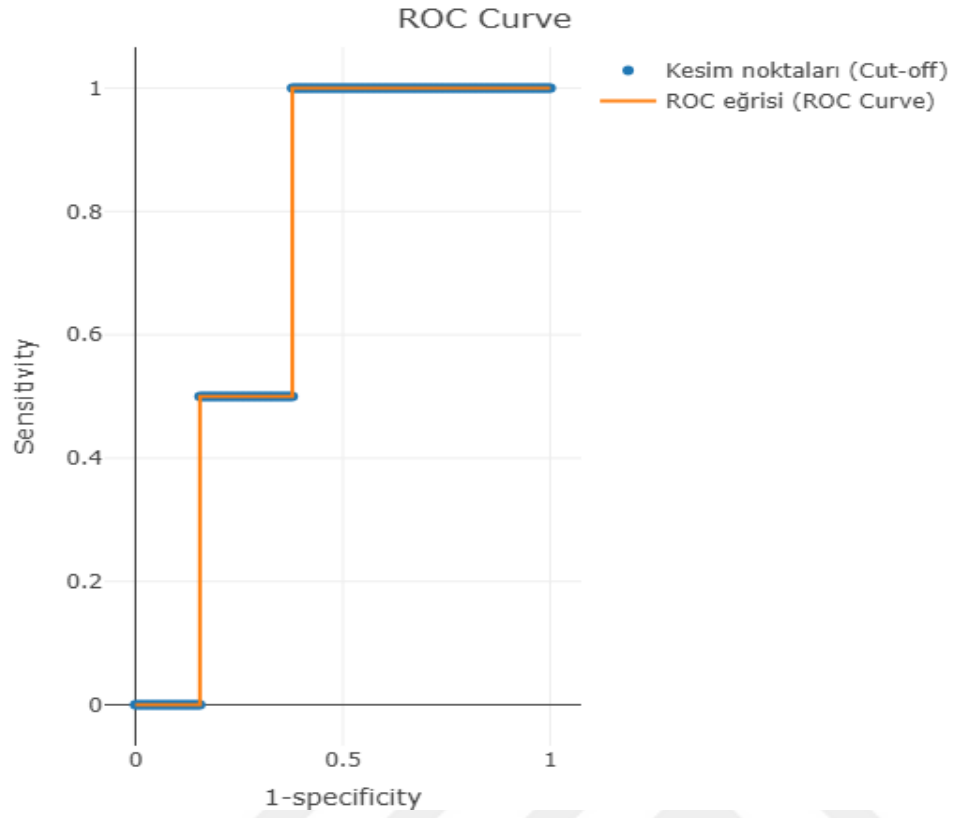
Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Youden İndeksi (Youden Index)	Kesin Noktası (Cut- off value)	Duyarlılık (Sensitivity)	Seçicilik (Specificity)
HBV DNA	0,723 (0,296- 1,000)	0,306	0,507	8.554,50	1,000	0,507
İlk HBS AG Titresi*	0,534 (0,000- 1,000)	0,096	0,385	1.444,50	0,500	0,885
Başvuru HBV DNA	0,733 (0,506- 0,960)	0,044	0,622	5.394.500,00	1,000	0,622
Ne Kadar Süredir Alıyor	0,551 (0,116- 0,985)	0,819	0,324	17,50	1,000	0,324
İlk Başvuru HGB	0,49 (0,216- 0,763)	0,942	0,345	13,55	1,000	0,345
İlk Başvuru PLT*	0,659 (0,277- 1,00)	0,415	0,466	204.000,00	1,000	0,466
İlk Başvuru ALT	0,595 (0,47- 0,719)	0,136	0,541	50,50	1,000	0,541

İlk Başvuru AFP	0,412 (0-1)	0,803	0,264	8,40	0,5	0,764
İlk Başvuru ALBÜMİN	0,735 (0,253-1,000)	0,34	0,473	2,25	0,5	0,973
İlk Başvuru INR	0,532 (0-1)	0,94	0,453	2,05	0,5	0,953
Güncel HGB	0,649 (0,28-1)	0,43	0,453	15,05	1,000	0,453
Güncel PLT*	0,774 (0,51-1)	0,042	0,635	170.000,00	1,000	0,635
Güncel ALT	0,84 (0,588-1,000)	0,008	0,709	34,50	1,000	0,709
Güncel AFP	0,65 (0-1)	0,662	0,493	0,75	0,500	0,993
Güncel ALBÜMİN	0,828 (0,598-1,000)	0,005	0,682	3,95	1,000	0,682
Güncel INR	0,515 (0-1)	0,969	0,399	1,45	0,500	0,899

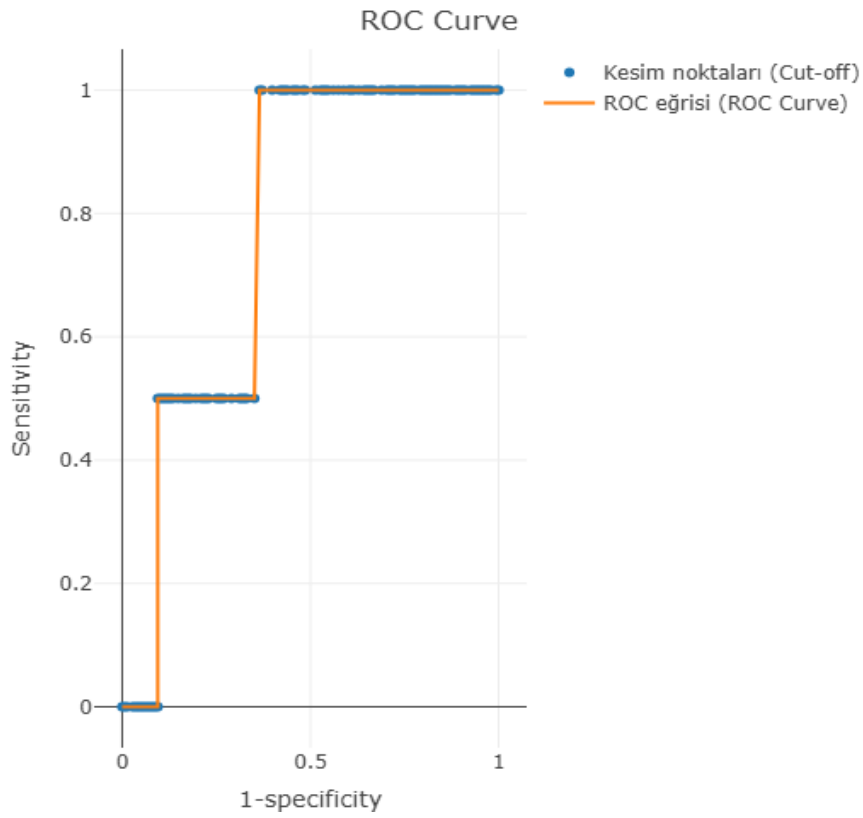
AUC; Area Under Curve, GA; güven aralığı

Başvuru HBV DNA (AUC=0,733 [95%GA: (0,506-0,960)]; p=0,044; Şekil 3), Güncel PLT (AUC=0,774 [%95GA: 0,51-1]; p=0,042; Şekil 12), Güncel ALT (AUC=0,84 [95%GA: 0,588-1,000]; p=0,008; Şekil 13) ve Güncel ALBÜMİN (AUC=0,828 [95%GA: 0,598-1,000]; p=0,005; Şekil 15) değişkenlerinin tedavi sonucunu ayırt edebildiği belirlendi.

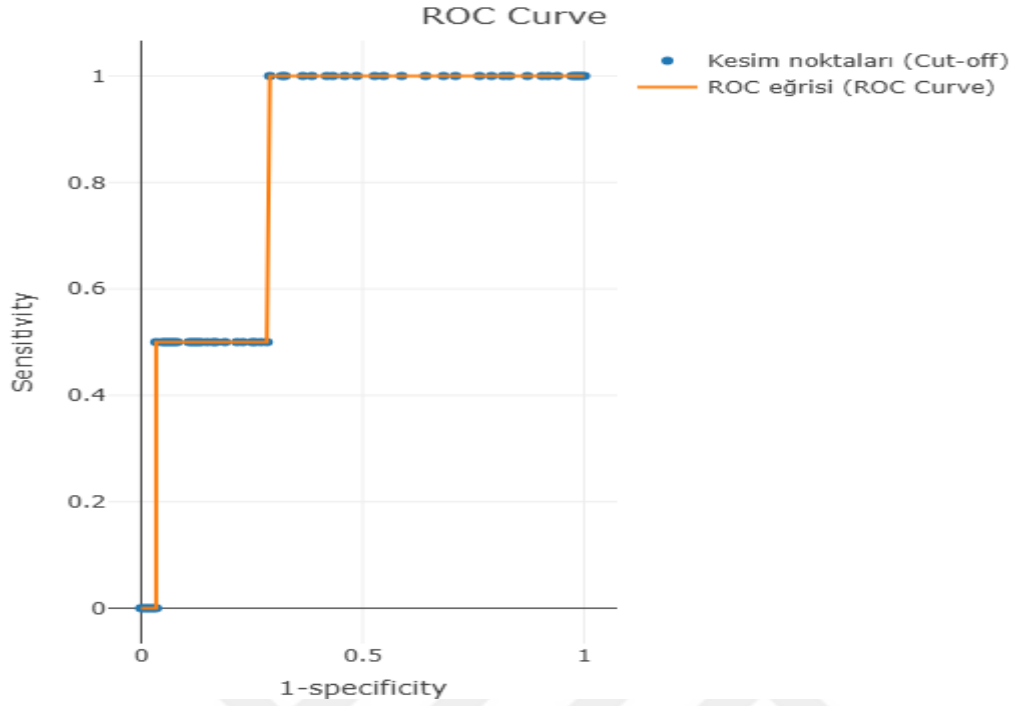
Başvuru HBV DNA değerinde Youden indeks (0,622) ile belirlenen 5.394.500,00 kesim noktası için duyarlılık 1,000 ve seçicilik 0,622; Güncel PLT değerinde Youden indeks (0,635) ile belirlenen 170.000,00 kesim noktası için duyarlılık 1,000 ve seçicilik 0,635; Güncel ALT değerinde Youden indeks (0,709) ile belirlenen 34,50 kesim noktası için duyarlılık 1,000 ve seçicilik 0,709; Güncel ALBÜMİN değerinde Youden indeks (0,682) ile belirlenen 3,95 kesim noktası için duyarlılık 1,000 ve seçicilik 0,682 olarak hesaplandı.



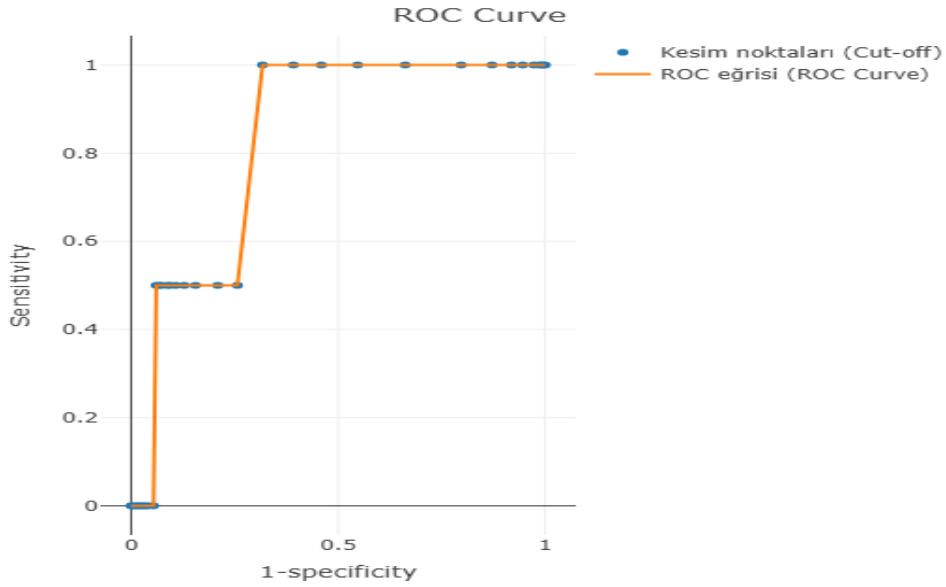
Şekil 2. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Başvuru HBV DNA için ROC Eğrisi



Şekil 3. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel PLT için ROC Eğrisi



Şekil 4. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel ALT için ROC Eğrisi



Şekil 5. Tedavi sonucunun öngörülmesinde Güncel ALBÜMİN için ROC Eğrisi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran 150 kronik hepatit B (KHB) hastasının retrospektif olarak incelenmesiyle, farklı antiviral ajanlarla (Entekavir [ETV], Tenofovir Disoproksil Fumarat [TDF] ve Tenofovir Alafenamid [TAF]) yürütülen tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada yalnızca virolojik yanıt değil, aynı zamanda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tedavi başarısındaki öngörü gücü detaylı olarak incelenmiş ve elde edilen veriler çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Tedavi uygulanan 150 hastanın %98,7'sinde HBV DNA'nın negatifleşmesi, yüksek bir tedavi başarısını göstermektedir. Bu oran, Beştepe Dursun ve Çelik'in (81) çalışmasında TDF grubunda %100 ve ETV grubunda %90 olarak raporlanan virolojik yanıt oranlarıyla uyumludur. Aktuğ Demir ve ark.'nın (82) çalışmasında TDF kullanan hastalarda tedavinin 24. Haftasında HBeAg pozitif hastaların %64,4'ünde, negatif hastaların %67,3'ünde; 48. haftasında HBeAg pozitif hastaların %83'ünde, negatif hastaların %79'unda ALT normalizasyonu izlenmiştir.

Kahveci ve ark.'nın (83) çalışmasında TAF'ın KHB için hastalığı kontrol ederek ve komplikasyonları önleyerek etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır. Yuan ve ark.'ın (84) çalışmasında tedavi verilen 48 haftanın sonunda TAF tedavisi alan hastaların virolojik yanıtlarının ETV tedavisi alan hastalardan anlamlı bir şekilde daha yüksek (%93,3 vs %66,7, P = 0,012) olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da TDF ve ETV gruplarında HBV DNA baskılanması etkin bulunmuştur. Ancak çalışmamızda ETV grubunda daha erken dönemde HBV DNA baskılanması elde edilmiş, bu da literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir.

Peng ve ark.'nın (85) çalışmasında TMF (Tenofovir Amibufenamid) ve TAF karşılaştırılmış, her iki ajanın virolojik etkinliklerinin benzer olduğu, ancak TMF'in lipid profillerinin kötüleşmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Bu sonuçlar, komorbiditesi yüksek hastalar için TAF'ın uygun bir seçenek olduğunu vurgularken, çalışmamızda da TAF grubunda daha genç hasta yaş ortalamasının tespit edilmesi (p=0,005), hasta seçiminde klinik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir.

Li ve ark.'ın (86) çalışmasında, ETV tedavisine rağmen düşük viremi izlenen hastalarda TAF'a geçişin etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (6). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da ETV grubundaki hastaların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve bu grupta başlangıç HGB, PLT, albümin ve ALT düzeylerinin düşük; INR'nin ise yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu parametreler, ETV grubundaki hastaların daha ileri evre fibrotik hastalığı temsil ettiğini göstermektedir. Başlangıç PLT değerlerinin ETV grubunda anlamlı şekilde düşük ($138.863/\text{mm}^3$), TDF grubunda ise yüksek ($209.359/\text{mm}^3$) olduğu bulunmuştur ($p=0,000$), bu da fibrozis düzeyiyle ilişkili olabilir.

Güncel laboratuvar verileri incelendiğinde, TDF grubundaki PLT ve albümin değerlerinin daha yüksek; INR'nin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, TDF grubundaki hastalarda daha iyi karaciğer rezerv kapasitesine işaret etmektedir. Song v ark.'ın (87) çalışmasında da TDF'nin özellikle yüksek viral yükü seyreden hastalarda erken dönemde etkili baskılama sağladığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda, TDF ile ortalama 6,5 ayda, TAF ile 9 ayda, ETV ile ise 12 ayda HBV DNA negatifleşmesi saptanmıştır. Bu bulgular, antiviral ajanlar arasındaki farmakodinamik farklılıkları ve hasta seçiminin önemini vurgulamaktadır.

ALT düzeyleri tedavi başarısının öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç olarak ön plana çıkmaktadır. ROC analizinde güncel ALT'nin AUC değeri 0,84 olarak hesaplanmış ve 34,5 IU/L eşliğinin altında olması, tedavi başarısı için yüksek özgüllükte bir öngördürücü olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, Sönmez ve ark.'ın (88) çalışmasında da ALT normalizasyonunun başlangıç ALT düzeyi ve nekroinflamasyonla ilişkili olduğunu bildiren sonuçlarla örtüşmektedir. Aynı şekilde güncel albümin düzeyi de tedavi başarısı açısından güçlü bir prediktör olarak bulunmuştur (cut-off: 3,95 g/dL, AUC: 0,828). Düşük albümin düzeylerinin tedavi başarısızlığı ile anlamlı ilişkisi, karaciğer rezervinin klinik önemini göstermektedir.

İnci ve ark.'ın (89) çalışmasında, HbeAg pozitif olan grubun ortalama ALT düzeyinin daha yüksek olduğu ($p<0,000$) olduğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da ALT düzeyinin erken virolojik yanıtı öngörmeye anlamlı olduğu görülmüştür. Özellikle TAF alan hastalarda ALT normalizasyonunun daha erken sağlandığı dikkat çekmiştir.

Alkan ve ark.'ın (90) çalışmasında, takip süresi sonunda (24. ayda) TDF grubundaki hastaların %100'ünde, ETV grubundakilerin ise %89'unda HBV DNA negatif ($p=0.31$)

olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda da HBeAg negatif hastalarda ETV ile daha yüksek oranda HBV DNA baskılanması elde edilmiştir. Bu bulgu, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımının önemini vurgulamaktadır.

Baykan ve Kasap'ın (91) çalışmasında HBsAg düzeylerinin, özellikle HBeAg pozitif hastalarda, HBV DNA ve fibrozis skoru ile korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HBsAg kaybı sadece %1,3 oranında izlenmiş ve HBsAg düzeyi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum, HBeAg negatif hasta oranının yüksekliği (%76,7) ile açıklanabilir.

Alkan Çeviker ve ark.'ın (92) çalışmasında, HBeAg pozitif hastalarda ALT ve HBV DNA düzeylerinin yüksek olduğu, fakat biyopsi skorlarının HBeAg durumuna göre anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, tedavi grupları arasında HAI ve fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak Entekavir grubunda daha yüksek fibrozis ve HAI skorlarının izlenmesi, bu ajanın daha ileri evre hastalara verildiğini düşündürmektedir.

Geng ve ark.'ın (93) ile Foucher ve ark.'ın (94) çalışmalarında USG'nin, özellikle laboratuvar testleri sınırlı olduğunda takipte önemli, etkin ve hassas bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da Ultrasonografi (USG) bulguları, tedavi sürecinde morfolojik değişiklikleri değerlendirmede faydalı olmuştur. İlk USG'si normal olan hastaların %87,4'ünde son USG de normal kalırken, ilk USG'sinde kronik karaciğer hastalığı saptananların %81'inde bu bulgunun devam ettiği görülmüştür.

Buti ve ark.'ın (95) çalışmasında, özellikle TAF alan hastalarda daha belirgin bir fibrozis gerilemesi izlenmiştir. Çalışmamızda da TAF grubundaki hastalarda USG ve biyokimyasal belirteçlerle izlenen karaciğer fibrozisinin gerileme eğilimi dikkat çekicidir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamız mevcut literatür ile büyük ölçüde örtüşmekte olup, bazı açılardan özgün katkılar da sunmaktadır. Özellikle TAF grubunun hem biyokimyasal hem de virolojik yanıt açısından güçlü profili, bu ilacın klinik kullanımda öne çıkabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ROC analizi ile yapılan değerlendirmelerde, bazı biyobelirteçlerin (örneğin ALT, AST, HBV DNA) tedavi yanıtını öngörmedeki rolü de net olarak ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, TDF'nin daha erken ve güçlü viral supresyon sağladığını, ETV grubunun ileri fibrozisle ilişkili olabileceğini ve ALT, PLT, albümin gibi

biyobelirteçlerin tedavi başarısının öngörülmesinde değerli olduğunu ortaya koymuştur. Bu parametrelerin, hasta yaşı, komorbiditeler ve karaciğer rezerv kapasitesi gibi klinik faktörlerle birlikte bireyselleştirilmiş tedavi kararlarında dikkate alınması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli, uzun dönemli ve prospektif çalışmalarda; ALT, HBsAg, HBV DNA ve PLT gibi göstergelerin prognostik rolü daha da netleştirilmeli, USG temelli protokollerin düşük kaynaklı bölgelerde yaygınlaştırılması hedeflenmelidir.

Bu çalışmanın özgün yönlerinden biri, literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmıyla doğrudan karşılaştırmalı değerlendirme yapılmış olmasıdır. Bu karşılaştırmalar, gerçek yaşam verisi sunan güncel çalışmalarla örtüşmekte ve Türkiye'deki hasta popülasyonuna özgü klinik profilin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Bulgularımız, hem bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımını desteklemekte hem de tedavi yanıtını öngörmede kullanılan laboratuvar ve görüntüleme bulgularının entegrasyonunun önemini ortaya koymaktadır. Özellikle virolojik yanıt süresi, laboratuvar göstergelerle ilişkilendirildiğinde, tedavi stratejilerinin daha rasyonel şekilde yönlendirilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hasta alt gruplarında kullanılan antiviral ajanların seçimi ile tedavi başarısı arasındaki ilişkiyi irdeleyen bu analiz, hem klinik karar verme süreçlerine ışık tutmakta hem de ileriye dönük prospektif çalışmalara yön vermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, kronik hepatit B tanısıyla izlenen 150 hastanın tedavi süreçleri retrospektif olarak değerlendirilmiş, farklı antiviral ajanlara verilen virolojik ve biyokimyasal yanıtlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, tedavi yanıtını etkileyebilecek olası klinik ve laboratuvar göstergelerin tanımlanması hedeflenmiştir

Elde edilen bulgulara göre, tedavi başarısı ile ilişkili en anlamlı laboratuvar parametreleri; başvuru HBV DNA düzeyi, güncel ALT, güncel PLT ve güncel albümin düzeyleri olmuştur. ROC analizi sonuçlarına göre bu parametrelerin her biri tedavi başarısını ayırt etmede yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip belirteçler olarak öne çıkmıştır.

Tedavi grupları karşılaştırıldığında, TDF uygulanan hastalarda HBV DNA negatifleşmesinin daha kısa sürede gerçekleştiği ve karaciğer rezervine ilişkin göstergelerden PLT ile albümin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın, Entekavir alan hastaların ileri yaşta olduğu ve daha düşük hematolojik parametrelerle

izlendiği gözlenmiş; bu bulgular, tedavi tercihinde hastanın klinik evresinin belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir

Çalışmamızın literatürde yer alan güncel verilerle büyük ölçüde örtüştüğu, bazı yönleriyle ise hasta popölasyonuna özgü farklar içerdii anlaşılmıştır. Bu çalışmanın bulguları, ALT ve albümin gibi yaygın olarak kullanılan biyokimyasal parametrelerin, tedavi yanıtının öngörölmesinde erişilebilir ve uygulanabilir biyobelirteçler olarak değerdendirilebileceğini göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, kronik hepatit B yönetiminde kişiye özgü tedavi yaklaşımlarının önemini bir kez daha vurgulamakta; hastanın başlangıçtaki klinik özellikleri ve laboratuvar profiline göre yapılan antiviral tedavi seçimlerinin, tedavi başarısını direkt etkileyebilecek önemli bir belirleyici rol üstlendiğini göstermektedir. Bu çerçevede, ileriye dönük olarak daha geniş hasta gruplarını kapsayan ve uzun süreli izlem verilerine dayalı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, vd. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. Nisan 2018;67(4):1560-99.
2. Birengel MS, Tekeli ME. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. İçinde: Köksal İ, Leblebicioğlu H, editörler. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp; 2009. s. 11-24.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı ve Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı; 2018. Report No.: Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1102.
4. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg*. 2012;4(2):54-8.
5. Akhan S, Aynioğlu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, vd. Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Derg Klinik J*. 30 Mart 2015;27(1):2-18.
6. Jilbert A. Immune responses to duck hepatitis B virus infection. *Dev Comp Immunol*. 01 Mart 2000;24(2-3):285-302.
7. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, vd. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. Ocak 2016;63(1):284-306.
8. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. Ocak 2017;42:168-75.
9. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharm*. Kasım 2012;67(11):883-90.
10. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. Mart 2016;23(3):154-69.
11. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, vd. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. Ağustos 2017;67(2):370-98.
12. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, vd. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. Ocak 2016;10(1):1-98.

13. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. Ekim 2015;386(10003):1546-55.
14. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva; Report No.: ISBN 978-92-4-156545-5.
15. Choi WM, Choi J, Lim YS. Hepatitis B: epidemiology, natural history, and diagnosis. İçinde: *Comprehensive Guide to Hepatitis Advances* [Internet]. Elsevier; 2023 [a.yer 03 Ağustos 2025]. s. 183-203. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323983686000070>
16. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, vd. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. Aralık 2011;11(1):337.
17. Kushner T. Delta hepatitis epidemiology and the global burden of disease. *J Viral Hepat*. Nisan 2023;30(S1):5-11.
18. Ni Y, Huang L, Chang M, Yen C, Lu C, You S, vd. Two Decades of Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan: Impact and Implication for Future Strategies. *Gastroenterology*. Nisan 2007;132(4):1287-93.
19. Arikan A. Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus. *Klinik DergisiKlinik J*. 02 Eylül 2016;29(2):56-60.
20. Tekeli E. Hepatit B Aşısı ve Hepatit B'den Korunma. İçinde: Tekeli E, Balık İ, editörler. *Viral Hepatit*. 1. Ankara: VTTSD Yayını; 2003.
21. Gürses G. HBSAG Negatif Olgularda HBV DNA Pozitifliğinin Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. [Şanlıurfa]: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2006.
22. Akarca US. Hepatit Virus İnfeksiyonu Doğal Seyri. İçinde: Ökten A, Çakaloğlu Y, editörler. *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2003.
23. Hall SAL, Burns GS, Mooney BJ, Millen R, Morris R, Vogrin S, vd. Hepatitis B Virus Flares After Nucleot(s)ide Analogue Cessation Are Associated With Activation of Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *J Infect Dis*. 28 Aralık 2022;227(1):123-32.
24. Schollmeier A, Glitscher M, Hildt E. Relevance of HBx for Hepatitis B Virus-Associated Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 04 Mart 2023;24(5):4964.
25. Liang JT. Hepatitis B: The virus and disease #. *Hepatology*. Mayıs 2009;49(Suppl. 5):S13-21.
26. Boni C, Rossi M, Montali I, Tiezzi C, Vecchi A, Penna A, vd. What Is the Current Status of Hepatitis B Virus Viro-Immunology? *Clin Liver Dis*. Kasım 2023;27(4):819-36.
27. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. Aralık 2014;384(9959):2053-63.

28. Michalak TI. The Initial Hepatitis B Virus-Hepatocyte Genomic Integrations and Their Role in Hepatocellular Oncogenesis. *Int J Mol Sci.* 03 Ekim 2023;24(19):14849.
29. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine.* Mart 1990;8:S18-20.
30. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet.* Kasım 2018;392(10161):2313-24.
31. İnan D. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı. İçinde: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editörler. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2015.
32. Rajčević S, Medić S, Patić A, Dragnić N, Ristić M, Vuković V, vd. Seroprevalence Study of Anti-HBs Antibodies in the General Population of Vojvodina, Serbia. *Medicina (Mex).* 06 Mart 2024;60(3):436.
33. Japhet MO, Adesina OA, Donbraye E, Adewumi MO. Hepatitis B Core IgM antibody (anti-HBcIgM) among hepatitis B Surface antigen (HBsAg) negative blood donors in Nigeria. *Virol J.* Aralık 2011;8(1):513.
34. HabiLoğlu AD, Gürbüz Y, Ünver Ulusoy T, Şakar C, Şencan İ. The effect of HBeAg positivity on susceptibility in noninvasive methods used to detect liver injury in chronic hepatitis B patients. *Turk Bull Hyg Exp Biol.* 2024;81(1):31-44.
35. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. İçinde: Tabak F, Tosun S, editörler. Viral Hepatit. 1. bs İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2013. s. 161-80.
36. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, vd. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion (Paris).* Haziran 2003;43(6):788-98.
37. Prince AM, Lee D, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion (Paris).* Mart 2001;41(3):329-32.
38. Uzunlimalıoğlu Ö. Akut Viral Hepatit Kliniği, Tedavisi ve Korunma. *Klinik Derg Klinik J.* 1988;1(1):61-3.
39. Koçoğlu E, Taş T, Zafer Mengeloğlu F, Karabörk Ş, Ceylan K. HBV DNA Düzeyleri ile HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 05 Eylül 2013;19(2):54-7.
40. Demirtürk N, Kose A, Ural O, Asan A, Barut S, Sumer S, vd. Management of Chronic Hepatitis B Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update. *Klinik Dergisi Klinik J.* 09 Aralık 2023;36(Supplement.1):1-22.
41. Lok ASF, Lai CL. α -fetoprotein monitoring in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* Ocak 1989;9(1):110-5.

42. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, Akbaş H, Güvenç Hİ, Öğünç D, vd. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Olan Hastalarda HBsAg ve HBeAg Değerlerinin HBV DNA ve Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ile Karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 05 Aralık 2013;19(3):119-22.
43. İnanç N, Yalniz M, İSpiRoğlu M, Aygün C, Akbulut HH, DemiRel U, vd. Viral hepatit B enfeksiyonuna ikincil gelişen kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanserli hastalarda interlökin-6, interlökin-10 ve interlökin-18 düzeyleri.
44. Uyanıkoğlu A. Siroz. *Güncel Gastroenteroloji.* 2020;24(2):63-80.
45. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editörler. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1 s.
46. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol.* Şubat 2013;9(2):123-6.
47. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editörler. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology|diagnosis|management.* 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 2 s.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* Temmuz 2012;57(1):167-85.
49. Sherlock S, Dooley J, editörler. *Diseases of the Liver and Biliary System* [Internet]. 1. bs. Wiley; 2001 [a.yer 08 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470986820>
50. Zamor PJ, Lane AM. Interpretation of HBV Serologies. *Clin Liver Dis.* Kasım 2021;25(4):689-709.
51. Hepatitis B Foundation. Understanding Your Test Results [Internet]. [a.yer 01 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/diagnosis/understanding-your-test-results>
52. Loh K, Kew S. Interpreting hepatitis B serology. *Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays.* 2007;2(1):31-2.
53. Chopra G, Gupta P, Anand A, Varma P, Nair V, Rai R. Real Time-PCR HBV-DNA Analysis: Significance and First Experience in Armed Forces. *Med J Armed Forces India.* Temmuz 2005;61(3):234-7.
54. Vivekanandan P, Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Expert Rev Mol Diagn.* Ekim 2010;10(7):921-35.
55. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med.* 22 Şubat 2022;23(2):273-85.
56. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy†. *Hepatology.* Mart 2009;49(3):1017-44.

57. Kouvari M, Valenzuela-Vallejo L, Guatibonza-Garcia V, Polyzos SA, Deng Y, Kokkorakis M, vd. Liver biopsy-based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non-invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi-center study. *Metabolism*. Ekim 2023;147:155666.
58. Mannan R, Misra V, Misra SP, Singh PA, Dwivedi M. A comparative evaluation of scoring systems for assessing necro-inflammatory activity and fibrosis in liver biopsies of patients with chronic viral hepatitis. *J Clin Diagn Res JCDR*. Ağustos 2014;8(8):FC08-12.
59. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik Viral Hepatitlerde Ishak Modifiye Histolojik Aktivite İndeksinin Tek Gözlemci Ve Gözlemciler Arası Tekrarlanabilirliği. *Türk J Pathol*. 2005;21(3-4):58-61.
60. Çınar İ. Inter Observer Agreement of The Modified Ishak Histological Activity Index in Chronic Viral Hepatitis Among Pathologists Trained in Different Centers. *Selcuk Tıp Derg*. 15 Aralık 2023;39.
61. Erdoğan Düzcü S, Öztürk Ş. Relationship of hemogram and biochemical parameters with modified histologic activity index and hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Cukurova Med J*. 2021;46(3):1234-44.
62. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, vd. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. Haziran 1995;22(6):696-9.
63. Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A, vd. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Kasım 2005;22(9):769-74.
64. Dong Y, Wang WP, Xu Y, Cao J, Mao F, Dietrich CF. Point shear wave speed measurement in differentiating benign and malignant focal liver lesions. *Med Ultrason*. 26 Haziran 2017;19(3):259.
65. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz R. Characterization of Focal Liver Lesions (FLL) with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastometry. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 22 Temmuz 2010;31(04):405-9.
66. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, vd. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. Mart 2016;150(3):626-637.e7.
67. Ozbek SS. Karaciger Elastografisi. *Türk Radyoloji Semin*. 11 Temmuz 2019;7(1):13-24.
68. Altay C, Secil M, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye. Sonoelastografinin Temel İlkeleri. *Türk Radyoloji Semin*. 11 Temmuz 2019;7(1):1-12.
69. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, vd. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound

Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 04 Nisan 2013;34(02):169-84.

70. Cui XW. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6329.

71. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, vd. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. Ağustos 2017;67(2):370-98.

72. Lim YS, Suh DJ. Current Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *J Korean Med Sci*. 2004;19(4):489.

73. Ye J, Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Front Immunol*. 07 Eylül 2021;12:733364.

74. Li G, Yue T, Zhang P, Gu W, Gao LJ, Tan L. Drug Discovery of Nucleos(t)ide Antiviral Agents: Dedicated to Prof. Dr. Erik De Clercq on Occasion of His 80th Birthday. *Molecules*. 09 Şubat 2021;26(4):923.

75. Lan MY, Lin HC, Hu TH, Chen SF, Chen CH, Chang YY, vd. Telbivudine-Induced Myopathy: Clinical Features, Histopathological Characteristics, and Risk Factors. *J Clin Neurol Seoul Korea*. Ocak 2023;19(1):52-9.

76. Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Tai DI. One-year efficacy of tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 24 Haziran 2022;101(25):e29269.

77. Chien RN, Liaw YF. Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Viruses*. 21 Şubat 2022;14(2):434.

78. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [a.yer 08 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

79. Yaşar S, Yağın FH, Arslan AK, Yoloğlu S, Çolak C. DTROC: Diagnostic Tests and ROC Analysis Software [Internet]. 2025 [a.yer 06 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://biostatapps.inonu.edu.tr/DTROC/>

80. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. 2018.

81. Beştepe Dursun Z, Çelik İ. Kronik hepatit B hastalarında potent antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 26 Ağustos 2020;13(2):189-99.

82. Aktuğ Demir N, Kölgelir S, Demir LS, Özçimen S. Naif Kronik Hepatit B Hastalarının Bir Yıllık 245 Mg/Gün Tenofovir Disoprosil Fumarate Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Nobel Med*. 2013;9(2):57-62.

83. Kahveci HN. Investigation of Efficacy and Safety in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Tenofovir Alafenamide Treatment. *J Clin Pract Res*. 2024;385-90.

84. Yuan GC, Chen AZ, Wang WX, Yi XL, Tu L, Peng F, vd. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B exhibiting suboptimal response to entecavir. *World J Clin Cases*. 06 Aralık 2023;11(34):8139-46.
85. Peng WT, Jiang C, Yang FL, Zhou NQ, Chen KY, Liu JQ, vd. Tenofovir amibufenamide vs tenofovir alafenamide for treating chronic hepatitis B: A real-world study. *World J Gastroenterol*. 28 Kasım 2023;29(44):5907-18.
86. Li Z, Li L, Niu X, Chen S, Fu Y, Wang C, vd. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia. *Liver Int*. Haziran 2021;41(6):1254-64.
87. Song JE, Lee CH, Kim BS. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. *Korean J Intern Med*. Temmuz 2019;34(4):802-10.
88. Sonmez U, Kaya Ö, Çağlayan D, Arı A. Evaluation of alanine aminotransferase responses in chronic hepatitis B patients using entecavir or tenofovir disoproxil fumarate: Alanine aminotransferase responses in hepatitis B patients. *J Surg Med*. 13 Eylül 2023;7(9):560-3.
89. İnci A, Fincanci M, Kalafat UM. Relationship of HBeAg Status with ALT DNA Level and Liver Histology in Chronic Hepatitis B Patients. *Viral Hepatit Derg*. 05 Ağustos 2015;21(2):52-5.
90. Alkan E, Akin M, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye, Tuna Y, Medical Park Antalya Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya, Türkiye. Entecavir and Tenofovir Treatment in Patients With Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis: A Comparison of Results of Two-Year Treatment. *Klinik Dergisi* Klinik J. 31 Aralık 2020;33(3):264-9.
91. Baykan AR, Kasap E. HbsAg seviyesinin HBV DNA ve karaciğer fibrozisi ile ilişkisi. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 30 Nisan 2023;22(1):13-9.
92. Alkan Çeviker S, Günel Ö, Kiliç SS, Köksal E. Kronik hepatit B hastalarında serum HBV DNA düzeyleri, Hbeag durumu, biyokimyasal parametreler ile karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin şiddeti arasındaki ilişki. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 26 Mart 2020;15(1):32-6.
93. Geng XX, Huang RG, Lin JM, Jiang N, Yang XX. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2016;22(4):294-303.
94. Foucher J. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 01 Mart 2006;55(3):403-8.
95. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, vd. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Kasım 2016;1(3):196-206.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
17/09/2024	7	2024/7-2

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Ali Rıza ÇALIŞKAN'nın "Kliniğimizde Kronik Hepatit B tanısı ile takip edilen hastaların takip ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 02/09/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Serdar OLT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Nezir YILMAZ
Üye

(İmza)

Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Ayşe TAŞ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Savaş SAĞMAK
Üye

(İmza)

Doç.Dr. Tuba Koç ÖZKAN
Üye

8.2.İntihal Raporu

Thenticate

Page 1 of 23 - Cover Page

Submission ID: Incoad-39172467077120

Azize YILDIZ

KLİNİĞİMİZDE KRONİK HEPATİT B TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARININ DE...

Adıyaman Üniversitesi

Document Details

Submission ID

incoad-39172467077120

Submission Date

Aug 26, 2025, 1:51 PM GMT+3

Download Date

Aug 26, 2025, 1:55 PM GMT+3

File Name

Azize Yildiz_26.08.2025_1340.docx

File Size

3.6 MB

66 Pages

14,961 Words

102,207 Characters


iThenticate

Page 2 of 73 - Integrity Overview

Submission ID: Inscud-2017-248337-73

11% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography
- Cited Text

Top Sources

10%		Internet sources
7%		Publications
0%		Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would be expected from a normal submission. If a match concerning a single word flags the page to review.

A flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.


iThenticate

Page 2 of 73 - Integrity Overview

Submission ID: Inscud-2017-248337-73

