

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA TENOFOVİR
DİSOPROKSİL, TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT VE
ENTEKAVİRİN GÜVENLİK VE ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK

Dr. Murat Şahin

TRABZON – 2024

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TANILI HASTALARDA TENOFOVİR
DİSOPROKSİL, TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT VE
ENTEKAVİRİN GÜVENLİK VE ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat Şahin

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sami Fidan

TRABZON – 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, hekimlikteki tecrübelerini ve bilgi birikimini bizlere severek aktaran, tezin oluşturulduğu süreçte çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde, analiz edilmesinde ve sonuçlandırılmasında yanımda olan, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sami FİDAN' a;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve desteklerini esirgemediğim eğitime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlığım süresince iyi kötü her anımı paylaştığım, daima yanımda olan, desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Bulduğum noktaya gelmemde karşılıksız emekleri olan, hayatım boyunca verdiğim her kararı sorgusuz destekleyen, her daim gölgelerinde kendime yer edindiğim sevgili annem Nuray ŞAHİN' e, babam İsmail ŞAHİN' e ve kardeşim Alihan ŞAHİN' e,

Son olarak bu hayattaki en büyük başarımla; yanımda olmasından büyük güç aldığım, dert ortağım, hayat arkadaşım Ceren Nur DUYGUN ŞAHİN' e ve en büyük şansım canım kızım Burçe ŞAHİN' e

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Murat Şahin

Trabzon- 2024

ÖZET

Kronik Hepatit B Tanılı Hastalarda Tenofovir Disoproksil, Tenofovir Alafenamid Fumarat ve Entekavirin Güvenlik Ve Etkinliğinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Amaç: Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte olup siroz, hepatosellüler karsinom (HSK) ve son dönem karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden birisidir. Güncel kılavuzlarda kronik HBV tedavisinde tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir (ETV) ve tenofovir alafenamid (TAF) birincil tedavi olarak önerilmektedir. Çalışmamızda bu tedavi rejimlerinin gerçek yaşamda etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmaya, Ocak 2013 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde kronik HBV tedavisi için en az 6 ay TDF, ETV veya TAF alan 18 yaş üstü toplam 225 hasta dahil edildi. Tedavi grupları etkinlik ve güvenilirlik bakımından karşılaştırıldı. Tedavi etkinliği virolojik yanıt, serolojik yanıt ve biyokimyasal yanıt ile değerlendirilirken güvenilirlik için böbrek fonksiyonları, lipit paneli, kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki değişim değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 143'ü (%63,6) erkek, 82'si (%36,4) kadın ve yaş ortalaması 48.8 (19-91) olan toplam 225 hasta dahil edildi. Hastaların 112'si (%49,8) TDF, 76'sı (%33,8) ETV, 37'si (%16,4) TAF grubundaydı. Takip süresi TAF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısaydı (TAF grubunda (ortalama 25,87±15,44), TDF grubunda ortalama 48,17±36,77 ay, ETV grubunda ortalama 42,93±31,84 ay). ETV ve TDF grubundaki hastaların tamamı antiviral tedavi naif iken TAF grubundaki hastaların sadece 8'i (%22) tedavi naif idi. Tüm tedavi gruplarında HBV DNA'da anlamlı olarak benzer bir düşme görüldü. HBsAg serokonversiyonu hem TDF grubunda (%2.7) hem de ETV grubunda (%3.9) 3'er hastada saptanırken TAF grubunda saptanmadı. Tüm tedavi gruplarında tedavi sonrası ALT düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düştü ve ALT normalizasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,522). Tedavi sonrası ETV, TDF gruplarında GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (p<0.001) görülürken, TAF grubunda da GFR'de azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p>0.05). ETV ve TDF gruplarında tedavi sonrası kreatinin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi (p<0,05), fakat

TAF grubunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,338$). TDF grubunda total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri, ETV grubunda ise total kolesterol ve LDL düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü. TAF grubunda ise HDL ve trigliserit düzeyleri anlamlı şekilde yükseldi.

Sonuç: Sonuç olarak kronik HBV tedavisinde TDF, ETV ve TAF tedavilerinin virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt bakımından benzer etkinlikte olduğunu saptadık. TAF grubunda böbrek fonksiyonları TDF ve ETV grubuna göre daha az etkilenirken TDF ve ETV gruplarında böbrek fonksiyonlarındaki bozulma benzerdi. TDF grubunda tedavi sonrası fosfor düzeyleri düşerken TDF ve ETV gruplarında tedavi öncesi ve sonrası fosfor düzeyleri benzerdi. Tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum düzeyleri benzerdi. TAF grubunda genel olarak lipit profilinde artış görülürken TDF ve ETV gruplarında lipit profilinde düşme görüldü. Özellikle bu tedavi gruplarının güvenliğini değerlendirmek için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik HBV, Entekavir, Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid

ABSTRACT

Retrospective comparison of the safety and effectiveness of Tenofovir Disoproxil, Tenofovir Alafenamide Fumarate and Entecavir patients diagnosed with Chronic Hepatitis B.

Objective: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection continues to be a global public health problem and is a leading cause of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and end-stage liver failure. Current guidelines recommend tenofovir disoproxil fumarate (TDF), entecavir (ETV), and tenofovir alafenamide (TAF) as primary treatments for chronic HBV. Our study aimed to compare the efficacy and safety of these treatment regimens in real life.

Materials and Methods: This retrospective cohort study included a total of 225 patients over the age of 18 who received TDF, ETV or TAF for at least 6 months for chronic HBV treatment at the Gastroenterology Clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between January 2013 and August 2023. The treatment groups were compared in terms of efficacy and safety. Treatment efficacy was assessed by virological response, serological response and biochemical response, while changes in renal functions, lipid panel and calcium and phosphorus levels were evaluated for safety.

Results: A total of 225 patients were included in the study, 143 (63.6%) male, 82 (36.4%) female, and the mean age was 48.8 (19-91). 112 (49.8%) of the patients were in the TDF group, 76 (33.8%) in the ETV group, and 37 (16.4%) in the TAF group. The follow-up period was significantly shorter in the TAF group than in the other groups (mean 25.87 ± 15.44 months in the TAF group, mean 48.17 ± 36.77 months in the TDF group, and mean 42.93 ± 31.84 months in the ETV and TDF groups). All patients in the ETV and TDF groups were naive to antiviral treatment, while only 8 (22%) of the patients in the TAF group were naive to treatment. A similar significant decrease in HBV DNA was observed in all treatment groups. HBsAg seroconversion was detected in 3 patients in both the TDF group (2.7%) and the ETV group (3.9%), while it was not detected in the TAF group. In all treatment groups, ALT levels were statistically significantly lower after treatment compared to pre-treatment and no statistically significant difference was found between the groups in terms of ALT normalization ($p=0.522$). While a statistically significant decrease in GFR levels was observed in the ETV and TDF groups after treatment ($p<0.001$), there was also a decrease in GFR in the TAF group, but this decrease was not statistically significant ($p>0.05$).

In the ETV and TDF groups, creatinine values after treatment were statistically significantly higher than before treatment ($p<0.05$), but no statistically significant difference was found between the creatinine values of the patients in the TAF group before and after treatment ($p=0.338$). Total cholesterol, LDL and triglyceride levels were statistically significantly lower in the TDF group and total cholesterol and LDL levels in the ETV group compared to before treatment. HDL and triglyceride levels were significantly higher in the TAF group.

Conclusion: In conclusion, we found that TDF, ETV and TAF treatments were similarly effective in terms of virological, serological and biochemical response in the treatment of chronic HBV. Renal functions were less affected in the TAF group than in the TDF and ETV groups, while renal function deterioration was similar in the TDF and ETV groups. While phosphorus levels decreased after treatment in the TDF group, phosphorus levels were similar before and after treatment in the TDF and ETV groups. Calcium levels were similar before and after treatment in all treatment groups. While lipid profiles generally increased in the TAF group, lipid profiles decreased in the TDF and ETV groups. Larger prospective studies are needed to evaluate the safety of these treatment groups in particular.

Keywords: Chronic HBV, Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, Tenofovir Alafenamide

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi	3
2.2. Hepatit	4
2.2.1. Kronik Hepatit	4
2.2.2. Viral Hepatitler.	4
2.3. Hepatit B Enfeksiyonu	5
2.3.1. HBV Epidemiyolojisi	5
2.3.2. Dünya Geneline ve Ülkemizdeki Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevelansı	5
2.3.3. Hepatit B Virüsü Bulaş Yolları	7
2.4. Hepatit B Virüsü	8
2.4.1. Hepatit B Virüsünün İmmünopatogenezi	10
2.4.2. Hepatit B Virüsü Serolojisi	11
2.5. Hepatit B Enfeksiyonu Klinik ve Doğal Seyri	13
2.5.1. Akut Hepatit B Klinik Seyri	13
2.5.2. Kronik Hepatit B Klinik Seyri	15

2.5.3. Kronik Hepatit B takip	17
2.6. Kronik Hepatit B Tedavisi	18
2.6.1. Tedavinin amacı	18
2.6.2. Tedavi Endikasyonları	19
2.6.3. Tedavide Kullanılan Antiviral İlaçlar	21
2.6.3.1. İnterferon (IFN) ve pegile interferon (Peg IFN)	21
2.6.3.2 Antiviral ilaçlar (Nükleozit analogları (NA))	22
2.6.4. Kronik Hepatit B tedavi takibi	24
2.6.5. Tedaviye Yanıt Kriterleri	25
2.6.6 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi Sonlanım Noktaları ve NA Tedavilerinin Kesilme Kuralları	26
2.6.7 Tedavi kesilen hastalarda takip şekli	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
Araştırmanın Tasarımı	28
Tedavi Etkinliğinin değerlendirilmesi	28
Tedavi güvenilirliğinin değerlendirilmesi	29
İstatiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR	47

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri	5
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütüne göre HBsAg'nin coğrafi bölgelere göre dağılımı	6
Tablo2.2. Kronik HBV enfeksiyonu fazları ve yeni adlandırma	17
Tablo 2.3. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları	25
Tablo 2.4. HBV enfeksiyonunda tedavi sonlanım noktaları	26
Tablo 3. Hastaların tedavi başlangıcındaki demografik ve laboratuvar bulguları	32
Tablo 4. TDF, ETV ve TAF gruplarında tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt oranları	34
Tablo 5. TDF, ETV ve TAF tedavi gruplarında böbrek fonksiyonları, lipit profili, kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	35
Tablo 6. Tedavi gruplarına göre renal parametre düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 7 Tedavi gruplarına göre lipit parametre düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Tedavi gruplarına göre kemik metaboliti düzeylerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim	3
Şekil 2.1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevelansı	6
Şekil 2.2. Hepatit B Virüsünün yapısı	8
Şekil 2.3. HBsAg (+) saptanan hastada tanısal algoritma	13
Şekil 2.4. Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler	14
Şekil 2.5. Kronik Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler	15
Şekil 2.6. Kronik HBV değerlendirme algoritması	18
Şekil:3. Katılımcı kaydının akış şeması	29
Şekil 4. Hastaların tedavi dağılımı	32
Şekil 5.1. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası GFR durumları	37
Şekil 5.2. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kreatin durumları	37
Şekil 6.1. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası LDL durumları	39
Şekil 6.2. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası HDL durumları	39
Şekil 6.3. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol durumları	40
Şekil 6.4. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası trigliserit durumları	40
Şekil 7. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası fosfor durumları	42

KISALTMALAR

AFP:	α -fetoprotein
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
APASL:	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
BUN:	Kan Üre Azotu
CTL:	Sitotoksik T Hücre
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EASL:	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği
ETV:	Entekavir
FDA:	Food and Drug Administration
FIB-4:	Index for Liver Fibrosis
GFR:	Glomerül Filtrasyon Hızı
HBV:	Hepatit B virüsü
HBeAg:	Hepatit B e Antijeni
HBsAg:	Hepatit B surface Antijeni
HBcAg:	Hepatit B core Antijeni
HCV:	Hepatit C virüsü
HDV:	Hepatit Delta Virüsü
HIV-1:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK:	Hepatoselüler karsinom
HDL:	Yüksek Proteinli Lipoprotein
HDV:	Hepatit Delta Virüsü
IFN:	İnterferon
INR:	International normalized ratio
IKH:	İskemik Kalp Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri

KMD:	Kemik Mineral Dansitesi
KVH:	Kronik viral hepatitler
KTÜ:	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LAM:	Lamivudin
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NA:	Nükleozid Analogları
NK:	Natural Killer
NKT:	Natural Killer T hücre
NÜS:	Normal Üst Sınır
PT:	Protrombin time
PBS:	Primer Biliyer Siroz
Peg İFN:	Pegile İnterferon
RNA:	Ribonükleik asit
TAF:	Tenofovir Alefenamid Fumarat
TDF:	Tenofovir Disoproksil
TTV:	Torque teno virus
USG:	Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyayı ilgilendiren en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022'de 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığını ve her yıl 1,2 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu tahmin ediyor (1). 2023 yılında güncellenen Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporuna göre Türkiye'de genel popülasyonda HBsAg pozitifliğinin %4, hepatit B cor antikor (Anti-HBc) total pozitifliğinin ise %30.6 olduğu saptanmıştır (2). Kronik HBV enfeksiyonu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun (HSK) en büyük nedenlerinden birisidir (3). Yakın zamanda Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada, karaciğer siroz nedenleri arasında en sık görülen neden olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Bu nedenle kronik hepatit B'nin yönetimi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tedavinin birincil amacı viral replikasyonu baskılamak ve karaciğer hasarını, sirozu, karaciğer yetmezliğini ve HSK' yı önlemektir. Kronik HBV hastalarında tedavi ile hepatositlerden kovalent kapalı devre DNA (cccDNA) ortadan kaldırılamaz ve hastalarda HBsAg kaybı nadiren elde edilebilir. Bu nedenle hastaların uzun süre hatta bazı hastalarda ömür boyu tedavi alması gereklidir.

Antiviral tedavilerin kullanılması ile HBV enfeksiyonunun prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir(5). Kronik HBV tedavisi için tüm dünyada şu an için en çok tercih edilen ve kılavuzların önerdiği antiviral ilaçlar; tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve entekavir (ETV) gibi genetik bariyeri yüksek nükleozid analoglarıdır (6,7). Daha önce, ETV ve TDF birinci basamak tedavi seçenekleri olarak kullanılmış ve ardından 2017'de TAF tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Kronik HBV tedavisinde kullanılan bu ajanlar genellikle güvenli ve iyi tolere edilmekle birlikte, bazı hastalarda uzun süreli oral antiviral kullanımına bağlı kemik ve böbrek ile ilgili yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (8-10). Bir adenozin 50- monofosfat analogu olan TDF, HBV-DNA polimeraz inhibe ederek viral genomun replikasyonunu baskılar. TDF kullanan hastalarda renal proksimal tübül disfonksiyonu ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) azalma ve fosfatın geri emiliminde azalma ile ilişkili hipofosfatemi ve fosfatüriye ikincil kemik demineralizasyonu görülebilir (11,12). Bu nedenle, kılavuzlar yaşlı kronik HBV hastalarında veya kemik ve böbrek yetmezliği riski taşıyanlarda TDF yerine alternatif NA'ların kullanılmasını önermektedir (6,7). Tenofovirin bir fosfonat ön ilacı olan TAF, tenofovir ile ilişkili güvenlik endişelerinden bazılarını gidermek için geliştirilmiştir (13) ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL), Nisan 2017'de TAF'ın Kronik HBV için birinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermiştir (6). TDF ile karşılaştırıldığında, TAF daha yüksek plazma stabilitesine sahiptir ve aktif metabolitleri daha az sistemik maruziyetle karaciğere etkili bir şekilde iletilir (14). Tenofovir, TDF yerine TAF formunda uygulandığında plazma konsantrasyonu ortalama %91 oranında azalır (15).

Düşük dolaşımdaki tenofovir düzeyleri muhtemelen böbrek yan etkilerini azalttığı düşünülmektedir (16). TAF'ın TDF'ye göre birçok avantajı olmasına rağmen, yapılan randomize çalışmalarda, TAF alan hastalarda, TDF alan hastalara kıyasla, LDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün yanı sıra trigliserit düzeylerinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur (11,17). Ancak toplam kolesterol/HDL oranı, TAF ve TDF alan hastalar arasında farklılık göstermediği için klinik önemi halen belirsizliğini korumaktadır. Öte yandan TDF ile karşılaştırıldığında, ETV'nin de renal yan etki riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir ancak metabolik yan etkiler hakkında sınırlı veri vardır (18).

Daha önce Kronik HBV tedavisinde ETV ve TDF'in etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran birçok çalışma bulunmasına rağmen (19,20), literatürde gerçek yaşam verilerine dayanarak ETV, TDF ve TAF'nin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (21). Çalışmamızda gerçek yaşam verilerine dayanarak ETV, TDF ve TAF'ın kreatinin düzeyleri, eGFR, kolesterol, hepatit B e antijeni (HBeAg) ve HBsAg serokonversiyonu, ALT normalizasyonu açısından etkinliğini ve güvenliğini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi

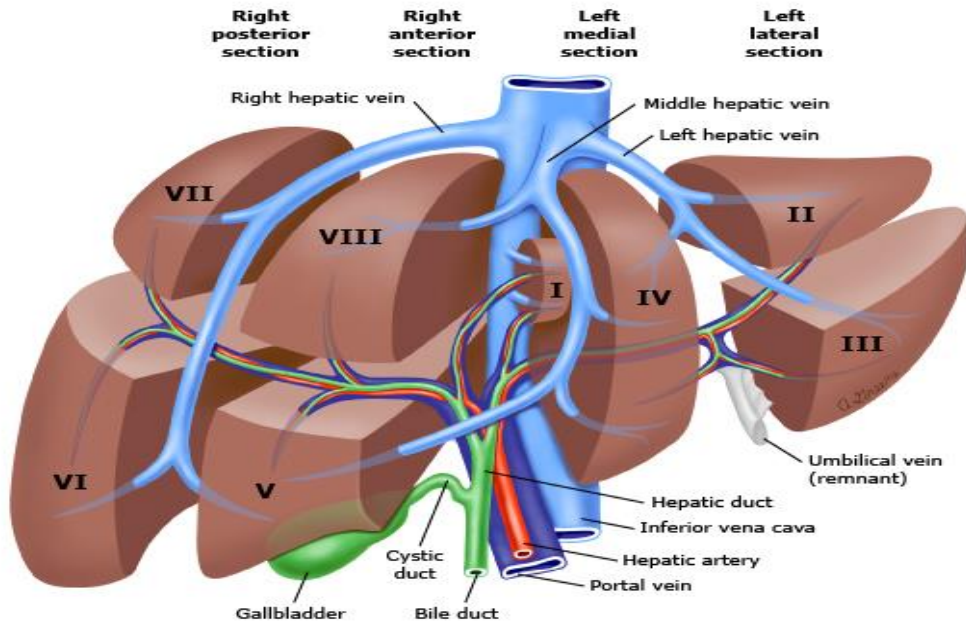
Karaciğer, karnın sağ üst kadranında yer alan, tipik olarak 5. İnterkostal aralıktan orta klavikular hatta sağ kostal kenara kadar uzanım gösteren kama şeklinde bir organdır. İnsan vücudunun en büyük solid organıdır. Karaciğerin ağırlığı ve boyu, cinsiyete ve vücut büyüklüğüne göre değişkenlik göstermekle birlikte normal bir karaciğer erkeklerde 1.4-1.5 kg, kadınlarda ise 1.2-1.4 kg ağırlığındadır (22,23).

Karaciğer sağ ve sol olmak üzere 2 ana lobdan ve vasküler beslenmeye dayalı olarak, her biri portal ven, hepatik arter, hepatik ven ve safra kanallarının dallarını içeren 8 segmentten oluşur (şekil 1.). Fibröz yapıdaki glisson kapsülü ile çevrilidir.

Karaciğerin kanlanması hepatik arter ve portal venden sağlanır. Karaciğer drenajı ise hepatik ven aracılığı ile olur.

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Karaciğer lobülü, merkezinde santral venin, kenarlarında portal alanların bulunduğu altıgen ünitelerdir. Portal alan, portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalından oluşur. Bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklindeki alana asinus denir.

Hepatositler, karaciğerin temel fonksiyonel hücreleridir. Glukoneogenez, glikoliz, lipogenez, yağ asidi oksidasyonu, aminoasit parçalanması, kolesterol üretimi, safra asidi sekresyonu ve detoksifikasyon gibi işlevleri vardır (24).



Şekil 1. Karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim. II'den IV'e kadar olan segmentler sol lobu, V'den VIII'e kadar olan segmentler ise sağ lobu oluşturur (23).

2.2. Hepatit

Yunanca bir kelime olan hepatit, karaciğer iltihabı anlamına gelir. Akut veya kronik seyredebilir (25).

2.2.1. Kronik Hepatit

Kronik hepatit en az altı ay süren, değişik derecelerde hepatik inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade eder (26).

Etyolojik sınıflamaya göre kronik hepatitler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. Viral (HBV, HDV, HCV ve diğerleri) kronik hepatitler,
2. İmmünolojik nedenli kronik hepatitler (Otoimmün, PBS vb.),
3. İlaç/toksik maddelere bağlı kronik hepatitler (ilaç, alkol),
4. Metabolik nedenli kronik hepatitler (Hemakromatozis, Wilson vb.),
5. Kriptojenik kronik hepatitler

2.2.2. Viral Hepatitler

Viral sebepler içinde ilk sırada, alındıktan sonra doğrudan karaciğere yerleşen hepatolojik virüsler gelir. Hepatit A, B, C, Delta, E, G ve TTV virüsleri bu grupta yer alır. İnsanda hepatit tablosuna yol açan bu virüslerden hepatit B virüsü ile TTV Deoksiribonükleik Asit (DNA) virüsü iken diğerleri Ribonükleik Asit (RNA) virüsüdür. Her ne kadar bu virüsler moleküler ve antijenik yapılarına göre ayrı özelliklerde olsalar bile hepsi klinikte benzer hastalık tablolarına yol açar. Klinik tablolar asemptomatik veya belirsiz bir klinik olabileceği gibi fulminan veya akut, öldürücü bir enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda olabilir (27). Hepatit virüslerinin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (28).

Tablo 1. Hepatit virüslerinin genel özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E	Hepatit G	TTV
Sınıf	Picornavirus	Hepadnavirüs	Flavivirus	Viroid	Calicivirüs	Flavivirüs	Circovirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Bulaş Yolu	Fekal/Oral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal	Parenteral	Fekal/Oral	Parenteral	Parenteral Seksüel Vertikal Horizontal
Klinik	Hafif	Subklinik Ağır	Subklinik	Sıklıkla ağır	Hafif Hamilede ağır	Ağır seyredebilir	?
Kronik Hastalık	Yok	Bebek %90 Yetişkin %5	%80-90	Ko-inf %80 Süperenf <%5	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Mortalite	% 0,1-2,7	% 1-3	% 1-2	Ko-inf <%1 Süperenf >%5	%0,5-4 Gebede %15-21	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Tanı	Anti-HAV IgG ve M	HbsAg Anti-Hbc IgM Anti-Hbc IgG	Anti HCV	Anti-HDV IgM Anti-HDV IgG	Anti-HEV Ig M	HGV-RNA	TTV-DNA
Aşı	Ig İnaktif	HBV aşısı	Yok	HBV aşısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

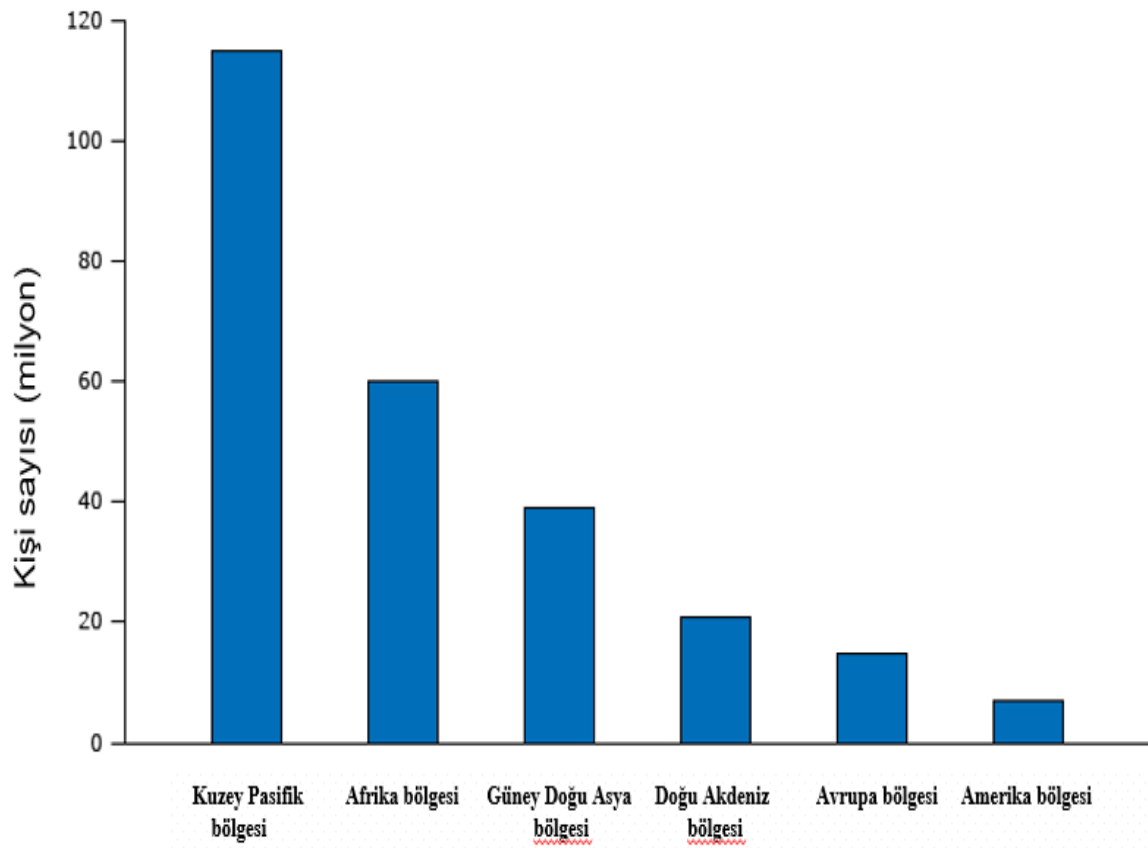
2.3. Hepatit B Enfeksiyonu

2.3.1. HBV Epidemiyolojisi

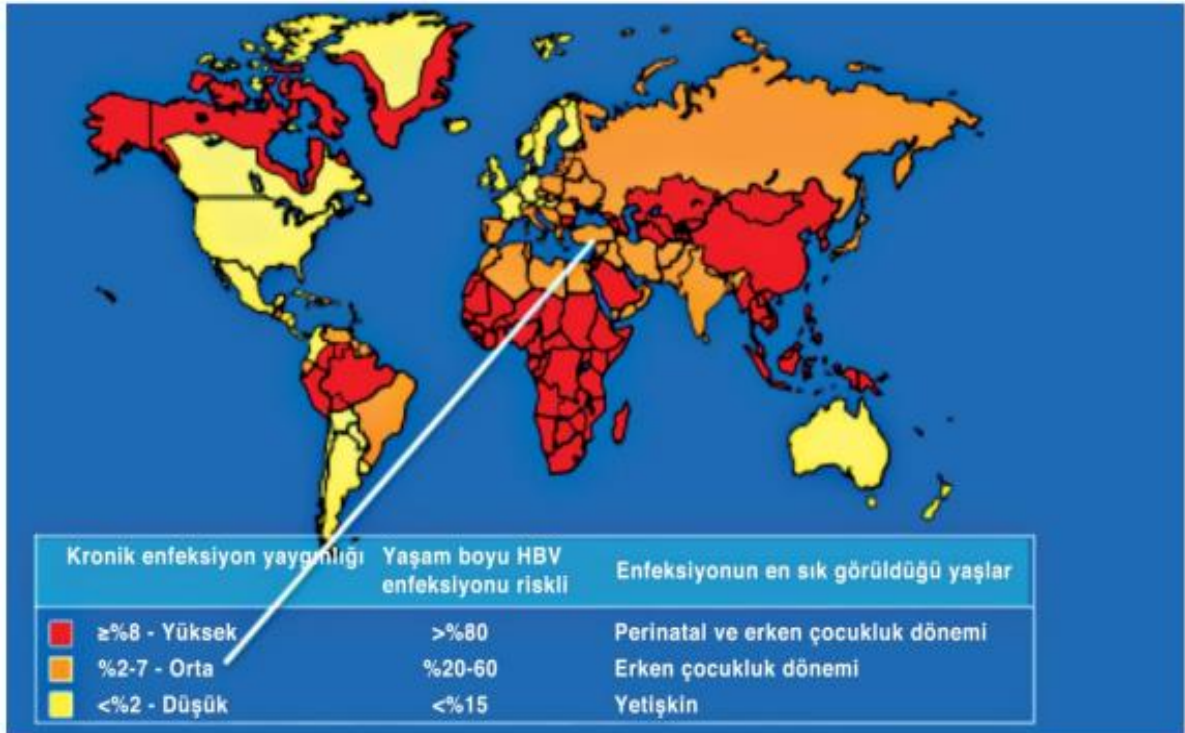
HBV enfeksiyonu, tüm dünyada morbidite ve mortalite bakımından küresel bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde son zamanda yapılan çalışmalarda 2 milyardan fazla kişinin geçmiş veya mevcut HBV enfeksiyonuna dair kanıta sahip olduğu ve bunların yaklaşık 296 milyonunun kronik vaka halini aldığı tahmin edilmektedir (29).

2.3.2. Dünya Genelinde ve Ülkemizdeki Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HbsAg'nin genel prevalansının yaklaşık %3,5 olduğu bildirmiştir; ancak coğrafi olarak bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir (Tablo 2.1.). 116 milyon enfeksiyonla prevalansın en yüksek olduğu bölge Batı Pasifik'tir, onu 81 milyon enfeksiyonla Afrika bölgesi ve ardından her biri 60 milyon enfeksiyonla Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgesi takip etmektedir. Avrupa ve Amerika sırasıyla 14 ve 5 milyonu oluşturmaktadır.



Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütüne göre kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun coğrafi bölgelere göre dağılımı



Şekil 2.1. Dünyada hepatit B virüsü enfeksiyonu prevalansı (30).

1. Düşük Prevalans: HbsAg <%2 (Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda);
2. Orta Prevalans: HbsAg %2-7 (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya ülkeleri, Ortadoğu ve Latin Amerika);
3. Yüksek Prevalans: HbsAg ≥%8 (Güneydoğu Asya, Çin, Sahraaltı Afrika). (Şekil 2.1.)

Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda HbsAg sıklığının %0,8-5,7 arasında olduğu bulunmuştur. HbsAg pozitifliği bölgesel açıdan karşılaştırıldığında, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere nazaran daha yüksek bulunmaktadır. Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3,4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4,8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6,2 oranında HbsAg pozitifliği bildirilmiştir (31).

2.3.3. Hepatit B Virüsü Bulaş Yolları

HBV'nin dört ana bulaş şekli vardır. Bunlar; enfekte kan veya vücut salgıları ile paranteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temastır (horizontal) (3).

Parenteral (perkütan) bulaş: Enfekte kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi gibi sağlık bakımı ilişkili prosedürler için kontamine ekipman kullanımı, intravenöz uyuşturucu kullanımı, akupunktur, ortak enjektör kullanımı diğer kesici ve delici aletlerin ortak kullanımı sonucu bulaş gelişebilir (32). HBV tükürük, semen, vajinal salgılar, idrar, ter, gözyaşı gibi vücut sıvılarıyla da bulaşabilir. Kan ve seröz eksuda ile bulaş ihtimali fazla iken, tükürük, semen ve vajinal salgıda ise bulaş ihtimali düşüktür (33).

Cinsel Yolla Bulaş: Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler. Fakat cinsel temas sırasında mukoza tübülerde bozuka kolaylıkla bulaşma gerçekleşir. Homoseksüellerde, birden fazla seks partneri olan veya seks işçileriyle teması bulunan heteroseksüel kişilerde, cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda bulaşma riski artmaktadır (30). HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılınması, çok eşlilik söz konusu ise kondom kullanımı gibi uygulamalar önerilir (34).

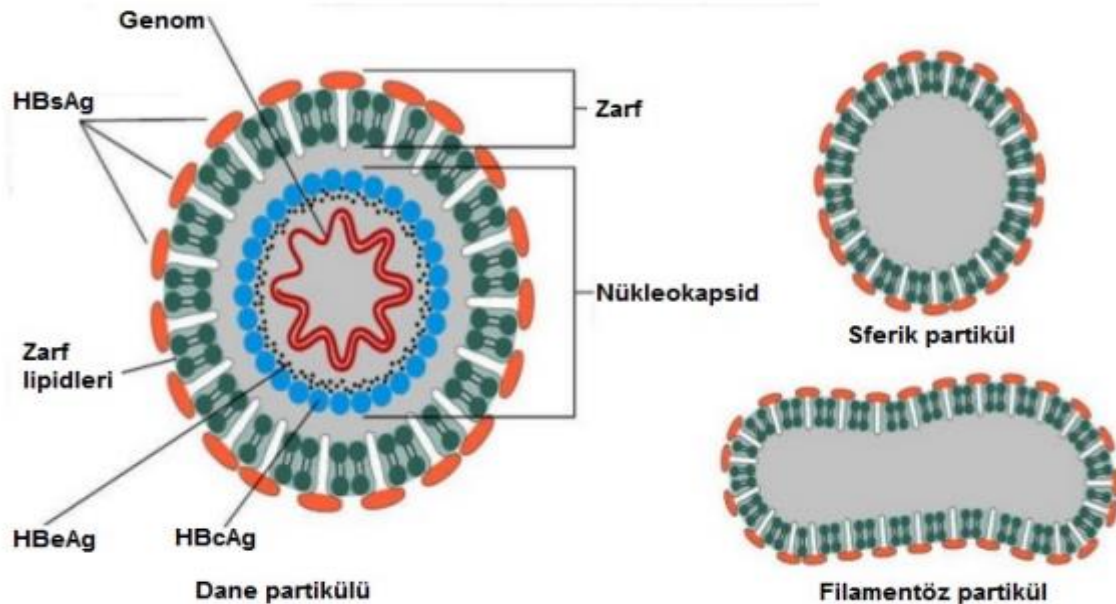
Perinatal – Vertikal Bulaş: Anneden bebeğe bulaş yoluyla olur. Birinci ve ikinci trimesterde annede hepatit B virüsünün bulunması yenidoğanda nadiren hepatit B enfeksiyonuna yol açar. Bulaş sıklıkla üçüncü trimesterde intrapartum veya postpartum dönemde gerçekleşir (35). HBV'nin uterus içinde geçişi nadirdir (%5-10). HbsAg ve HbeAg pozitif anneden geçiş %70-90 (kronikleşme %90) iken, HbsAg pozitif fakat HbeAg negatif anneden doğan bebeklerde risk daha düşük olup bu oran

%5-20'dir (36). Anneden bebeğe bulaş en sık doğumda meydana gelir. Bu da bulaşın esasen intrauterin dönemde değil perinatal dönemde olduğunu gösterir (35).

Horizontal Bulaş: Aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında, diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı durumlarda olan bulaş olarak tanımlanır (37). Bulaş mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olup; HBV ile enfekte kişinin deri çizikleri ya da diğer lezyonlarından, tükürük ya da idrardan bulaş olduğu düşünülmektedir. Cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilen HBV ile kontamine diş fırçası, tıraş makinesi, havlu, cımbız, tırnak makası gibi aletlerin ev halkı tarafından ortak kullanımı sonucunda da bulaş olabilmektedir (38).

2.4. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü, memelileri ve kuşları enfekte eden hepatotropik özellikte, Hepadna virüs ailesine mensup zarflı, çembersel bir DNA (bir ipliği kısa) virüsüdür (Şekil 2.2.). Üç farklı morfolojideki partikülden oluşur. Dane partikülü (42 nm) enfektif partiküldür. Dane parçacığı küçük, dairesel, kısmen çift sarmallı DNA molekülü ve viral DNA polimeraz içeren bir nükleokapsid ile çevrilidir. Bu yapı içerisinde hepatit B core (çekirdek) antijeni (HbcAg) bulunur ve bu yapıyı HbsAg içeren bir lipid membran çevreler. HbcAg, HBV ile enfekte hücrelerin hücresel immünite ile öldürülmesinde önemli rol oynar (39). Enfektif olmayan sferik (20nm) ve filamentöz (22nm) partiküller sadece HbsAg içeren eksik virüs parçalarıdır (33). Bu partiküller günümüzde aşı yapımında kullanılır.



Şekil 2.2. Hepatit B Virüsünün yapısı

Virion: DNA genomu, viral kapsid ve bunu saran zarfı içeren 42 nm çaplı tübülerden küresel yapıdır (Dane partikülü).

Zarf: Nükleokapsidi çevreler, lipoprotein yapıdadır. Membran lipidleri hepatosit membranı kökenlidir. Zarf yüzeyindeki HbsAg ise polipeptid yapıdadır.

Kapsid: Viral genomu çevreleyen, protein yapılı HBV kapsidi ikozahedral (20 eşkenar üçgen yüz, 12 köşe) simetri göstermektedir. Hepatit B core antijen (HbcAg) ikişer ikişer disülfid bağları ile stabilize olduktan sonra bu birimlerden 180-240 tanesi bir araya gelerek kapsidi oluşturur.

Genom: Kısmi çift sarmallı sirküler yapıda DNA içerir. Negatif iplikçik tam uzunluktadır, pozitif iplikçik ise kısmi tamamlanmıştır.

HbsAg (Hepatit B yüzey antijen): HBV'nin glikolize zarf proteinidir. Aktif kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA)'dan ve integre DNA'dan sentezlenir. Büyük (L-HbsAg), orta (M-HbsAg), küçük (S-HbsAg) olmak üzere üç formu vardır. S-HbsAg Dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteinidir. Fazla miktarda sentezlenerek hepatositte salgılanır.

HbcAg: Viral DNA'yı çevreleyen kapsidin yapısı oluşturan proteinlerdir. Serumda serbest bulunmaz, hepatosit yüzeyinde eksprese edildiğinden immün yanıt oluşturur.

HbeAg (Hepatit B zarf antijen): Replikasyon için gerekli değildir, tam fonksiyonu bilinmemektedir. Hepatositten dışarı salgılanır. Viral DNA sentezlenmesinde kalıp olarak kullanılan pregenomik RNA (pgRNA)'dan sentezlendiğinde fazla salgılanması, fazla miktarda pgRNA sentezlendiğini yani viral replikasyonun ve infektivitenin yüksek olduğunu göstergesidir.

HBV DNA polimeraz enzimi: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve Rnase aktivitesi vardır.

HBx: HBV replikasyonunda rol oynar, HBV'nin onkogenik potansiyeline katkıda bulunduğu bildirilmiştir (40).

HBV'nin dört tübül geni mevcuttur;

S geni: Pre-S1 (L: geniş), Pre-S2 (M: orta) ve S (S: küçük) bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf antijenini (hepatit B yüzey antijen – HbsAg) kodlayan gendir.

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan “hepatit B kor antijen (HbcAg)”ini kodlar. HbcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden “hepatit B antijen (HbeAg)”i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Ekstraselüler alanda HbeAg solubl formdadır. HbeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HbeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir.

P geni: P proteini = Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını kaplar. En geniş ORF'dir (yaklaşık 800 aminoasit içerir). DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. Polimeraz geni, yüzey geni ile çakışır.

X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir. X geni, X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogeneizde önemli olabilir (41,42).

Viral revers transkriptaz enziminin yüksek hata oranına sahip olması nedeniyle HBV genomu hızlı bir şekilde evrim geçirir. HBV genomunda gözlenen nokta mutasyon, delesyon ve insersiyonlar bu eşsiz replikasyon stratejisinin çoğunluğunu oluşturur. HBV'nin bu evrimi çeşitli genotiplerin, subgenotiplerin, mutantların ve rekombinantların oluşmasına sebep olur. HBV genomik sekanslarının diverjans analizi, 10 HBV genotipinin (A- J) ve birkaç alt tipin tanımlanmasını sağlamıştır (43). Türkiye'de en yaygın görülen genotip ise D tipidir (44).

2.4.1. Hepatit B Virüsünün İmmünopatogenezi

Karaciğerin %70 ini hepatositler oluşturur ve HBV gibi karaciğere tropizmi olan bir virüsün esas hedefi ve doğrulanmış tek replikasyon yeri hepatositlerdir. Safra kanal epitel hücreleri, pankreas, böbrek ve lenfoid sistemdeki bazı hücre grupları da HBV infeksiyonunun hedefi olabilir ancak bu hücrelerde viral replikasyon ile ilgili veriler yetersiz olup güvenilir değildir. Bu nedenle söz konusu dokular üreme ve patogeneze tartışmalarında genellikle göz önüne alınmamakta ve ekstrahepatik çoğu semptomun sebebi olarak karaciğer disfonksiyonu değil, antijen-antikor kompleksi birikimi gösterilmektedir (45).

HBV doğrudan sitopatik etkili bir virüs değildir. HBV'ye bağlı karaciğerde gelişecek inflamasyonun ve sonrasında oluşabilecek olan hasarın nedeni konakçının gösterdiği immün yanıttır. Yapılan araştırmalar HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarından ve virüsün temizlenmesinden, virüse karşı oluşan özgül hücresel ve humoral immün yanıtların daha büyük oranda sorumlu olduğunu, aktif viral replikasyonun ise bu süreçleri indüklediğini göstermiştir. Her ne kadar HBV'ye spesifik sitotoksik CD8+ T lenfositler (CTL), virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesinden ve karaciğer hasarından esas sorumlu olsa da CTL'ler tam eradikasyon için yeterli olmaz ve HBV nonspesifik inflamatuvar hücreler olan T hücreler, doğal öldürücü (natural killer; NK) hücreler, doğal öldürücü T (natural killer T; NKT) hücreler, nötrofiller ve bu hücreler tarafından salgılanan çeşitli sitokinler de bu sürece katılır.

Akut enfeksiyonda ilk olarak doğal immün yanıt oluşur ve bunu takiben daha güçlü ve sağlam olan edinsel yanıt oluşur. Her ikisi de virüsün klirensine katkıda bulunur. NK hücreleri, NKT hücreleri ve T hücreleri tarafından salgılanan IFN gama'nın aracılık ettiği sitopatik olmayan yol ile viral replikasyon baskılanarak, CTL yanıtının ortaya çıkmasından daha önce HBV enfeksiyonunun erken kontrolüne katkıda bulunulur. CD4 + T hücreleri, nötralizan antikorların üretimini ve CTL 17 yanıtlarının uyarılmasını kolaylaştırırken; CD8 + T hücreleri, IFN gama gibi antiviral sitokinlerin üretimine katkıda bulunur ve aynı zamanda enfekte hepatositlerin ortadan kaldırmasını sağlayan sitotoksik aktivitelerin gerçekleşmesini sağlar ve böylece immünopatolojiyi indükler.

Kronik HBV enfeksiyonunda hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar çeşitli sebeplerle zayıftır. Baskılayıcı hücre popülasyonları ve moleküller (örneğin; NK hücreleri, granülositik myeloid derive baskılayıcı hücreler, Kupffer hücreleri, programlı hücre ölüm protein ligand 1 ve sitotoksik T lenfosit antijen 4) kilit bileşenlerdir ve HBV enfeksiyonunun kronikleşmesine katkıda bulunurlar (46).

Kronikleşmeyi etkileyen faktörler HBV ile karşılaşma yaşı, virüs yükü, genotip ve konağın genetik yapısı gibi faktörlerdir. Yenidoğanlarda immün sistem yeterince gelişmediği için %90 oranında kronikleşme görülürken bu oran yetişkinlerde sadece %5 civarındadır (47).

2.4.2. Hepatit B Virüsü Serolojisi

Hepatit B Yüzey Antijeni (HbsAg): HbsAg HBV'nin yüzeyinde bulunan kompleks yapıda bir antijendir. HbsAg, virüse ilk maruziyetten yaklaşık 6 hafta sonra (1-10 hafta) klinik semptomların ortaya çıkmasından ve kandaki ALT yükselmesinden önce serumda saptanır. Varlığı aktif enfeksiyonun kanıtı olarak kabul edilir. HbsAg saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri ortaya çıkar. HbsAg kendini sınırlayan enfeksiyonlarda genellikle 4-6 ay sonra negatifleşir. Altı aydan daha uzun süre tespit edilen HbsAg pozitifliği kronik enfeksiyon varlığını gösterir (48).

Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti HBs): HbsAg'ye karşı oluşan antikorlardır. Koruyucu nötralizan özellik gösterirler. Genellikle HbsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra serumda saptanır, bu ara süre pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu devre dikkate alınarak anti HBc IgM araştırılmazsa tanı atlanmış olur. Anti HBs pozitifliği hastaların çoğunda varlığını yaşam boyu sürdürür ve uzun süreli bağışıklık kazanılmasını sağlar. Anti HBs pozitifliği virüsü doğal yolla almakla veya aşılanma ile kazanılabilir. Akut hepatit geçiren %10-15 olguda Anti HBs (+)'liği gelişmezken, aşılanan bazı insanlarda da Anti HBs (+)'liği gelişmeyebilir (49).

Hepatit B Core Antijeni (HbcAg): HbcAg enfekte hepatositlerce eksprese edilen nükleokapsid yapılı bir antijendir. Dolaşımda saptanamaz.

Hepatit B Core Antikoru (AntiHbc): Hem anti Hbc IgM hem de Anti Hbc IgG'yi kapsamaktadır.

Anti Hbc IgM; HbsAg'nin serumda saptanmasından 1- 2 hafta sonra anti-HBc IgM serumda pozitifleşmekte ve hastalığın akut evresindeki tüm hastalarda saptanmaktadır. Anti Hbc IgM pozitifliği 6-24 ay devam edebilir. Ayrıca HbsAg kaybolup, anti HBs'nin ise henüz oluşmadığı pencere döneminde akut hepatit B enfeksiyonu tanısı için kullanılan tek belirteçtir.

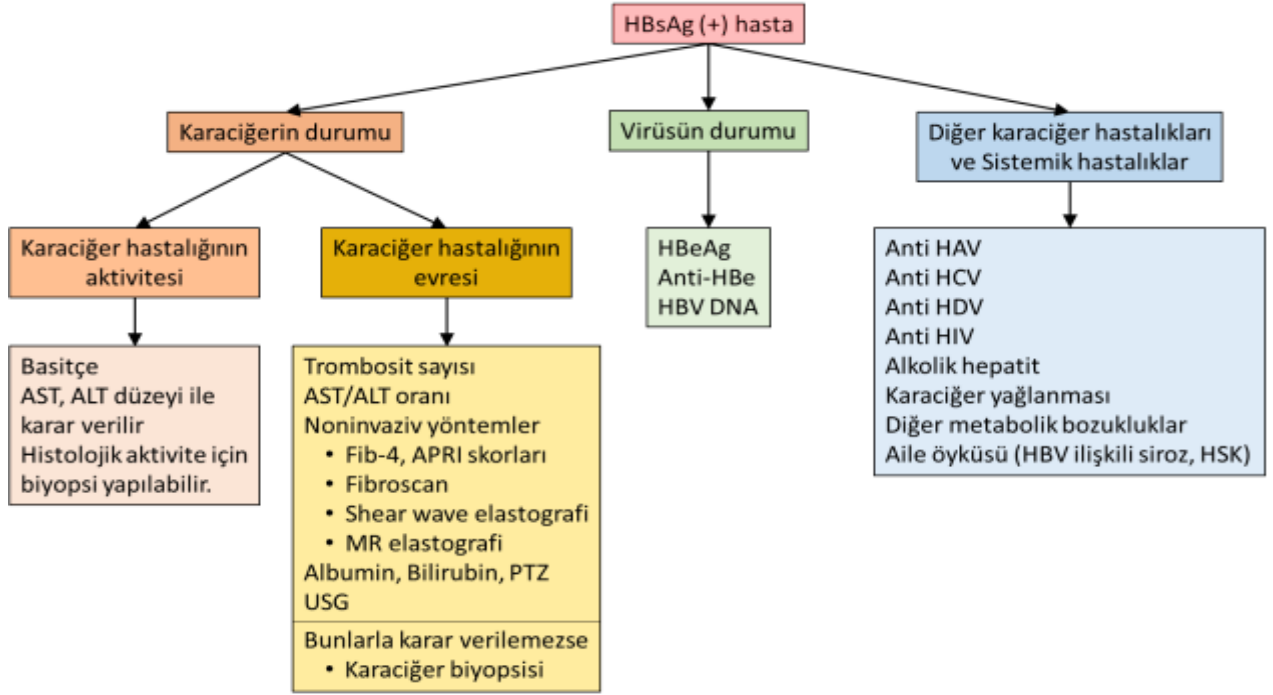
Anti HBc IgG ise daha önce hepatit B virüsü ile karşılaşıldığının göstergesi olup kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HbsAg ile birlikte, geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanlarda ise Anti HBs ile birlikte saptanır (50).

Hepatit B e-Antijeni (HbeAg) ve Hepatit B e-Antikoru (anti-Hbe): HbeAg precore RNA'dan üretilen ve enfekte hepatositlerce salgılanan yapısal özellik göstermeyen bir proteindir (51). Akut hepatit B enfeksiyonunda HbeAg serumda HbsAg'den sonra ortaya çıkar ve HbsAg'den önce yok olur. Serumda yaklaşık 12-14 hafta kadar tespit edilebilir, eğer bu süre sonunda halen tespit ediliyorsa kronikleşmeyi düşündürmelidir. HbeAg pozitifliği virüsün aktif replikasyonunu ve yüksek enfektivitesini işaret eder. HbeAg'nin negatifleşip Hepatit B zarf antikoru (AntiHBe)'nin oluşması enfektivitenin azaldığını ve virüsün replikasyonunun yavaşladığını düşündürür (52).

HBV-DNA: Real time PCR yöntemi ile kantitatif olarak ölçülür. HbsAg'nin pozitifleşmesinden 3 hafta önce serumda saptanabilir (6). HBV DNA viral replikasyonun bir belirteci olup Serumdaki HBV DNA seviyelerinin ölçülmesi kronik enfeksiyon fazını belirlemeye, tedavi kararlarını yönlendirmeye, tedaviye yanıtı izlemeye ve klinik sonuçların riskini tahmin etmeye yardımcı olabilir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda Yüksek HBV DNA seviyesi ile siroz ve hepatosellüler kanser gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (46).

2.5.Hepatit B İnfeksiyonu Klinik ve Doğal Seyri

Hepatit B hastalığının klinik seyri ve prognozu virüsün patojenitesi ve konağın immün sistemi ile ilişkilidir. Hastaların çoğunda tam iyileşme sağlanırken bir bölümü ise kronikleşerek siroz ve/veya hepatosellüler kansere kadar ilerleme gösterebilir. HbsAg (+) saptanan hastada tanısal algoritma Şekil 2.3 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. HbsAg (+) saptanan hastada tanısal algoritma

2.5.1. Akut Hepatit B Klinik Seyri

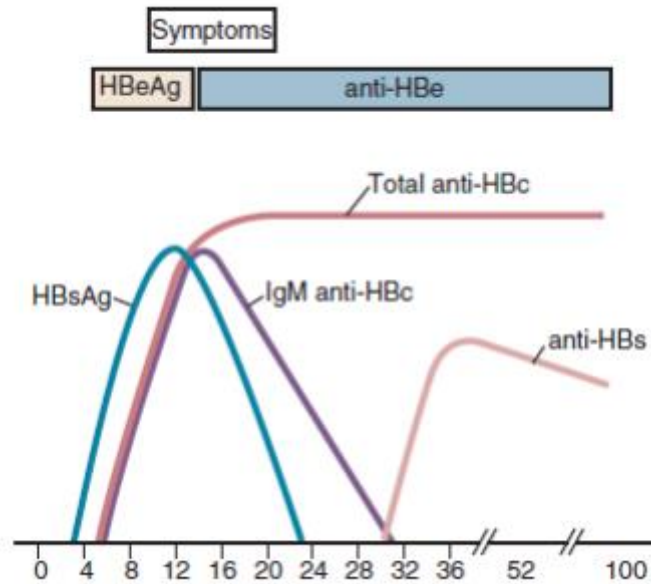
Diğer hepatit virüsleri ile koenfeksiyon ya da altta yatan karaciğer hastalığı gibi komorbid durumlar olmadığı sürece akut dönemde genellikle semptom görülmez. Akut hastalık klinik prezentasyona göre 4 farklı bölüme ayrılmıştır. Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik değişimler Şekil 2.4'de gösterilmiştir.

İnkübasyon dönemi: HBV ile karşılaşmayı takiben altı hafta ile altı ay arasında değişen bu inkübasyon döneminde nonspesifik %10-20 hastada lökopeni ve buna ilişkin lenfositoz sonucu artrit, artralji, ateş, çoğunlukla makülopapüler ve ürtikeryal döküntü görülebilir. Genellikle bu semptomlar karaciğer hasarı ve aminotransferazların kanda yükselmesinden önce kaybolur. Kanda viral titrenin pik yaptığı dönemdir. Çok az hastada sarılık da görülebilir (53).

Preikterik dönem: Genellikle 3 ila 10 gün arası süren, kanda aminotransferaz seviyelerinin yükselmeye başladığı ve bulantı, kusma, grip ve sağ üst kadranda ağrı gibi semptomların görülebildiği dönemdir.

İkterik dönem: Genellikle 1 ila 3 hafta arası süren, hastaların genellikle yorgunluk, iştahsızlık, kaşıntı, koyu renk idrar, açık renkli dışkılama, kilo kaybı gibi semptom dile getirdiği ve klinik muayenede sarılık ve sağ üst kadranda hassasiyetin mevcut olduğu dönemdir. Ayrıca fizik muayenede ve ultrasonografide hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati görülebilir. İkterik dönemde antikorlar görülmeye ve viral titre ise düşmeye başlar.

İyileşme dönemi: Semptomların gerilediği, antikor düzeyinin yükseldiği, aminotransferaz ve bilirubin seviyelerinin normale döndüğü altıncı ayın içinde olan dönemdir.



Şekil 2.4. Akut Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler (54)

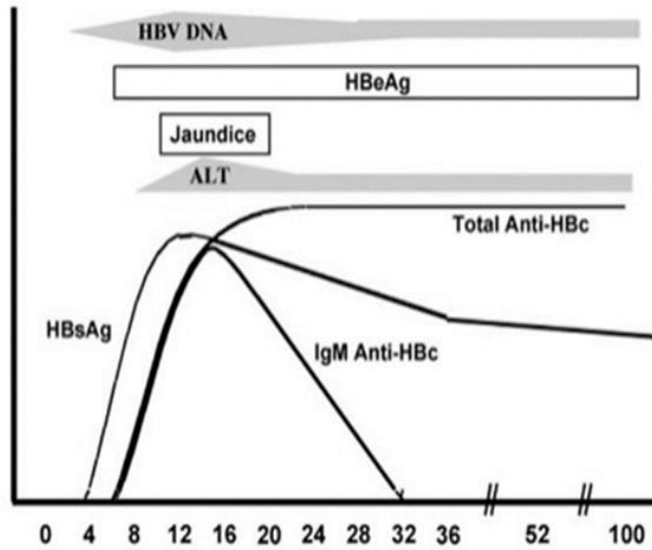
Akut vakalarda nadiren de olsa karaciğer yetmezliği görülebildiği bildirilmiştir. Konağa bağlı nedenler ya da kor, prekor gen bölgesindeki mutasyonlar sonucu da viral kaynaklı nedenlerle karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Akut HBV hastalarının %0.1’de karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan fulminan hepatit gelişebilir (55).

2.5.2.Kronik Hepatit B Klinik Seyri

Kronik HBV tanısı, HbsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasına dayanır. Bunun yanında HBV replikasyonunun değerlendirilmesi amacıyla HbeAg ve HBV DNA düzeylerine de bakılmalıdır. Hastalığın seyri boyunca HBV DNA ve ALT düzeyleri değişkenlik gösterebileceği için kronik HBV hastaları düzenli olarak izlenmelidir. Tanı anında antiviral tedavi endikasyonu olmayan hastada takip sırasında antiviral tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilir (6).

Kronik HBV'nin spesifik semptomları bulunmamakla birlikte vakalarda; iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, kaşıntı, koyu idrar, sarılık, batında sağ üst kadranda ağrısı gibi klinik bulgular görülebilir. Kronik HBV hastalarında zamanla spider anjioma, palmar eritem, asit, flepping tremor, çomak parmak gibi siroz ile ilgili muayene bulguları ortaya çıkabilir (56). Ayrıca HSK gibi hayatı tehdit eden bir maligniteye de ilerleyebilir. Siroz ve HSK'ya ilerleme riski konağın immün yanıtına göre değişkenlik gösterir. Etkin tedaviye rağmen bile HSK gelişme riski olduğu unutulmamalıdır (6).

Kronik HBV enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler Şekil 2.5 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Kronik Hepatit B enfeksiyonu sırasında haftalara göre serolojik göstergeler (57)

Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi gösteren bir süreçtir ve kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik hepatit vardır diyemeyiz. Kronik HBV enfeksiyonu; HbeAg varlığı, HBV DNA düzeyleri, ALT değerleri ve karaciğerde inflamasyon varlığı veya yokluğuna göre beş faza ayrılır (58) (**Tablo2.2**).

Faz 1-HbeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (immün tolerans): HbeAg pozitifliği, HBV DNA'nın yüksek seviyelerde ($\geq 10^7$ IU/ml) seyretmesi ve ALT değerinin normal sınırlarda seyretmesi ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis yoktur ya da minimal seviyelerdedir, ancak yüksek düzeyde HBV DNA seviyesi ile karakterizedir. Bu faz perinatal dönemde enfekte olan hastalarda daha sık ve uzamış olarak görülür, sebebi ise HBV spesifik T hücrelerin fonksiyonunun genç erişkinliğe dek korunmasıdır. Spontan HbeAg kaybı nadirdir ve hastaların bulaştırmacılığı yüksektir.

Faz 2-HbeAg pozitif kronik HBV (immün klirens): Serumda HbeAg pozitifliği, yüksek seviyede HBV DNA ve ALT değerinin yüksekliği mevcuttur. Karaciğerde orta ya da ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis gelişimi mevcuttur. Faz 1'den yıllar sonra oluşabilir ve erişkinlikte enfekte olan hastalarda daha sık ve hızlı şekilde bu evreye gelinir. Çoğu hastada bu evreden sonra HbeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu ile HbeAg negatif enfeksiyon fazına gidilir, ama bazı hastalar uzun yıllar bu faza geçemeyebilir.

Faz 3-HbeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı durum): Anti HBe pozitifliği, düşük (< 2000 IU/ml) ya da ölçülemeyen HBV DNA değerleri ve normal ALT değerleri mevcuttur. Bu fazdaki kimi hastalarda az miktarda nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis olabilir. Bu hastalarda siroz ve HCC gelişimi riski düşüktür. Genellikle bu hastalarda HbsAg serum seviyeleri düşüktür (< 1000 IU/ml).

Faz 4-HbeAg negatif kronik HBV (reaktivasyon): Anti-Hbe pozitifliği, dalgalanan ya da sabit orta-yüksek HBV DNA değerleri ve dalgalanan ya da sabit yükselmiş ALT değerleri mevcuttur. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis görülebilir. Bu evrede spontan reaktivasyon gelişebilir.

Faz 5-HbsAg negatif faz: Bu faz okült HBV enfeksiyonu olarak da bilinir. Serumda HbsAg negatifliği anti-Hbe pozitifliği mevcuttur. Anti HBs pozitif ya da negatif olabilir. ALT değerleri normaldir, genelde serum HBV DNA negatiftir. Siroz gelişimi olmadan HbsAg negatifleşmesi siroz ve HCC riskini büyük ölçüde azaltırken siroz gelişimi sonrası HbsAg negatifleşmesi HCC riskinin sürmesine neden olur. Bu hastalarda immünsüpresyon HBV reaktivasyonuna neden olabilir (58).

	HbeAg pozitif		HbeAg negatif		HBs Ag negatif
	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	Kronik HBV enfeksiyonu	Kronik hepatit B	Okült HBV enfeksiyonu
HbsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta	Negatif
HBV DNA	$\geq 10^7$ IU/MI	$10^4 - 10^7$ IU/MI	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml	Negatif
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer hastalığı	Yok / minimal	İlımlı/ciddi	Yok	İlımlı/ciddi	Yok
Eski Terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HbeAg pozitif	İnaktif Taşıyıcı	HbeAg negatif Kronik hepatit	HbsAg negatif faz

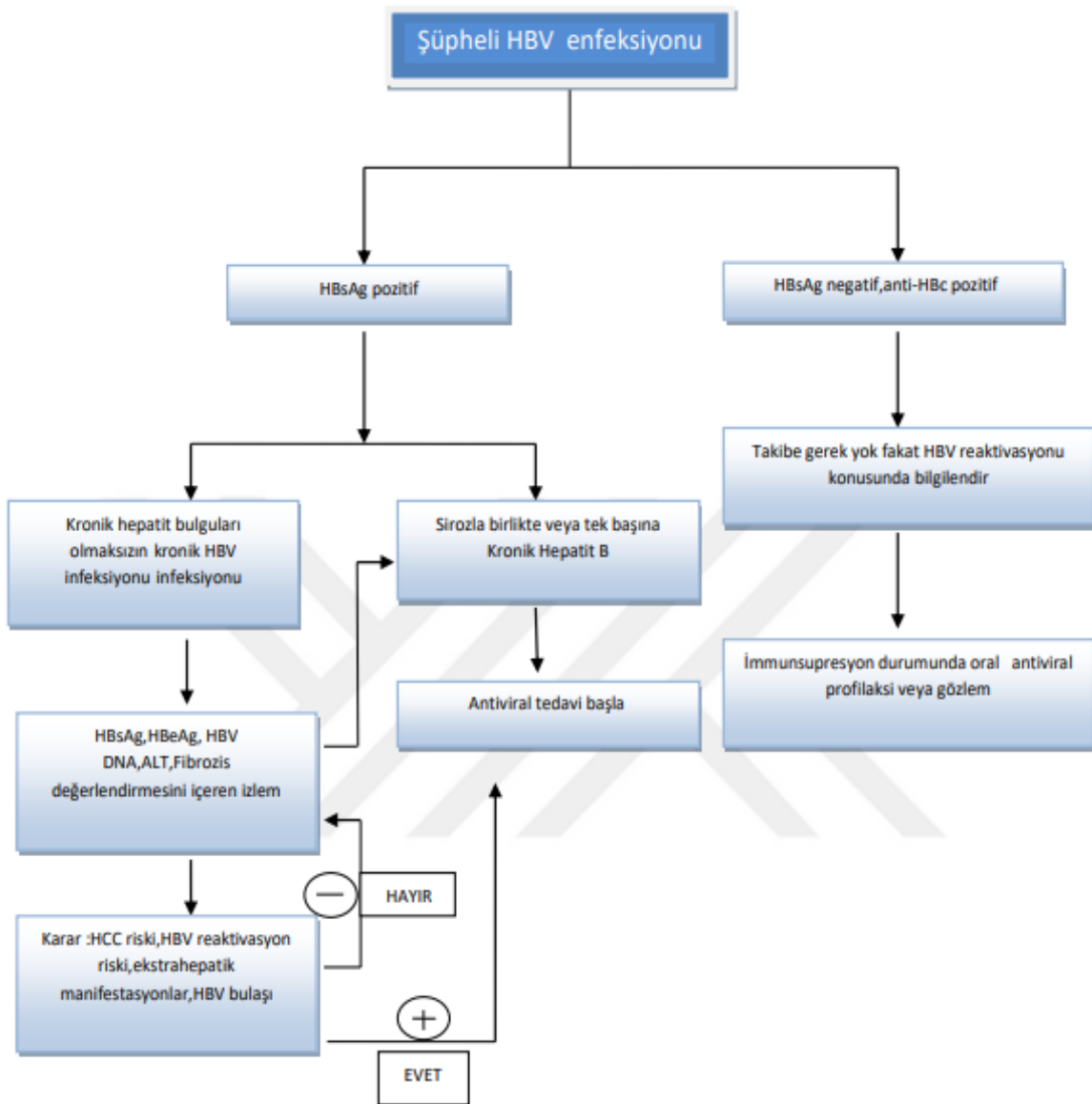
Tablo2.2. Kronik HBV enfeksiyonu fazları ve yeni adlandırma (59)

2.5.3.Kronik HBV takip

Kronik HBV ile takipli hastalar en az 6 ayda bir fizik muayene, anamnez, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, HbsAg, HBV DNA, HbeAg ile değerlendirilerek takip altında tutulmalıdırlar. Hepatosellüler karsinom hücrelerinin 4- 6 ayda bir ikiye katlanma zamanı vardır, ALT değeri normal bile olsa kronik HBV'li bir hastada 6 ayda bir alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrasonografi (USG) ile değerlendirme yapılmalıdır (60,61).

Takipde unutulmaması gereken ekstrahepatik klinikler ve bulgular;

Ekstrahepatik bulgular hem akut hem kronik HBV enfeksiyonda ortaya çıkabilir. Serum hastalığı benzeri sendrom, akut nekrozitan vaskülit (poliarteritis nodosa), membranöz glomerülonefrit, çocukluk çağında papüler akrodermatitini (Gianotti-Crosti sendromu), esansiyel mikst kriyoglobulinemi ve aplastik anemi görülebilir. Ekstrahepatik belirtilerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immün kompleks aracılı hasar kaynaklı olduğu düşünülmektedir (62,63).



Şekil 2.6. Kronik HBV değerlendirme algoritması (6)

2.6.Kronik HBV Tedavisi

2.6.1. Tedavinin amacı

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavide esas amaç HBV'nin tüm genetik elemanları ile birlikte vücuttan temizlenmesini (gerçek kür) sağlamaktır. Bununla birlikte hastalığın ilerlemesini ve sonuç olarak HCC gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek amaçları, anneden çocuğa vertikal geçişi, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların görülmesini önlemek ve tedavi etmektir.

2.6.2. Tedavi Endikasyonları

“European Association of the Study of Liver Disease” Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (EASL), “Asian Pacific Association 19übüler Study of the Liver” Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği (APASL), “American Association 19übüler Study of Liver Disease” Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) kılavuzları ve Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi kılavuzunda (2023) önerilen tedavi şekilleri mevcuttur.

Tedavi endikasyonları genelde üç kritere bakılarak belirlenir: serum HBV DNA düzeyleri, serum ALT düzeyleri ve (klinik muayene, karaciğer biyopsisi ve noninvaziv metotlarla değerlendirilen) karaciğer hasarının ciddiyeti(6)

EASL 2017 kılavuzuna göre (6);

- HBV DNA >2000 IU/MI, ALT>Normalin üst sınırı (NÜS) ve/veya en azından orta dereceli karaciğer nekroinflamasyonu ya da fibrozis şeklinde tanımlanan HbeAg+/- kronik HBV hastalarının tamamı tedavi edilmelidir.
- Kompanse veya dekompanse siroz bulunan hastalar tespit edildiğinde, HBV DNA pozitif olanlarda, ALT düzeylerinden bağımsız olarak hastalar tedavi edilmelidir.
- HBV DNA>20000 IU/MI ve ALT>2×NÜS saptanan hastalar fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
- Otuz yaşından büyük, persistan şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri olan HbeAg+ kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar karaciğerdeki histolojik lezyonların şiddetinden bağımsız olarak tedavi edilebilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun yanında ekstrahepatik bulgular olan veya HCC ya da sirozla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar, tedavi endikasyonları karşılanmasa da tedavi edilebilir. Tedavi edilmeyen hastalar da mutlaka takipte olmalıdır.

EASL 2017 kılavuzuna göre;

- Otuz yaşın altında HbeAg+, kronik HBV enfeksiyonu olan, tedavi endikasyonlarını karşılamayan hastalar en az 3-6 ay ara ile takip edilmelidir.
- HBV DNA <2000 IU/ml, tedavi endikasyonlarını karşılamayan HbeAg (-) kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar 6-12 ay ara ile takip edilmelidir.
- HBV DNA $\geq$ 2000 IU/ml, tedavi endikasyonlarını karşılamayan HbeAg (-), kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar, ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir takip edilmelidir.

Türkiye Viral Hepatitler Tanı Tedavi Kılavuzuna (2023) göre (64);

1)HBV DNA ≥ 20.000 IU/MI ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 testte ALT $>2X$ normal üst sınır (NÜS) olanlar (ALT üst sınırı kadınlar için 25 U/L, erkekler için 35 U/L kabul edilir)

2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/MI ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT $>NÜS$ ve aşağıda tanımlanan invazif olmayan metotlarla karaciğer fibrozisinin değerlendirilip, en az birinin varlığında

- FIB-4 skoru $>1,45$
- Karaciğer elastografisinde; Transient elastografi (FibroScan) >8 kPa ya da Shear wave elastografi >3.4 m/saniye olan hastalar
- MR elastografi $>3,2$ kPa 13 olan hastalar

Yukarıdaki özellikleri taşımayan, ama orta-ileri karaciğer bozukluğundan kuşulanılan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilir. Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi $3 \geq 6$, fibroz evresi ≥ 2 bulunduğunda tedavi başlanabilir.

3) HBV DNA pozitif olan siroz hastaları

Siroz tanısı için aşağıdaki bulgular hastanın değerlendirilmesi için uyarıcı olmalıdır;

- Fib 4 skoru $> 3,25$
- FibroScan $>12,5$ kPa
- PT normalin üst sınırından >3 sn uzun olması
- Trombositopeni ($<150.000/MI$)
- Özofagus varisleri
- Asit
- Karaciğer biyopsisinde siroz tanısı,

4) HBV DNA >20.000 IU/ml olan yaşı ≥ 35 olan hastalar ALT ve karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak

5) Vaskülit, cilt belirtileri (purpura), mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artraljiler, periferik nöropati ve 20üblerden 20frit gibi ekstrahepatik belirtileri olan hastalar; HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak

6) Ciddi seyirli akut B hepatiti olan hastalar (INR >1.5 veya >4 hafta sarılık)

7) Hepatit B'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği olanlar

8) Ailesinde HBV ilişkili karaciğer sirozu veya HCC öyküsü olan hastalarda HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak tedavi edilebilir veya karaciğer hastalığının ilerlemesi veya HCC riski açısından dikkatli izlenmelidir.

Aşağıdaki kişilere tedavi endikasyonu olmasa bile bulaşmayı engellemek için tedavi verilir:

1)Gebeler

2)Bulaştırma riski olan özellikle invaziv girişim yapan alanda çalışan HBV ile enfekte sağlık çalışanları

HbsAg pozitif olduğu halde tedavisiz izlenebilecek hastalar:

1)İleri karaciğer hastalığı delili olmayan, ALT normal ve HBV DNA <2000 IU/ml olan hastalar (inaktif evrede izlemde olan hastalar)

2) ALT normal, fibrozis göstergeleri normal saptanan, HBV DNA >2000 IU/ml, yaşı <30 olan hastalar (immün toleran hastalar)

2.6.3. Tedavide Kullanılan Antiviral İlaçlar

2.6.3.1. İnterferon (IFN) ve pegile interferon (Peg IFN);

İnterferonların (IFN) antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır. Kronik HBV tedavisinde kullanılması, 1991 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç alfa interferon'dur. IFN-alfa ve IFN-beta ağırlıklı olarak antiviral etkilere sahipken, IFN-gamma daha belirgin immünomodülatör ancak daha az güçlü antiviral aktiviteye sahiptir. Günümüzde nadiren kullanılmamakla birlikte endike olduğu zaman pegile interferon (PegIFN) kullanılabilir (65). Pegile interferon alfa formülasyonları (pegile interferonalfa-2a ve alfa-2b) formları vardır, haftada 1 kez 48 hafta boyunca subkutan uygulanır. Sitopeni, depresyon, uykusuzluk, tiroid otoantikolarının indüksiyonu gibi yan etkileri vardır (63).

Yapılan araştırmalar, HbeAg (+), başlangıç HBV DNA'sı düşük düzeyde (<7 log IU/ml), biyopside histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların PegIFN tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda PegIFN tedavisi başarı oranının genotip A da en yüksek, genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (HbeAg serokonversiyonu sırasıyla %46, %24 ve HbsAg kaybı sırasıyla %13, %2). PegIFN tedavisi özellikle tedaviye iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir (66).

Yeni tedavilerle karşılaştırıldığında daha az HbsAg ve HbeAg kaybı, hepatosellüler kanser ve siroz gelişimini daha az azaltması nedeni ile çok fazla tercih edilememektedir (63).

2.6.3.2 Antiviral ilaçlar (Nükleozit analogları (NA));

Lamivudin, telbivudin, adefovir, entakavir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamiddir (TAF). Bu ilaçlardan lamivudin, adefovir ve telbivudin yüksek direnç gelişme riski nedeni ile günümüzde pek tercih edilmemektedirler, ETV için direnç gelişme oranı %0,5 iken tenofovirde bu oral sıfırdır (6).

Lamivudin (LAM): Kronik HBV tedavisinde kullanılmak üzere 1998 de FDA onayı alan nükleozid analogu olan bir ilaçtır. Lamivudin 100 mg/gün oral olarak alınır. Kreatinin klirensi <50 ml/dk olduğunda doz ayarlanması gerekir. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle antiviraller içinde en fazla direnç gelişen ajan olup HBV tedavisinde artık nadiren kullanılmamaktadır (67).

Telbivudin: 2006 yılında A.B.D.’de kronik HBV hastalarının tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Telbivudin, hem HbeAg pozitif hem de HbeAg negatif hastalarda lamivudin’den daha güçlü olduğu gösterilen bir nükleosid analogudur. Lamivudin dirençli kökenlerin, telbivudine de çapraz direnç gösterdikleri bilinmektedir. Günlük onay alan dozu 600 mg’dır ve kreatinin klirensi <50 olan hastalarda doz ayarlanması gereklidir. İyi tolere edilir ve yan etki profili lamivudine benzemektedir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, baş ağrısı, farenjit ve karın ağrısıdır(68).

Adefovir: Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörüdür. Adefovirin, perioral etkili prodrogu olan adefovir dipivoksil 2002’de kronik HBV tedavisinde lisans almış ikinci antiviral ilaçtır. Erişkin dozu 10 mg/gün’dür. Adefovir tübüler toksiteye neden olduğu bilinen nefrotoksik bir ilaçtır ancak daha önce yapılan çalışmalarda tavsiye edilen dozda kullanıldığında böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmemiştir. Lamivudine dirençli HBV hastalarının tedavisinde, tercihen diğer nükleotid analogu ile kombinasyon halinde kullanılabilir (69,70).

Entekavir(ETV): Entekavir, ABD’ de 2005, Türkiye’ de ise 2007 yılında ruhsat alarak kronik HBV tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2-deoksiguanozinin bir karbosiklik analogudur ve konak hücre selüler kinazları tarafından 3 kez fosforillenerek aktif formu olan entekavir trifosfat formuna dönüşür. Yarılanma ömrü, lamivudine benzer olarak 15 saattir. ETV, HBV replikasyonunu, diğer nükleozid ya da nükleotid analoglarından farklı olarak, 3 ayrı basamakta inhibe etmektedir. HBV’nin üç basamaklı inhibisyonu, HBV-DNA’nın yüksek baskılanma oranlarını sağlamış, in-vitro

çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir (51). Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir (68).

Biyoyararlanımı çok iyidir ancak gıdalar emilimini geciktirir bu sebeple aç karnına alınmalıdır. Nükleozid-naif hastalar için onaylanmış entekavir dozu oral olarak günlük 0.5 mg ve LAM dirençli hastalar için oral olarak günlük 1.0 mg'dır. Kreatinin klirensi <50 olan hastalarda renal doz ayarı yapılmalıdır(66). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve mide bulantısıdır. ETV'nin diğer yan etkileri; laktik asidoz, hematüri, glikozüri, lipaz artışları saptanabilir. ETV kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonları ve hematolojik parametrelerin periyodik olarak izlenmesi önerilir (71).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF): 2001 yılında HIV tedavi için endikasyon almıştır, 2008 yılında hem ABD'de hem Türkiye kronik HBV tedavisinde ruhsat almıştır ve kullanıma girmiştir. Adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Retrovirüsler ve hepadnaviruslara seçici etkinlik göstermektedir. Bu sebeple HIV ile koenfekte hastalardada etkilidir (72). 245 mg tenofovir disoproxil 'e eşdeğer, 300 mg disoproxil fumarat tabletleri halinde bulunur. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. TDF'nin %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atıldığı için kreatinin klirensi <50 olan hastalarda renal doz ayarı yapılmalıdır (73).

İlaç güvenliğine ilişkin olarak, bazı raporlar tenofovir alan hastaların nefrotoksisite geliştirebileceğini göstermektedir (74). Kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarında değişiklik ve osteomalasiye ilerleyebilen hipofosfatemi gelişebilmektedir. TDF insanda mitokondriyal DNA polimerazı inhibe eder, hücreSEL antioksidan sistemi kullanır ve böbrekte mitokondriyal zedelenmeye yol açar. Tübüler disfonksiyon böbrek hasarının bir diğer nedenidir. Literatürde, TDF tedavisi sırasında saptanan diğer yan etkiler, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas ağrıları, baş ağrısı, iştahsızlık, ALT yüksekliği ve trombositopeni olarak bildirilmektedir (75). Kategori B olması nedeniyle gebelerde tercih edilmesi önerilmektedir (76).

TDF yerine entekavir veya TAF kullanma endikasyonları;

1)60 yaş üzeri olmak

2) Kemik Hastalıkları: osteoporoz, fraktür öyküsü, steroid veya kemik dansitesini bozan İlaç kullanımı

3) Renal Değişiklikler: EGFR<60 ml/dk, albuminüri(>30 mg /24 saat idrar),hemodiyaliz, hipofosfatemi(<2,5 mg/dl) (77).

Tenofovir alafenamid fumarat (TAF): 2015 yılında FDA tarafından yetişkinlerde HIV tedavisinde onaylandı. TAF, TDF gibi, pregenomik RNA'nın HBV DNA'sına ters transkripsiyonunu inhibe eden bir nükleotid analogudur. Tenofovir alafenamide (TAF), tenofovirin yeni bir ön ilacıdır. HIV tedavisinde kombinasyon olarak, HBV tedavisinde ise tek başına 25 mg günlük doz olarak kullanılır, renal atılımı %1'dir ve renal doz ayarı gerekmez (78). TDF ile karşılaştırıldığında düşük plazma konsantrasyonlarında 5-6 kat yüksek intrasellüler konsantrasyonlara ulaşabilmekte ve yüksek doz TDF ile benzer terapötik etki oluşturabilmektedir (79). TAF günlük dozunun düşük olması ve plazma düzeylerinin daha az olması nedeni ile renal ve kemik toksisitesi gibi riskler TDF'e oranla daha azdır (77).

2.6.4. Kronik HBV tedavi takibi

Peg IFN alfa Tedavisi Alan Hastalar; Tedavi başladıktan sonraki ilk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla serum ALT ve diğer karaciğer testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Her üç ayda bir TSH hormon düzeyi kontrol edilmelidir. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir serum HBV DNA düzeyine bakılmalıdır (6,7).

Nükleozid Analogu Kullanan Hastalar: Tedavi başlanılan tüm hastalar, tedavi yanıtı ve uyum açısından yakın takip edilmelidirler. HBV DNA düzeyleri serumda saptanabilir limitin altına düşene kadar, her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA serumda saptanabilir limitin altına düştüğünde ise ALT ve HBV DNA 6 ayda bir, HbsAg 12 ayda bir bakılmalıdır.

Özellikle sirotik hastalar olmak üzere, HCC açısından orta/yüksek riskli olan tüm hastaların HCC açısından takip edilmeleri gereklidir.

Takip sırasında ALT yükselmesi görülen hastalar ilaç uyumu açısından sorgulanmalı, delta süper enfeksiyonu ve olası diğer nedenler araştırılmalıdır.

Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. Ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. Üçüncü aydan sonra 3-6 ay ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

Herhangi bir nükleozid analogu ile tedavi edilen böbrek hastalığı riski olan hastalar ve böbrek hastalığı riskine bakılmaksızın TDF ile tedavi edilen tüm hastalar, glomerüler filtrasyon oranı (eGFR), idrarda proteinüri ve serum fosfat seviyeleri bakımından periyodik olarak 6 ay da bir takip edilmelidir. Serum fosfat seviyeleri <2.5 mg/dl ya da eGFR <60ml/dak altına indiğinde daha yakın renal fonksiyon takibi yapılması gereklidir.

TDF tedavisi altında böbrek veya kemik hastalığı gelişen hastalar, hemodiyaliz hastaları veya böbrek yetmezliği gelişim riski olan hastalarda önceki LAM kullanımı dikkate alarak ETV veya TAF'a geçiş için düşünülmelidir(6,7).

2.6.5. Tedaviye Yanıt Kriterleri

Kronik HBV’de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (Tablo 2.3).

Yanıt	Tanım
NA tedavisi ile;	
Virolojik yanıt	HBV DNA’nın, saptama limiti <10IU/ml olan duyarlılığı yüksek bir PCR testi ile saptanamaz olması
Kısmi virolojik yanıt	HBV DNA düzeyinde > 1 log ₁₀ IU/ml azalma olması fakat 12. ayda tedaviye uyumlu hastada HBV DNA’nın saptanabilir düzeyde kalması
Primer yanıtızsızlık	NA tedavisinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log ₁₀ IU/ml azalma olması
Virolojik kırılma	Saptanan en düşük değerden >1 log ₁₀ IU/ml’den fazla artış
Persistan viremi	ETV, TDF veya TAF altında HBV DNA’nın gittikçe azalmayıp bir plato çizmesi veya 96. haftada HBV DNA’nın saptanabilir olması
Persistan düşük düzey viremi	ETV, TDF veya TAF altında HBV DNA’nın <2000IU/ml olması
Peg IFN alfa tedavisi ile;	
Virolojik yanıt	Tedavinin 6. ayında ve tedavi bitiminde HBV DNA’nın <2000 IU/ml olması
Kalıcı virolojik yanıt	Tedavi bittikten en az 12 ay sonra HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg kaybı veya serokonversiyonu HBsAg kaybı veya anti-HBs gelişmesi
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

Tablo 2.3. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları (6,7)

2.6.6 Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Sonlanım Noktaları ve NA Tedavilerinin Kesilme Kuralları (80,81)

HBV enfeksiyonunun tedavisinde başarı kriterleri:

- Kalıcı virolojik yanıt
- Biyokimyasal düzelme
- Histolojik düzelme
- Komplikasyonların önlenmesidir

İdeal sonlanım: HbsAg kaybı±anti-HBs serokonversiyonu
Ulaşılabilir Sonlanım: HbeAg pozitif hastalarda HbeAg kaybı (± anti-Hbe serokonversiyonu) HbeAg pozitif / negatif hastalarda ALT normalizasyonu (biyokimyasal yanıt)
Kabul Edilebilir Sonlanım: Sürekli virolojik baskılanma (HBV DNA negatifliği)

Tablo 2.4. HBV enfeksiyonunda tedavi sonlanım noktaları(80,81)

İster HbeAg(+), ister HbeAg(-) olsun bütün hastalar HbsAg negatifliği elde edilene kadar NA tedavilerine devam etmelidir. HbsAg kantitasyonunun <1000IU/ml olması durumunda antiviral ilaç kesildiğinde hem HbsAg kaybının daha yüksek, hem de reaktivasyon riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (80,81).

Siroz olan hastalarda tedavi kesilmemelidir. Siroz olmayan hastalarda hekim tarafından uygun görüldüğünde veya hastanın tedavi kesme isteğini hekimine bildirdiği durumlarda hastanın onayı alınarak aşağıdaki şartların hepsi sağlanırsa tedavi kesilebilir;

HbeAg negatif hastalarda;

1) Hasta yakından takip edilmeye devam edilebilecekse

2) En az 5 senedir NA tedavisi alıyorsa ve en az 3 senedir HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa

HbeAg pozitif hastalarda HbeAg serokonversiyonu üzerinden en az 1 yıl, tercihen 3 yıl geçtikten sonra

2.6.7 Tedavi kesilen hastalarda takip şekli (80,81)

ALT yükselmesi saptanmadığı sürece ilk 3 ay içinde ayda bir ALT (+/- HBV DNA), sonrasında ilk bir yıl boyunca 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmalıdır. Birinci yıldan sonra 3-6 ay aralıklarla ALT ve HBV DNA izlemi yapılır. Eğer ALT yükselirse haftalık takibe geçilir ve HBV DNA, bilirubin ve INR düzeyi bakılır.

Aşağıdaki şartlardan herhangi biri oluşursa yeniden NA tedavisi başlanmalıdır:

1)ALT >2X NÜS ve HBV DNA >20000 IU/ml olan bir hastada 1 hafta sonra ALT yükseliyor ve HBV DNA düşmüyorsa

2)ALT >10X NÜS olduysa

3)ALT >3X NÜS ve HBV DNA>100.000 IU/ml ise

4) Total bilirubin >2 mg/dl veya PT'de 3 sn uzama varsa



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tasarımı

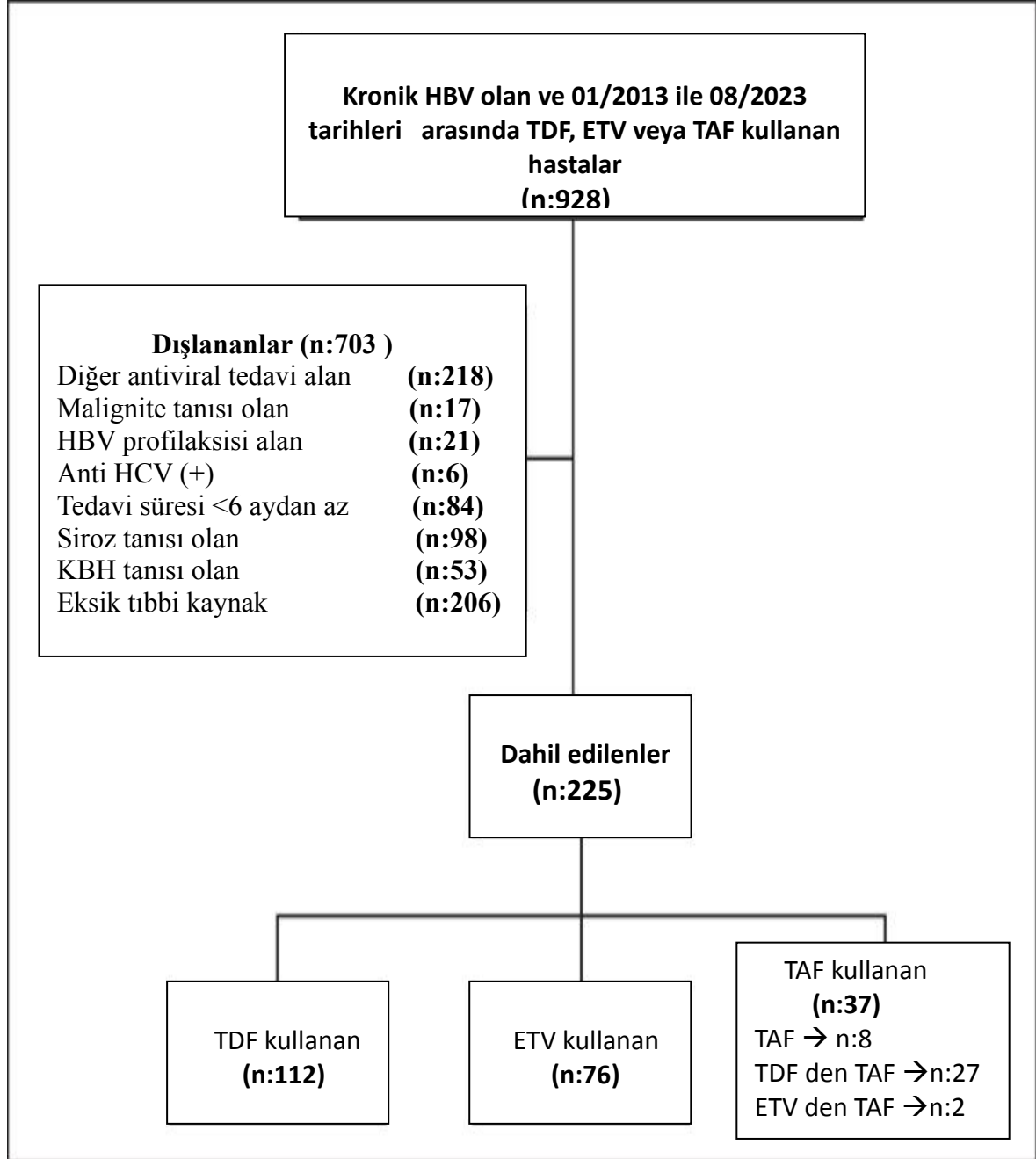
Çalışmamızda Ocak 2013 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve en az altı ay boyunca TDF, ETV veya TAF ile tedavi edilen, 18 yaş üzerindeki, HBsAg (+), kronik HBV tanılı hastaların verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 20.11.2023 tarih ve 7 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma için etik kurul onayı ve hastane başhekimlik izin yazısı alındıktan sonra hastane bilgi işlem merkezinden kronik HBV için ICD tanı kodu atılan ve bu tanı ile antiviral tedavi başlanan hastaların dosya numaraları alındı. Daha sonra hasta dosyaları ve hastane elektronik veri tabanından hastaların ilk tedaviye başladığı zamandaki demografik özellikleri, eşlik eden hastalıklar, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, aldığı tedaviler, takip süresi, gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar aldığı antiviral ajanlara göre tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir (ETV) ve tenofovir alafenamid (TAF) olarak 3 gruba ayrıldıktan sonra bu gruplar tedavi etkinlikleri ve güvenilirlikleri bakımından karşılaştırıldı. Çalışma gruplarındaki hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden komorbiditeleri (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, İskemik Kalp Hastalığı), hepatit serolojileri (HBV DNA, HBeAg, HBs Ag), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albümin, total bilirubin, koagülasyon testleri (PT, INR)), böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, BUN, GFR), lipit profilleri (Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigiliserit), kalsiyum ve fosfor değerleri tedavi başlangıcında ve en son yapılan hasta kontrolünde karşılaştırıldı. Daha önce TDF, ETV ve TAF dışında herhangi bir antiviral kullanan, malignite tanısı olan, immünsupresif tedavi nedeni ile antiviral profilaksi başlanan, daha önce karaciğer transplantasyonu yapılanlar, hepatit C tanısı olanlar, tedavi süresi 6 aydan kısa olanlar, siroz tanısı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar ve eksik laboratuvar bulguları ve/veya medikal kayıtları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için toplam 928 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma alım kriterlerine uymayan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra toplam 225 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma hastalarının akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi:

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde virolojik yanıt, serolojik yanıt ve biyokimyasal yanıt değerlendirildi. Virolojik yanıt: TAF, TDF ve ETV tedavisi sırasında polimeraz zincir yöntemiyle HBV DNA negatifleşmesi olarak kabul edildi. HBV DNA<20 IU/MİL olarak tanımlandı. Serolojik yanıt: HBsAg kaybı veya anti-HBs gelişmesi veya HBeAg pozitif olguda HBeAg'nin negatifleşmesi olarak tanımlandı. Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesi olarak tanımlandı. (ALT düzeyinin referans aralığı 0-35 U/L). Bu durum ALT normalizasyonu olarak tanımlandı.

Tedavi güvenilirliğinin değerlendirilmesi:

Tedavi güvenilirliğinin değerlendirilmesinde ETV, TDF ve TAF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonundaki böbrek fonksiyonları, lipid profili, kalsiyum ve fosfor düzeyleri değerlendirildi.



Şekil:3 Katılımcı kaydının akış şeması . KBH ;Kronik hepatit B , TDF; Tenofovir disoproksil, ETV; Entekavir, TAF; Tenofovir alefenamid, KBH; Kronik böbrek hastalığı

İstatiksel Analiz

Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama ve standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Posthoc analizlerde Benferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız üç grubun normal dağılıma uymayan interval değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grubun normal dağılıma uymayan interval değişkenlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

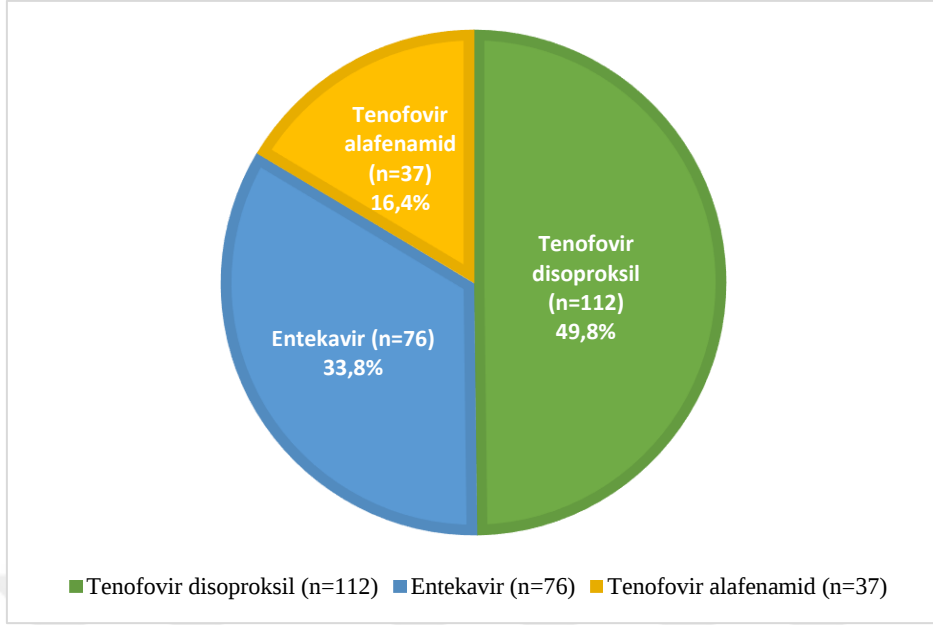


4. BULGULAR

Hastaların tedavi başlangıcındaki demografik ve labaratuvar bulguları:

Çalışma için hastanemiz medikal kayıtları ve hasta dosyalarından TDF, ETV veya TAF ile Ocak 2013 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında tedavi edilen toplam 928 kronik HBV hastası belirlendi. Çalışma alım kriterlerine uymayan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra toplam 225 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların 143'ü (%63,6) erkek, 82'si (%36,4) kadın ve yaş ortalaması 48.8 (19-91) idi. Hastalar aldıkları tedaviye göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların 112'si (%49,8) TDF, 76'sı (33,8) ETV, 37'si (16,4) TAF grubundaydı (Şekil 4). Takip süresi TAF grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısaydı (TAF grubunda (ortalama 25,87±15,44), TDF grubunda ortalama 48,17±36,77 ay, ETV grubunda ortalama 42,93±31,84 ay) (Tablo 3). ETV ve TDF grubundaki hastaların tamamı antiviral tedavi naif iken TAF grubundaki hastaların sadece 8'i (%22) tedavi naif idi. TAF grubunda 2 hasta daha önce ETV, 27 hasta ise TDF tedavisi alan hastalardı.

Tedavi grupları demografik ve komorbid hastalıklar bakımından benzerdi. TDF tedavisi alan grupta TAF grubuna göre tedavi öncesi ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,033$). TAF tedavisi alanlarda TDF ve ETV alanlara göre tedavi öncesi PT ve INR düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$). Tedavi grupları arasında tedavi başlangıcındaki AST, albümin, total bilirübin değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. TAF tedavisi alan grupta tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri TDF ve ETV alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$). TAF tedavisi alan grupta tedavi öncesi HBeAg (+)'lik oranı TDF alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü ($p<0,033$). Tedavi öncesi GFR düzeyleri TDF>ETV>TAF şeklinde istatistiksel olarak birbirinden farklıydı ($p<0,05$). Tedavi öncesi kreatinin düzeyleri TAF tedavisi alanlarda TDF ve ETV tedavisi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Tedavi öncesi fosfor değeri TAF tedavisi alanlarda TDF ve ETV alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). Tedavi grupları arasında tedavi öncesi HBsAg (+)'liği, AST, albümin, total bilirübin, Ca ve lipid profili bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların tedavi başlangıcındaki demografik ve labaratuvar bulguları tablo 3.'de verilmiştir.



Şekil 4. Hastaların tedavi dağılımı

Tablo 3 Hastaların tedavi başlangıcındaki demografik ve labaratuvar bulguları

	TDF (n = 112)	ETV (n = 76)	TAF (n =37)	Toplam (n =225)	p değeri
Yaş	44,3 (19,0–67)	50,8 (28,8–91,2)	50,7 (24,6–78,3)	48,8 (19-91)	0,812
Erkekler, n (%)	63 (56,2)	54 (71,1)	26 (70,3)	143 (63,5)	0,076
Kadınlar, n (%)	49 (43,8)	22 (28,9)	11 (29,7)	82 (36,5)	0,235
Takip Süresi † , ay	39,7 (6,03–127,0)	36,81 (6,1–123,8)	24,7 (6,01–52,6)	35,2 (6,01-127)	0,000
Laboratuvar test sonuçları					
HBV DNA, log ₁₀ IU/mL	5,51±2,11	4,97±2,2	2,27±2,09	6,2 ±2,03	<0,001
HBeAg-Pozitif, n (%)	29/67 (43,3)	12/43(27,9)	0/9 (0,0)	41 (18,2)	0,020
Hbs Ag-Pozitif, n (%)	112 (100)	76 (100)	37 (100)	225(100)	0,420
ALT, IU/L	57 (4-1572)	53 (4-2096)	24 (10-555)	50,2(4-2096)	0,032
AST, IU/L	41 (12-897)	41 (15-1191)	29 (14-261)	39 (12-1191)	0,040
Albümin, g/dL	4,2 (2,9-4,9)	4,22 (2,6–4,7)	4,27(1,3–4,89)	4,21 (1,3-4,89)	0,397
T. bilirubin	0,675 (0,2-9,24)	0,68 (0,22-8,04)	0,68 (0,3-1,44)	0,678 (0,22-8,04)	0,342
INR	1,03 (0,74-1,42)	1,01 (0,85-2,03)	0,95 (0,86-1,39)	1,01 (0,74-2,03)	<0,001
Kreatinin, mg/dL	0,68 (0,35-1,46)	0,73 (0,26–3,2)	0,88 (0,5-1,3)	0,72 (0,26-3,2)	<0,001
eGFR, mL/dak/1,73 m ²	115 (61-141)	107 (23–165)	95 (62-120)	109 (23-165)	<0,001
BUN mg/dL	12 (4-33)	13 (5-58)	14 (8-31)	13 (4-58)	0,049
Kalsiyum mg/dL	9,5 (7,4-10,5)	9,45 (8,1-10,6)	9,5 (8,8-10,2)	9,5 (7,4-10,6)	0,024
Fosfor mg/dL	3,47 (1,31-5,35)	3,4 (0,93-4,78)	2,99 (1,76-4,35)	3,33 (0,93-5,35)	0,001
T. Kolesterol mg/dL	172 (93-297)	184 (113-291)	184 (138-265)	178 (93-297)	0,113
LDL mg/dL	110 (10-195)	114 (50-226)	112 (72-197)	112,2(10-226)	0,526
HDL mg/dL	42 (26-86)	43 (18-85)	44 (28-73)	42,6 (18-86)	0,878
Trigliserit mg/dL	109 (31-280)	104 (26-445)	93 (50-304)	104,3(26-445)	0,308

	TDF (n = 112)	ETV (n = 76)	TAF (n =37)	Toplam (n =225)	p değeri
Kişisel tıbbi geçmiş					
Hipertansiyon, n (%)	15 (13,4)	17 (22,4)	3 (8,1)	35 (15,5)	0,098
Diyabetes mellitus, n (%)	17 (15,2)	12 (15,8)	6 (16,2)	35 (15,5)	0,984
İskemik kalp hastalığı, n (%)	6 (5,4)	8 (10,5)	2 (5,4)	16 (7,1)	0,363

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi:

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde virolojik yanıt, serolojik yanıt ve biyokiyasal yanıt değerlendirildi. Tüm tedavi gruplarında HBV DNA'da anlamlı bir düşüşün olduğu görüldü. Tedavi naif hastalarda HBV DNA negatifleşme oranları (virolojik yanıt) sırasıyla ETV grubunda %85,5, TDF grubunda %81,3 ve TAF grubunda ise %84,5 idi (p=0,142). TAF grubunda hastaların 29'u (2 ETV, 27 hasta ise TDF) zaten diğer tedavileri alan hastalardı. Tedavi Naif ve daha önce antiviral tedavi alan tüm TAF grubunda ise virolojik yanıt oranı %94,6 olup ETV ve TDF grubu ile benzerdi. HBsAg serokonversiyonu (HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesi) hem TDF grubunda (%2.7) hem de ETV grubunda (%3.9) 3'er hastada saptanırken TAF grubunda saptanmadı. Tedavi öncesi TDF grubundaki HBeAg bakılan hastaların HBeAg (+)'lik oranı %43.3, ETV grubundaki hastaların ise %27.9 idi (P: 0.312). Tedavi öncesi HBeAg bakılan TAF grubundaki hastaların tamamında HBeAg (-) idi. Tedavi sonrasında HBeAg bakılan hastalarda HBeAg (-)'leşme oranının TDF grubunda %71'ken, ETV grubunda %81'idi (p:0.165). Tedavi grupları arasında HBeAg (-)'leşme oranı benzerdi (p:0.165). Tüm tedavi gruplarında tedavi sonrası ALT düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü ve ALT normalizasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,522). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. TDF, ETV ve TAF gruplarında tedavi sonrası virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt oranları

			TDF	ETV	TAF	p*	Posthoc p		
			n (%)	n (%)	n (%)		TDF-ETV	TDF-TAF	ETV-TAF
HBV DNA (+)		T.Ö.	112(100,0)	76 (100,0)	12 (32,4)	<0,001	-	<0,001	<0,001
		T.S.	21 (18,8)	11 (14,5)	2 (5,4)	0,142			
		p**	<0,001	<0,001	0,002				
HBV DNA negatifleşmesi			91 (81,3)	65 (85,5)	35 (94,6)	0,142			
Hbe Ag (+)		T.Ö.	29/67 (43,3)	12/43(27,9)	0/9 (0,0)	0,020	0,312	0,033	0,291
		T.S.	9/31 (29,0)	4/21 (19,0)	0/9 (0,0)	0,165			
		p	0,500	1,000	-				
Hbe Ag negatifleşmesi			22/31 (71,0)	17/21(81,0)	0/9 (0)	0,165			
Hbs Ag (+)		T.Ö.	112 (100)	76 (100)	37 (100)	0,374			
		T.S.	109 (97,3)	73 (96,1)	37 (100)	0,474			
		p	0,250	0,500	-				
ALT	Normal	T.Ö.	49 (43,8)	31 (40,8)	25 (67,6)	0,019			
	Artmış		63 (56,3)	45 (59,2)	12 (32,4)				
	Normal	T.S.	93 (83)	67 (88,2)	31 (83,8)	0,616			
	Artmış		19 (17)	9 (11,8)	6 (16,2)				
		p	<0,001	<0,001	0,031				

ALT için; normal <35 IU/L , artmış >35 IU/L

*Kikare testi

**McNemar testi T.Ö.: Tedavi öncesi

T.S.:Tedavi sonrası

Tedavi gruplarının güvenliği bakımından karşılaştırılması:

Tedavi sonrası güvenliği değerlendirmek için TDF, ETV ve TAF tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonundaki böbrek ve karaciğer fonksiyonları, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ve lipid profilindeki değişim karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5. TDF, ETV ve TAF tedavi gruplarında böbrek fonksiyonları, lipit profili, kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması

	Tenofovir disoproksil (n:112)	Entekavir (n:76)	Tenofovir alafenamid (n:37)	p	Posthoc p		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		TDF-ETV	TDF-TAF	ETV-TAF
ΔGFR mL/dak/1,73 m ²	-7,5±13,7	-5±12,7	-1,3±9	0,008	0,204	0,002	0,049
ΔBUN (mg/dl)	0,6±4,2	0,4±5,8	0,3±4,6	0,676			
ΔKreatinin (mg/dl)	0,07±0,14	0,02±0,26	0,02±0,1	0,043	0,306	0,020	0,110
Δkalsiyum (mg/dl)	-0,02±0,47	0,12±0,59	0±0,44	0,274			
Δfosfor (mg/dl)	-0,2±0,59	-0,08±0,73	0,22±0,82	0,029	0,215	0,009	0,119
ΔALT IU/L	-107±254,8	-123,1±285,6	-57,6±124,4	0,112			
ΔAST IU/L	-62,7±168,3	-74,2±190,5	-25,5±52,5	0,103			
ΔAlbümin (mg/dl)	0,07±0,48	0,1±0,42	0±0,26	0,335			
ΔTotal bilirubin (mg/dl)	-174,6±38,3	-185,1±37,3	-180±30,6	0,122			
ΔINR	-0,06±0,13	-0,06±0,21	0±0,1	0,009	0,895	0,004	0,005
ΔPT	-0,7±1,6	-0,7±2,1	0±0,9	0,009	0,772	0,005	0,004
ΔLDL (mg/dl)	-11,8±27,4	-8,7±29,4	0,4±26,9	0,008	0,292	0,002	0,032
ΔHDL (mg/dl)	-0,2±11,2	1,3±10,5	3,5±6,4	0,088			
ΔTotal kolesterol (mg/dl)	-12,5±32,7	-6,3±33,4	5,6±32,7	0,012	0,531	0,003	0,020
ΔTrigliserit (mg/dl)	-12,4±44,6	-7,1±79,3	18,9±65,7	0,006	0,686	0,002	0,008
Δ: Tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değişimi ifade etmektedir GFR: Glomerül filtrasyon hızı BUN: Kan Üre Azotu ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz PT: Protrombin Zamanı LDL: Düşük Proteinli Lipoprotein HDL: Yüksek Proteinli Lipoprotein							

Böbrek fonksiyon testleri:

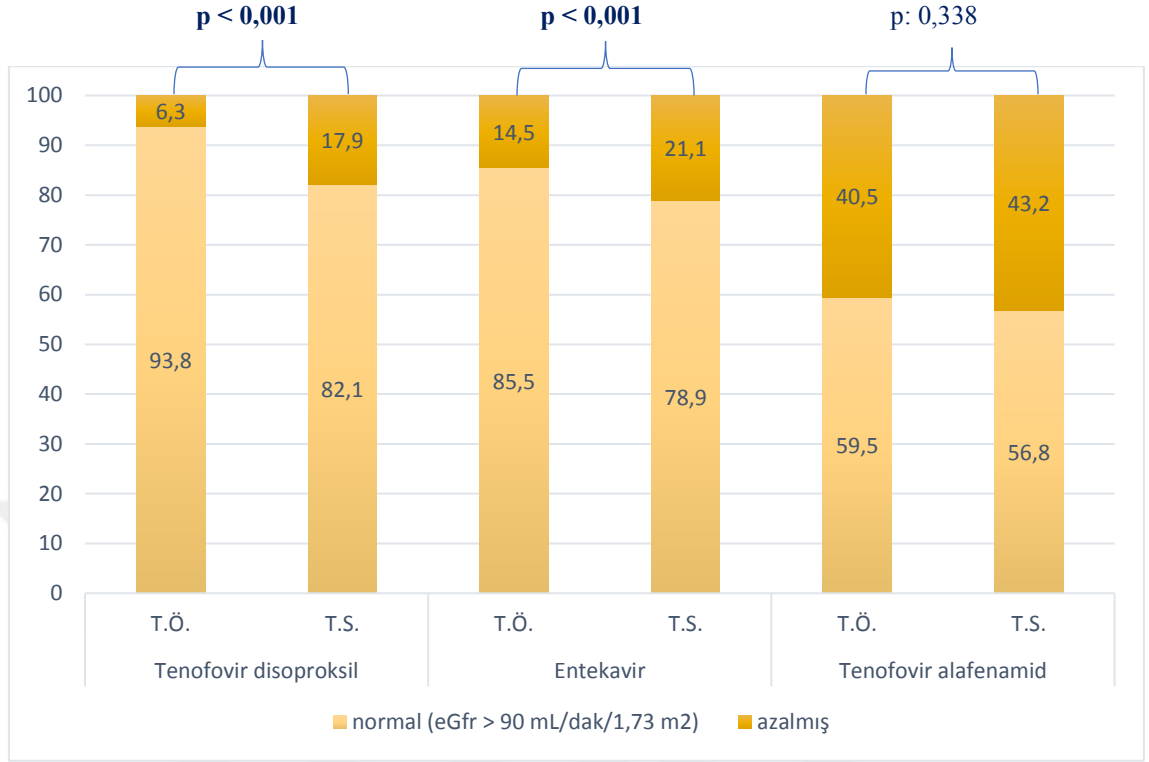
TDF grubunda tedavi öncesi GFR düzeyleri ortalama 113 ± 15 tedavi sonrası 105 ± 18 ; ETV grubunda tedavi öncesi ortalama 105 ± 18 tedavi sonrası 100 ± 17 ; TAF grubunda tedavi öncesi ortalama 94 ± 17 tedavi sonrası 92 ± 15 idi. Tedavi sonrası ETV, TDF gruplarında GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) görülürken, TAF grubunda da GFR’de azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0.05$) (Şekil 5.1, tablo 6) . TDF grubunda kreatinin düzeyleri tedavi öncesi ortalama $0,714 \pm 0,177$ tedavi sonrası $0,78 \pm 0,18$; ETV grubunda tedavi öncesi ortalama $0,784 \pm 0,32$ tedavi sonrası $0,81 \pm 0,19$; TAF grubunda tedavi öncesi ortalama $0,89 \pm 0,202$ tedavi sonrası ortalama $0,91 \pm 0,19$ idi. ETV ve TDF gruplarında tedavi sonrası kreatinin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi ($p < 0,05$), fakat TAF grubunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,338$) (Şekil 5.2, tablo 6).

Tablo 6. Tedavi gruplarına göre renal parametre düzeylerinin karşılaştırılması

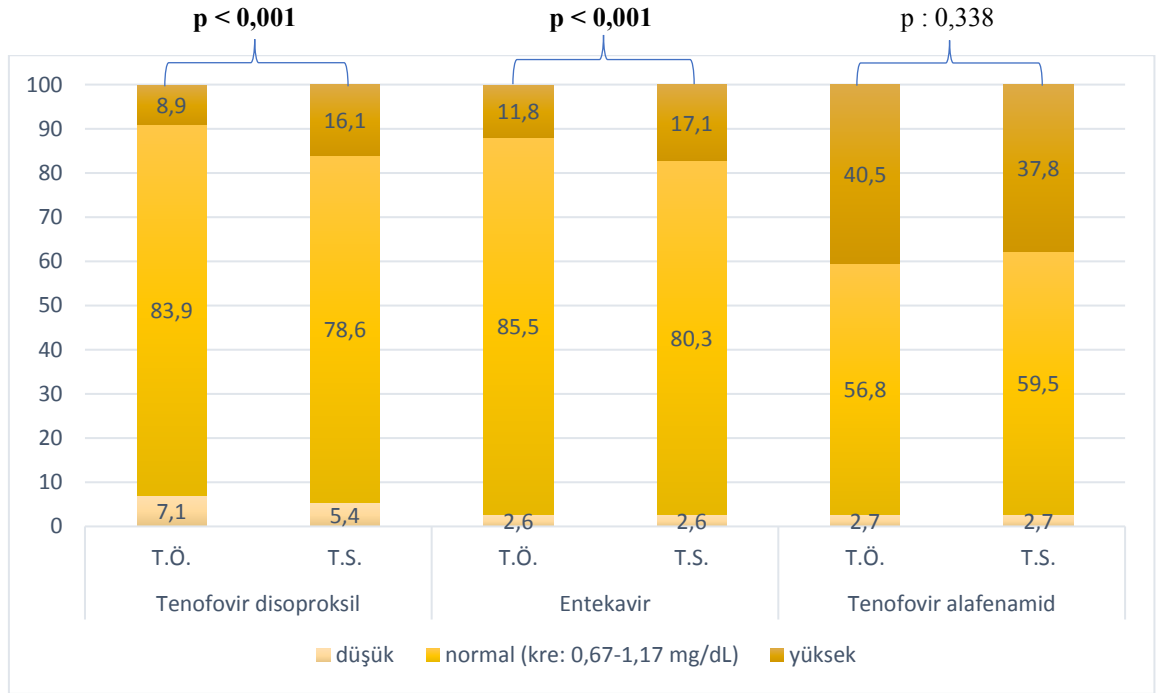
		Tenofovir disoproksil (n:112)		Entekavir (n:76)		Tenofovir alafenamid (n:37)		p*
		Ort±Ss	Medyan (MinMaks)	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort±Ss	Medyan (MinMaks)	
GFR	TT. Ö.	113±15	115 (61-141)	105±18	107 (23-165)	94±17	95 (62-120)	<0,001
	TT. S.	105±18	108 (54-140)	100±17	103 (48-140)	92±15	95 (65-115)	<0,001
	p	<0,001		<0,001		0,338		
BUN	TT. Ö.	13,1±4,97	12 (4-33)	14,895±7,2	13 (5-58)	14,75±4,787	14 (8-31)	0,049
	TT. S.	14±5	12 (5-31)	15±5	15 (7-46)	15±4	14 (8-25)	0,014
	p	0,274		0,054		0,471		
Kreatinin	TT. Ö.	0,71±0,177	0,68 (0,35-1,46)	0,784±0,32	0,735 (0,26-3,2)	0,89±0,202	0,88 (0,5-1,3)	<0,001
	TT. S.	0,78±0,18	0,78 (0,45-1,42)	0,81±0,19	0,81 (0,39-1,54)	0,91±0,19	0,92 (0,48-1,28)	0,002
	p	<0,001		0,010		0,338		

*Kruskal Wallis testi **Benferroni düzeltilmesi yapılmış Mann Whitney U testi
T.S.:Tedavi sonrası

***Wilcoxon testi T.Ö.: Tedavi öncesi



Şekil 5.1. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası GFR durumları



Şekil 5.2. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kreatinin durumları

Lipit Profillerinin Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda tedavi öncesi Total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). TDF ve ETV gruplarında tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). TAF grubunda ise tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,275$). TAF grubunda TDF ve ETV gruplarına göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). TDF ve ETV tedavisi alanların tedavi sonrası LDL düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). TAF grubunda ise tedavi sonrası LDL düzeyleri tedavi öncesine göre artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,735$) (Tablo 7). TAF grubunda tedavi sonrası HDL düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,004$). TDF ve ETV kullananlarda ise tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 7). TDF grubunda tedavi sonrası trigliserit düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,003$). TAF grubunda tedavi sonrası trigliserit düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,053$). ETV grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,114$) (Tablo 7).

Tablo 7 Tedavi gruplarına göre lipit parametre düzeylerinin karşılaştırılması

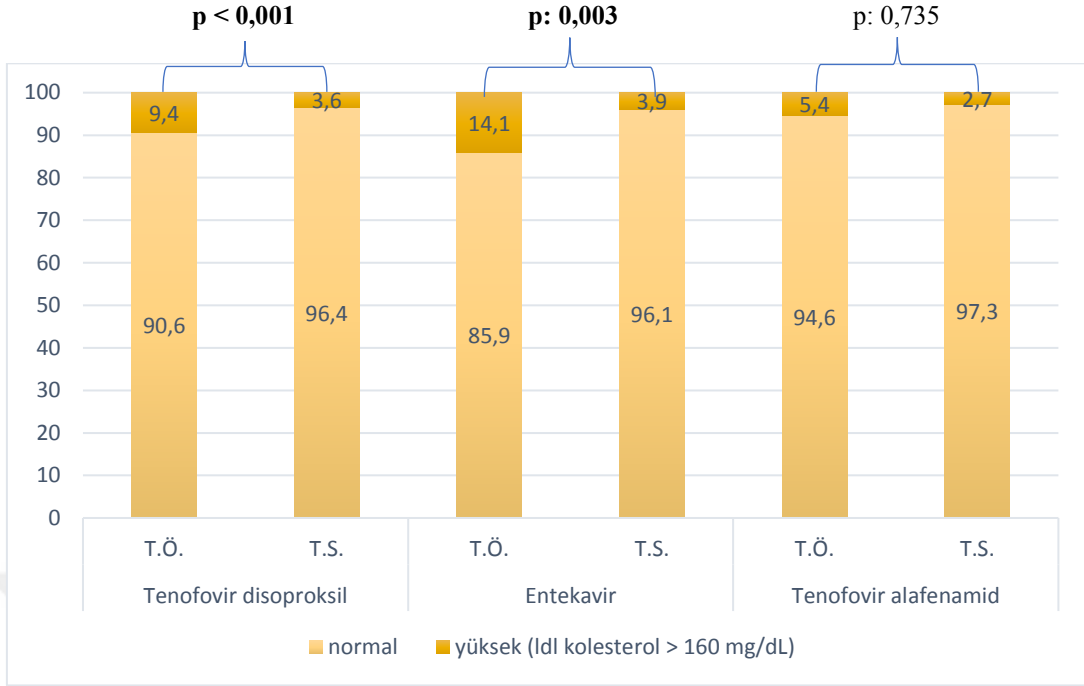
		Tenofovir disoproksil (n:112)		Entekavir (n:76)		Tenofovir alafenamid (n:37)		p*
		Ort±Ss	Medyan(Min-Maks)	Ort±Ss	Medyan(Min-Maks)	Ort±Ss	Medyan(Min-Maks)	
LDL	T.Ö.	111±33	110 (10-195)	117±34	114 (50-226)	113±26	112 (72-197)	0,526
	T.S.	99±26	100 (42-181)	109±28	108 (56-198)	114±22	110 (81-185)	0,002
	p	0,001		0,003		0,735		
HDL	T.Ö.	45±10	42 (26-86)	45±11	43 (18-85)	44±8	44 (28-73)	0,878
	T.S.	44±11	42 (10-85)	47±13	44 (26-93)	48±10	44 (27-79)	0,219
	p	0,916		0,825		0,004		
Total kolesterol	T.Ö.	175±38	172 (93-297)	186±37	184(113-291)	181±31	184(138-265)	0,113
	T.S.	163±31	163 (87-263)	180±37	173(117-285)	186±30	178(136-268)	<0,001
	p	<0,001		0,019		0,275		
Trigliserit	T.Ö.	112±52	109 (31-280)	126±76	104 (26-445)	108±57	93 (50-304)	0,308
	T.S.	100±45	89 (26-265)	119±66	102 (42-366)	127±62	110 (31-353)	0,005
	p	0,003		0,114		0,035		

*Kruskal Wallis testi

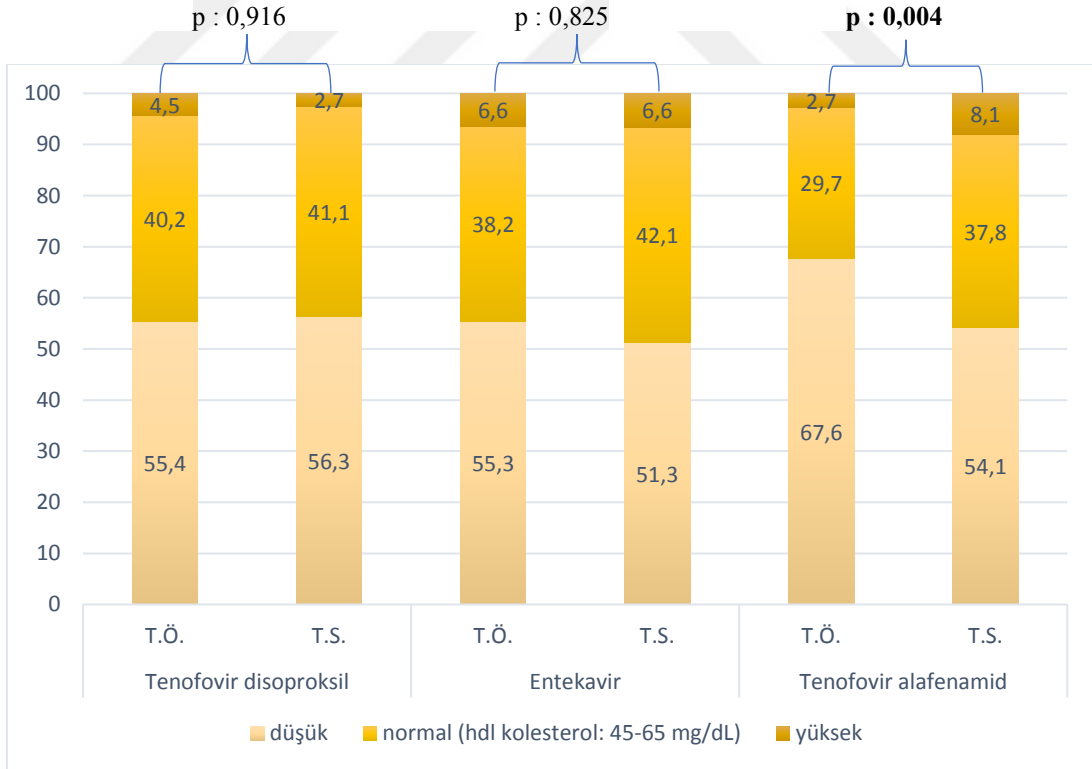
**Benferroni düzeltilmesi yapılmış Mann Whitney U testi

***Wilcoxon testi

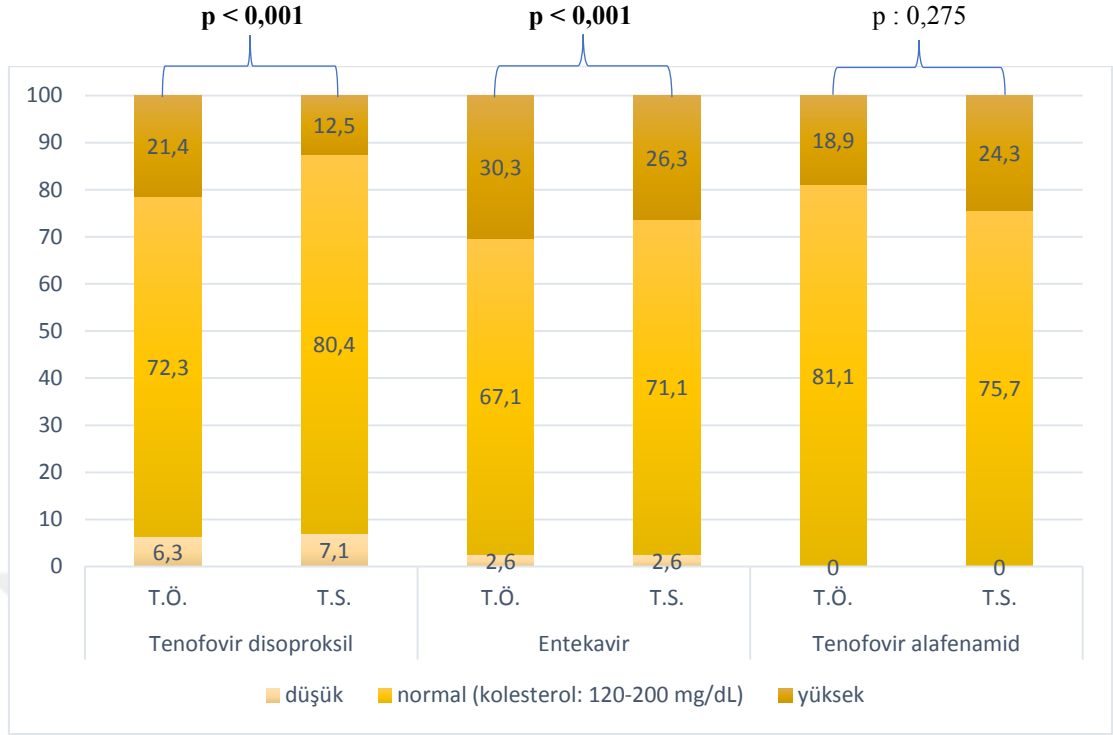
T.Ö.: Tedavi öncesi T.S.:Tedavi sonrası



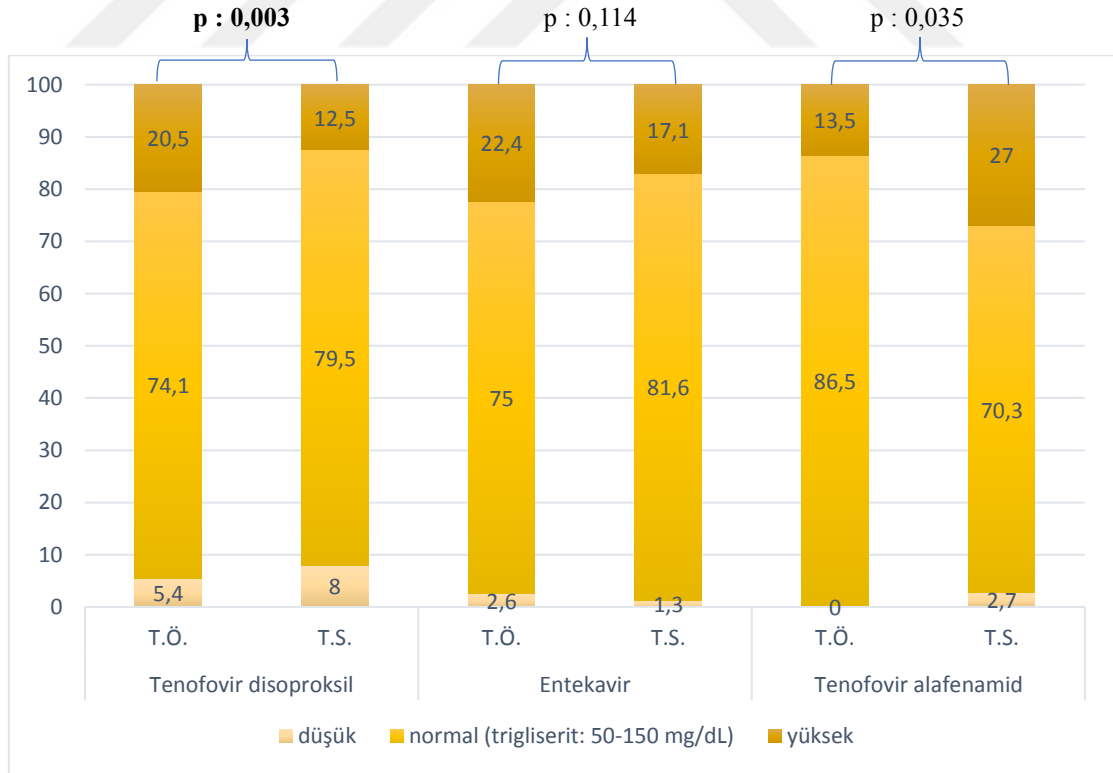
Şekil 6.1 Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası LDL durumları



Şekil 6.2. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası HDL durumları



Şekil 6.3. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol durumları



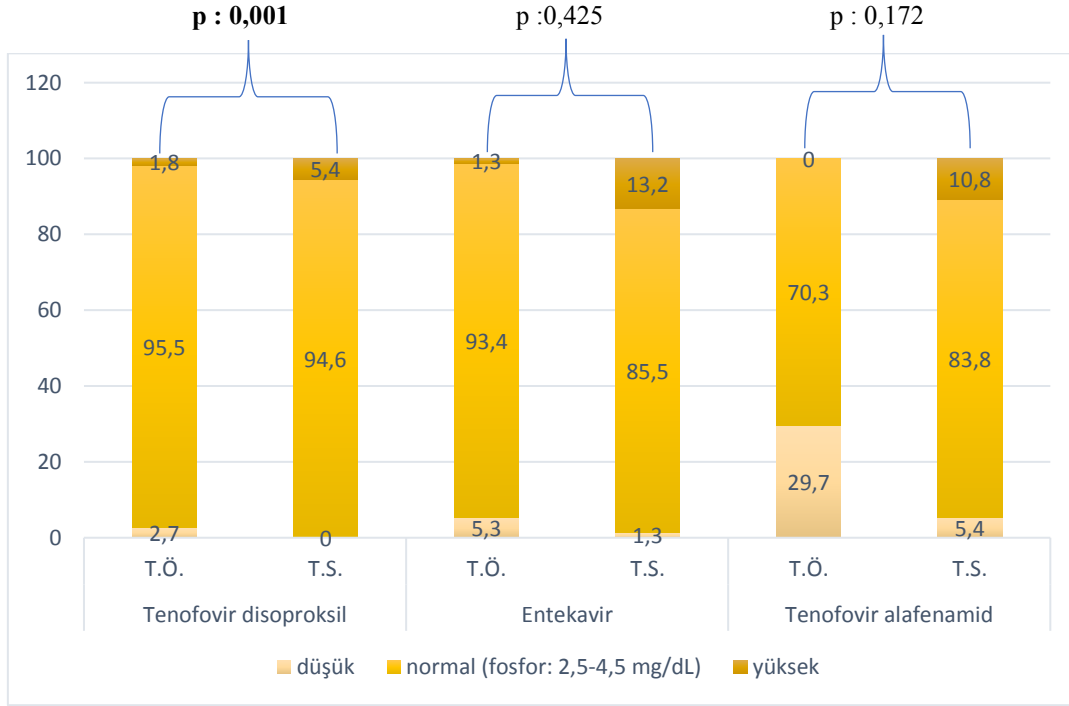
Şekil 6.4. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası trigliserit durumları

Kalsiyum ve fosfor düzeyleri:

Kalsiyum düzeyleri TDF kullananların tedavi öncesi ortalama $9,41 \pm 0,479$ tedavi sonrası $9,38 \pm 0,41$; ETV kullananların tedavi öncesi ortalama $9,376 \pm 0,537$ tedavi sonrası $9,5 \pm 0,46$; TAF kullananların tedavi öncesi ortalama $9,511 \pm 0,405$ tedavi sonrası $9,51 \pm 0,43$ idi. Tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Fosfor düzeyleri TDF kullananların tedavi öncesi ortalama $3,457 \pm 0,556$ tedavi sonrası $3,26 \pm 0,47$; ETV kullananların tedavi öncesi ortalama $3,34 \pm 0,575$ tedavi sonrası $3,26 \pm 0,58$; TAF kullananların tedavi öncesi ortalama $3,005 \pm 0,674$ tedavi sonrası $3,23 \pm 0,7$ idi. TDF grubunda tedavi sonrası fosfor değeri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü ($p < 0,001$). ETV grubunda tedavi sonrası fosfor değeri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşükken ($p = 0,425$), TAF grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yükseldi ($p = 0,172$). (Tablo 8.).

Tablo 8. Tedavi gruplarına göre kemik metaboliti düzeylerinin karşılaştırılması

		Tenofovir disoproksil (n:112)		Entekavir (n:76)		Tenofovir alafenamid (n:37)		p*
		Ort $\pm$ Ss	Medyan(Min-Maks)	Ort $\pm$ Ss	Medyan(Min-Maks)	Ort $\pm$ Ss	Medyan(Min-Maks)	
Kalsiyum	T.Ö.	$9,41 \pm 0,479$	9,5 (7,4-10,5)	$9,376 \pm 0,537$	9,45 (8,1-10,6)	$9,511 \pm 0,405$	9,5 (8,8-10,2)	0,521
	T.S.	$9,38 \pm 0,41$	9,4 (7,7-10,6)	$9,5 \pm 0,46$	9,55 (7,5-10,4)	$9,51 \pm 0,43$	9,6 (8-10,4)	0,024
	p	0,221		0,147		0,886		
Fosfor	T.Ö.	$3,457 \pm 0,556$	3,475 (1,31-5,35)	$3,34 \pm 0,575$	3,4 (0,93-4,78)	$3,005 \pm 0,674$	2,99(1,76-4,35)	0,001
	T.S.	$3,26 \pm 0,47$	3,26 (1,7-4,3)	$3,26 \pm 0,58$	3,36(1,65-4,57)	$3,23 \pm 0,7$	3,29(1,14-4,61)	0,754
	p	0,001		0,425		0,172		



Şekil 7. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası fosfor durumları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Oral nükleozid analogları, kronik HBV'li hastaların tedavisinde kullanılan ve genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Günümüze kadar çok sayıda kronik HBV'li hasta nükleozid analogları ile tedavi edilmiş ve bu ilaçların güvenilirliği ile ilgili olarak iyi bir veri havuzu oluşmuştur. Bu sebeptendir ki yeni güncellenen rehberlerde kronik HBV hastalarının tedavisinde yüksek etkinlikleri ve direnç bariyerleri yüksek olan bu antiviraller (ETV, TAF ve TDF) ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir(6,7). Çalışmamızda kronik HBV tanısı ile TDF, ETV veya TAF başlanan hastalarda tedavilerin etkinliği ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Türkiye'de TAF kullanımına 2017 yılında başlandığı için çalışmamızda TAF kullanan hasta sayısı diğer tedavi gruplarına göre daha azdı ve bu hastalarının büyük çoğunluğu TDF ve ETV'den TAF'a geçen hastalardı.

Çalışmamızda tedavi etkinliğini değerlendirmek için tedavi gruplarında virolojik yanıt, serolojik yanıt ve biyokimyasal yanıt oranlarına bakıldı. Tüm tedavi gruplarında HBV DNA'da anlamlı olarak benzer bir düşme görüldü. HBsAg serokonversiyonu (HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesi) hem TDF grubunda (%2.7) hem de ETV grubunda (%3.9) 3'er hastada saptanırken TAF grubunda saptanmadı. Tedavi gruplarında HBeAg (-)'leşme oranı benzerdi ($p=0.165$). Tüm tedavi gruplarında tedavi sonrası ALT düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düştü ve ALT normalizasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.522$). Literatürde ETV ve TDF'yi karşılaştıran birçok çalışma bulunmasına rağmen (82-84), TDF, ETV ve TAF tedavisini karşılaştıran sadece birkaç çalışma bulunmaktadır (85,3,87,88). Çalışmamıza benzer olarak yakın zamanda ülkemizde Gök Sargin ve arkadaşları tarafından yapılan TDF, ETV ve TAF tedavisi alan 469 hasta içeren retrospektif bir çalışmada tedavi grupları arasında ALT normalizasyonu, HBV DNA baskılanması ve HBs Ag serokonversiyonu açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,15$, $p = 0,26$, $p = 0,72$) (85). Yine çalışmamıza benzer olarak Jeong ve arkadaşlarının 363 kronik HBV hastası içeren ve TDF, ETV ve TAF tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı retrospektif başka bir çalışmada, HBs Ag serokonversiyonu, tam virolojik yanıt ve ALT normalizasyonu tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,142$, $0,538$ ve $0,520$) (3). Bu üç tedavi grubunun karşılaştırıldığı 1282 tedavi naif hasta içeren çok merkezli bir kohort çalışmasında ETV grubunda TAF veya TDF ile tedavi edilen gruplara göre daha yüksek biyokimyasal yanıt oranları saptanmasına rağmen virolojik yanıt oranları her 3 grupta benzerdi (86). Bu çalışmada farklı biyokimyasal yanıt oranlarının hastalardaki eşlik eden metabolik hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan bu üç tedavi grubunun etkinlik açısından karşılaştırıldığı yakın tarihli bir meta analizde TDF ile tedavi edilen kronik HBV hastalarındaki virolojik yanıt, ETV ile tedavi edilen kronik HBV hastalarındakinden üstündü. Ancak fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak bu meta analizde TAF ile TDF arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (87).

Birçok çalışma nükleozid analoglarının nefrotoksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Nükleozid analogları bazal hücre zarlarında bulunan taşıyıcılar tarafından mitokondri açısından zengin proksimal renal tübüler hücrelere taşınır (88). Bununla birlikte, nükleozid analoglarının hücre içi konsantrasyonu bir eşiği aştığında, DNA polimeraz aktivitesi inhibe edilir ve böylece mitokondriyal replikasyon inhibe edilir. Bu, nihayetinde mitokondriyal disfonksiyona, solunum zinciri hasarına, laktik asit birikimine ve reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar. Mitokondriler, glomerul tarafından filtrelenen elektrolitleri ve küçük molekülleri reabsorbe etmek için gerekli enerjiyi sağladığından (89,90), nükleozid analoglarının aktif alımı, proksimal tübül ilaçlarının doza bağlı bir şekilde hücre içinde birikmesine yol açabilir ve bu da kalıcı renal tübüler hasara ve eGFR'de düşüşe neden olabilir (91,92).

Çalışmamızda tedavi öncesi GFR düzeyleri TDF>ETV>TAF şeklinde istatistiksel olarak birbirinden farklıydı ($p<0,05$). TDF ve ETV' den TAF'a geçiş yapılmış hastalar nedeniyle tedavi öncesi en düşük GFR düzeyinin TAF grubunda saptanmış olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ETV, TDF gruplarında tedavi öncesine göre son kontrolde bakılan GFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.001$). TAF grubunda da GFR'de azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$). ETV ve TDF gruplarında tedavi sonrası kreatinin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi ($p<0,05$), fakat TAF grubunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,338$). Çalışmamıza benzer olarak Gok Sargin ve arkadaşları tarafından yapılan ve üç antiviral tedavi grubunun karşılaştırıldığı çalışmada en az altı aylık tedaviden sonra ortalama GFR değerlerinde anlamlı bir düşme rapor edilmiştir ($p<0,001$) (85). Ancak çalışmamızın aksine Jeong ve ark.'nın retrospektif kohortlarında ise, 48 haftalık takipte TDF, ETV ve TAF tedavisi alan grupların hiçbirisinde GFR değerlerinde önemli bir değişiklik gözlemlenmedi ($p = 0,134$) (3). Kim ve arkadaşlarının TDF, ETV ve TAF tedavi gruplarının karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada böbrek güvenliği için, TAF, TDF ve ETV için 48. haftadaki ortalama eGFR değişimi sırasıyla $-0,91 \pm 9,89$, $-6,44 \pm 18,6$ ve $-4,42 \pm 15,5$ olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada TDF grubundaki eGFR değişimi TAF grubundaki değişimden önemli ölçüde daha düşüktü. ETV grubundaki eGFR değişimi ise TAF grubundaki değişime benzerdi (86). Zekun Liu ve arkadaşları ETV, TDF veya TAF ile tedavi edilen kronik HBV 'li 4278 yetişkini içeren bir meta analizde TDF'nin GFR'yi TAF veya ETV'den daha fazla düşürdüğü rapor edilmiştir. Ayrıca TAF grubunda ETV grubuna göre kreatinin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, ETV'nin böbrek fonksiyonları açısından TAF'a göre daha güvenilir olduğunu düşündürmektedir (93). Önceki

Çalışmalarda, Tenofovirin daha yüksek plazma konsantrasyonları, böbrek tübüllerinde daha fazla hasarla ilişkilendirilmiştir. Dahası, hücrelerde tenofovir difosfatın daha yüksek hücre içi konsantrasyonları daha güçlü bir antiviral etki oluşturur. Yeni bir nükleozid analoğu olan TAF'tan türetilen tenofovir difosfatın hücre içi konsantrasyonu, TDF'ninkinden yaklaşık dört kat daha yüksekken, plazma konsantrasyonu TDF'nin yalnızca %10'u kadardır. Yani TAF, yaklaşık %10'luk bir TDF dozunda aynı veya daha iyi etkinliğe ulaşabilirken, aynı zamanda daha iyi böbrek ve kemik güvenliği sağlayabilir (93).

Güncel alışmalar, nükleozid analoglarının kemik dokusu üzerindeki hasar verici etkisinin böbrek hasarından kaynaklandığını göstermiştir. Nükleozid analoglarına bağlı proksimal tübül hasarına sekonder hipofosfatemide, yetersiz kemik matrisi mineralizasyonuna ve osteomalazi gelişimine yol açabilir. Çalışmamızda TDF grubunda tedavi sonrası fosfor değeri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0.001$). Diğer tedavi gruplarında (ETV ve TAF) tedavi öncesi ve sonrası fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Kalsiyum düzeyi açısından değerlendirdiğimiz de ise tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.024$). Gok Sargin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çalışmamızın aksine fosfor seviyesi TAF grubunda TDF ve ETV gruplarına göre daha düşük rapor edilmiştir (85). Bu alışmada TAF grubunda fosfor düzeylerini daha düşük bulunması bu hastaların TAF tedavisine geçmeden önce kullanmış oldukları TDF veya ETV tedavisine bağlı hipofosfatemide nedeni ile olabileceği dşnlmştir. Çalışmamıza benzer olarak bu çalışmada da kalsiyum seviyeleri her üç tedavi grubunda benzer olduğu rapor edilmiştir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum kalsiyum düzeyi TDF ve ETV gruplarında, TAF grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük, ancak serum fosfor düzeyindeki değişim her 3 grup arasında benzer olduğu rapor edilmiştir (86). Zekun Liu ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde sekiz çalışmadan 926 denekte tedavi öncesi ve sonrası kan fosforundaki farklılıklar analiz edilmiş ve TDF, ETV ve TAF tedavi grupları arasında kan fosfor seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (93).

TDF'nin lipit düşürücü etkisi çeşitli makalelerde belirtilmiştir ancak altta yatan mekanizma açıklığa kavuşturulmamıştır (94-96). Çalışmamızda TDF grubunda total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri, ETV grubunda ise total kolesterol ve LDL düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. TAF grubunda ise HDL ve trigliserit düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti. Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak total kolesterol düzeyleri TAF gruplarında hafif artış gösterirken, TDF grubunda tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Ancak bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak ETV grubunda total kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre hafif artış gsterirmiştir (3). Gok Sargin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TDF grubunda tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri diğer gruplara

göre daha düşüktü. Bu çalışmada TAF grubunda LDL ve trigliserit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre daha yüksekti (85).

Biz çalışmamızda kronik HBV hastalarında güncel kılavuzlarda tedavide esas olarak önerilen 3 farklı tedavi grubunu hem etkinlik hem de güvenlik bakımından karşılaştıran gerçek yaşam verilerini sunduk. Bu üç tedavi grubunun karşılaştırıldığı sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Ancak esas olarak çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. TAF tedavisinin diğer tedavilere göre tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de daha sonra klinik kullanıma girmesinden dolayı çalışmamızda TAF tedavisi alan hasta sayısı diğer tedavi alan gruplara göre oldukça düşüktü. TAF grubundaki hastaların takip süresi diğer gruplara göre daha kısa idi. Ayrıca TAF grubundaki hastaların sadece %22'si tedavi naifti. Tedavi gruplarında ölçülen farklı parametreleri etkileyebilecek ilgili eş zamanlı ilaçlar (proton pompası inhibitörü tedavisi, D vitamini, kalsiyum takviyeleri, vb.) ve bazı komorbid hastalıklar değerlendirilmedi. Antiviral tedavi alan hastalarda osteoporozu daha net değerlendirebilmek için kemik mineral dansitometresi (KMD) gerekli olmasına rağmen hastalarımızın büyük çoğunluğunda KMD ölçümü olmadığı için değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak kronik HBV tedavisinde TDF, ETV ve TAF tedavilerinin virolojik, serolojik ve biyokimyasal yanıt bakımından benzer etkinlikte olduğunu saptadık. TAF grubunda böbrek fonksiyonları TDF ve ETV grubuna göre daha az etkilenirken TDF ve ETV gruplarında böbrek fonksiyonlarındaki bozulma benzerdi. TDF grubunda tedavi sonrası fosfor düzeyleri düşerken TDF ve ETV gruplarında tedavi öncesi ve sonrası fosfor düzeyleri benzerdi. Tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum düzeyleri benzerdi. TAF grubunda genel olarak lipit profilinde artış görülürken TDF ve ETV gruplarında lipit profilinde düşme görüldü. Özellikle bu tedavi gruplarının güvenliğini değerlendirmek için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Demirtürk N, Köse A, Ural O, Asan A, Barut Ş, Sümer Ş, Şimşek F, Türker N. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi. 9 Kasım 2023. DOI 10.36519/kd.2023.4673. Klimik Dergisi 2023; 36:1-22
3. Jeong S, Shin HP, Kim H II. Real-World Single-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide in Patients with Chronic Hepatitis B. Intervirology. 2022;65(2):94-103.
4. Üçbilek E, Emre Yıldırım A, Ellik Z, Turan İ, Haktanıyan B, Orucu B, Demir M, Tozlu M, Yılmaz N, Balaban Y, Uyanıkoğlu A, Akarsu M, Yolaçan R, Sezgin O, Yalçın K, Aladağ M, Toka B, Kefeli A, Örmeci A, Yurçi A, Fidan S, Gençdal G, Avcıoğlu U, Hilmi Çekin A, Ebik B, Karatay E, Akyıldız M, Şeref Köksal A, Özdoğan OC, Karasu Z, Idilman R; of the TASL Viral Hepatitis Special Interest Group Member. Changing Trends in the Etiology of Cirrhosis in Türkiye: A Multicenter Nationwide Study. Turk J Gastroenterol. 2024 Oct 1;35(10):772–7. doi: 10.5152/tjg.2024.23572. PMCID: PMC11465156.
5. Chan HL, Jia J. Chronic hepatitis B in Asia—new insights from the past decade. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Jan 04;26(s1):131-7.
6. Lampertico P, Agarwal K., Berg T., Buti M., Janssen H, Papatheodoridis G, Et Al. Easl 2017 Clinical Practice Guidelines On The Management Of Hepatitis B Virus Infection. J Hepatol. 2017;67(2):370- 398. Doi:10.1016/J.JHEP.2017.03.021
7. Terrault Na, Lok Asf, McMahon Bj, Chang Km, Hwang Jp, Jonas Mm, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Clin liver Dis. 2018;12(1):33-34. doi:10.1002/CLD.728
8. Van Bömmel F, Berg T. Risks and Benefits of Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Treatment: A Treatment Concept for Patients With HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. Hepatol Commun. 2021 Oct 18 ;5(10):1632-48.
9. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, vd. Switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018 Jul. ;5(7): e357-65.
10. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, vd. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet. 2015 Jun ;385(9987):2606-15.

11. Perazella MA. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney International* 2010 Dec.; 78 ((11)):1060–3. [[PubMed](#)]
12. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D. Renal and bone toxicity associated with tenofovir. *HIV Med.* 2009 Sep; 10 ((8)):482–7. [[PubMed](#)]
13. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD et al. Twenty-eight-day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2015 Mar ;62 ((3)):533–40.
14. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Effects of effective hepatic delivery with tenofovir alafenamide (GS-7340) for the treatment of hepatitis B virus. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 2015; 59 ((6)):3563–9.
15. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate in single-tablet regimens for initial HIV-1 treatment: a randomized phase 2 study. *Win J Immune Deficiency Syndrome.* 2014 September 1; 67 ((1)):52–8.
16. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide-based regimen over 96 weeks of treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Apr; 34 ((4)):337–42.
17. Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA. Changes in Body Mass Index and Atherosclerotic Disease Risk Score After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Oct ;6(10).
18. Wong GL, Chan HL, Tse Y, Yip TC, Lam KL, Lui GC, vd. Chronic kidney disease progression in patients with chronic hepatitis B on tenofovir, entecavir, or no treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov 20 ;48(9):984-92.
19. Sriprayoon T, Mahidol C, Ungtrakul T, Chun-On P, Soonklang K, Pongpun W, et al. Efficacy and safety of entecavir versus tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: a randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2017 Mar ;47(3):E161–8.
20. Cai D, Pan C, Yu W, Dang S, Li J, Wu S, et al. Comparison of the long-term efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos(t)ide analogue naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: a large, multicentre, randomized controlled trials. *Medicine.* 2019 Jan ;98(1): e13983
21. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Longterm safety and efficacy of nucleo(t)side analogue therapy in hepatitis B. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1(Suppl 1):84–9.
22. Naylor CD. The rational clinical examination. Physical examination of the liver. *JAMA.* 15 1994 June ;271(23):1859-65.
23. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors Affecting Liver Size. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2003 Nov ;22(11):1155-61.

24. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 Feb ;45(2):297-306.
25. Front Matter. İçinde: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier; 2010. s. i-iii.
26. Terminology of chronic hepatitis. International Working Party. *Am J Gastroenterol*. 1995 Feb;90(2):181-9.
27. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. *Intern Med J*. 2008 Dec 29 ;38(12):932-932.
28. Tok D, Mert G, Gulgun M, Ozenc S, Altayli E, Gul H. Hepatitis B Prevalance in Young Adult Men Commando Candidates Applying for a Public Hospital. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2014;13(3):197.
29. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17 ;386(10003):1546-55.
30. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, vd. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990 Mar 02 ;263(9):1218-22.
31. Akhan S, Aynioglu A, Cagatay A, Gonen I, Gunal O, Kaynar T, vd. Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinik magazine/Klinik Journal*. 2015 Mar 30 ;27(1):2-18.
32. Ishak KG. Pathologic Features of Chronic Hepatitis. *Am J Clin Pathol*. 2000 Jan 01 ;113(1):40-55.
33. Milich D. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003 Nov ;38(5):1075-86.
34. 3-100 p. Kandemir Ö Danalıoğlu A. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. . 2015;
35. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, vd. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Nov ;21(11):1020-6.
36. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg [Internet]*. Güçlü E, Faruk Geyik M, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği E, Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları D, Adresi Y, Ertuğrul Güçlü Ardahan Devlet Hastanesi U, et al. DERLEME Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg [Internet]*. 2012;4(2):54-8. 2012;

37. Ou G, He L, Wang L, Song J, Lai X, Tian X, vd. The Genotype (A to H) Dependent N-terminal Sequence of HBV Large Surface Protein Affects Viral Replication, Secretion and Infectivity. *Front Microbiol.* 2001 Jul 09 ;12.
38. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-hbe detection by radioimmunoassay: Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol.* 1979 Jan 06 ;3(3):237-41.
39. Wang TC, Camilleri M, Lebwohl B, Lok AS, Sandborn WJ, Wang KK, vd. *Yamada's Textbook of Gastroenterology.* Wiley; 2022.
40. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology.* 2009 May;49(S5): S13-21.
41. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1996 Apr 30;93(9):4398-402.
42. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. Birengel E, Tekeli E. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. Köksal İ. Leblebicioğlu H. (eds). *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.* 2007;
43. Kao JH. Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus. *Korean J Intern Med.* 2011;26(3):255.
44. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, vd. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol.* 2004 Nov 03 ;149(11):2115-29.
45. 13 th edition. New York: McGraw-Hill p;1458 1478. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.). *Harrisons Principle of Internal Medicine.* 1994;
46. Tseng TC, Huang LR. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis.* 2017 Oct 16;216(suppl_8):S765-70.
47. *Guidelines For The Prevention, Care And Treatment Of Persons With Chronic Hepatitis B Infection.* 2015.
48. Ray MB, Desmet VJ, Fevery J, De Groote J, Bradburne AF, Desmyter J. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the liver of patients with hepatitis; a comparison with serological detection. *J Clin Pathol.* 1976 Feb 01 ;29(2):89-93.
49. Tabak F. *Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi.* Yucel A, Tabak E (editorler). *Günümüzde virüs hepatitlerinde 2. Baskı.* İstanbul: İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği; 1998; s;21-30.
50. McMahon BJ. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med.* 1990 May 01 ;150(5):1051-4.

51. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, vd. Polyarteritis Nodosa Related to Hepatitis B Virus A Prospective Study with Long-Term Observation of 41 Patients. *Medicine*.1995 Sep ;74(5):238-53.
52. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal Transmission of a Hepatitis B Virus Surface Antigen Mutant. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb ;38(2):938-9.
53. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Jan ;12(1):16-26.
54. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. İçinde: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015. s. 1815-1839.e7.
55. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. The Role of Body Fluids in the Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus via Household/Close Contact. *European Medical Journal*. 2016 Jan 26 ;68-75.
56. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevler. Özaçar T SA. Hepatit Virusları; Hepatit B Virusu In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2017;1670-86. 2017.
57. HEPATOLOGY. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. 2009;49: 3-21.
58. 58.[cited 2023 Feb 16]. Available <https://www.who.int/publications/i/item/WER9227>. 4. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. 2017;
59. Rydell GE, Prakash K, Norder H, Lindh M. Hepatitis B surface antigen on subviral particles reduces the neutralizing effect of anti-HBs antibodies on hepatitis B viral particles in vitro. *Virology*. 2017 Sep; 509:67-70.
60. 1 1. Dienstag JL. Hepatitis B as an immune complex disease. *Semin Liver Dis*. 1981;45-57.
61. Saru M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji*. 2017;183-201.
62. Clin Mol Hepatol. An C, Choi YA, Choi D, et al. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. 2015;21(3):279—86.
63. 319(17). Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018;1802-13.
64. Akarca U. Baykam N. Güner R. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)
65. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015;
66. Erhardt A. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005 Jul 01 ;54(7):1009-13.

67. Eighth Edi. Mandell D and BP and P of IDiseasesEInc; Thio CL, Hawkins C. 148- Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus [Internet]. 2019;1815-39.
68. Vol. 25 ANKEM. Yamazhan T. Kronik hepatit b tedavisinde güncel durum. 2011;234-7.
69. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, vd. Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2008 Dec ;359(23):2442-55.
70. Shin J ho, Kwon HJ, Jang HR, Lee JE, Gwak GY, Huh W, vd. Risk Factors for Renal Functional Decline in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Oral Antiviral Agents. *Medicine*. 2016 Jan ;95(1):e2400.
71. 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*. 2016 Jan ;63(1):284-306.
72. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* . 2003;207-20.
73. Van Bömmel F, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology*. 2002 Aug ;36(2):507-8.
74. Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, vd. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 July ;23(7):464-9.
75. Asci Z, Tunay H, Demirturk N. A Rare Side Effect Due to Tenofovir Disoproxil Fumarate: Pruritus. *Klinik Dergisi/Klinik J*. 2015;126–8.
76. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, vd. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013 Feb ;381(9865):468-75.
77. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan 13 ;63(1):261-83.
78. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol*. 2016 Nov ;119:1-7.
79. 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*. 2016 Nov ;1(3):196-206.
80. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, vd. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int*. 2021 Agu 23 ;15(4):833-51.

81. Tout I, Lampertico P, Berg T, Asselah T. Perspectives on stopping nucleos(t)ide analogues therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Res.* 2021 Jan ;185:104992.
82. Yu H, Kwon S, Kim J, Chung H, Kwon S, Jeong T, vd. Virologic response and safety of tenofovir versus entecavir in treatment-naïve chronic Hepatitis B patients. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2015;21(3):146.
83. Zuo S, Zuo X, Wang C, Ma Y, Zhang H, Li Z, vd. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2015 Mar 20 ;55(3):288-97.
84. Shi H, Huang M, Lin G, Li X, Wu Y, Jie Y, vd. Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients with High HBV DNA. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:1-6.
85. Z. Gok Sargin, U. Celik, I. Dusunceli, Y. Ustundag. Kronik hepatit B hastalarında antivirallerin yan etkilerinin karşılaştırılması tek merkezli deneyim. ORIGINAL ARTICLE — DOI 10.51821/85.4.10634
86. Si Ho Kim, Eun Ju Cho, Ühü-ok Jang, Kyunghan Lee, Jae Kyun Choi, Gwang Hyeon Choi, Jeong-Hoon Lee, Su Jong Yu, Yoon Jun Kim, Yun Bin Lee, Jeong-Hwan Yoon, Jin-Wook Kim, Sook-Hyang Jung, Eun Sun Jang. Comparison of biochemical response during antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B infection. First published: 2021 Oct 22. <https://doi.org/10.1111/liv.15086>
87. Xuefeng Ma1#, Shousheng Liu2,3#, Mengke Wang1, Yifen Wang1, Shuixian Du1, Yongning Xin1,3* And Shiyong Xuan. Tenofovir Alafenamide Fumarate, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir: Which Drug is the Most Effective in Chronic Hepatitis B? A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2021;9(3):335-344
88. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogs in the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(3):428–34. doi: 10.1111/jgh.12499.
89. Lampertico P, et al. Review article: Long-term safety of nucleoside and nucleotide analogs in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(1):16–34. doi: 10.1111/apt.13659.
90. Chan HLY, et al. Renal function in Nucleos(t)ide Analog-treated patients with chronic Hepatitis B: a systematic literature review and network Meta-analysis. *Adv Treatment.* 2016. *Adv Tedavisi.* 2016; 33(5):862–75. doi: 10.1007/s12325-016-0337-2.
91. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B Virus infection. *Lancet (London, England),* 2014; 384(9959):2053–63. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
92. Yang Y-M, Choi EJ. Renal safety of tenofovir and/or entecavir in patients with chronic HBV monoinfection. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13:1273–85. doi: 10.2147/TCRM.S143286.

93. Zekun Liu , Zhenzhen Zhao , Xuefeng Ma, Shousheng Liu , Yongning Xin. Renal and bone side effects of long-term use of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide fumarate in patients with Hepatitis B: a network meta-analysis. PMCID: PMC10638829 PMID: 37950196, BMC gastroenterology 2023 384- 23(1).
94. Fabbiani M, Bracciale L, Doino M, Sidella L, Farina S, Di Cristo V, vd. Lipid-lowering effect of tenofovir in HIV-infected patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011 Mar 01 ;66(3):682-3.
95. Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, vd. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. AIDS. 2010 jul 17 ;24(11):1781-4.
96. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, vd. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2010 Mar 01 ;65(3):556-61.