



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE
ENTEKAVİR VE TENOFOVİR KULLANIMI
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yandal Uzmanlık Tezi

Uzm.Dr. Erhan ALKAN

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Gastroenteroloji Bilim Dalı

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE
ENTEKAVİR VE TENOFOVİR KULLANIMI
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yandal Uzmanlık Tezi

Uzm.Dr. Erhan ALKAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Yaşar Tuna

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr Yaşar Tuna'ya, yine uzmanlık eğitimim boyunca bizden ilgi ve desteklerini esirgemeyen başta Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Bülent Yıldırım olmak üzere tüm Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, iş yoğunluğu ve sıkıntısını paylaştığımız Uzm.Dr. Haydar Adanır, Uzm.Dr. Tolga Şahin ve Uzm.Dr. Zeynep Sargın'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Ender Terzioğlu ve diğer tüm değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Yine paylaştığımız yoğun iş temposuna rağmen sabır ve enerjilerini yitirmeyen, samimiyet ve desteklerini esirgemeyen endoskopi bölümünün tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim. Ayrıca istatistiksel analizde bana yardımcı olan Tolga Cevizci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tıp hayatına girdiğim günden beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşim Dudu Alkan'a ve ailemizin neşe kaynağı olan kızım ve oğluma şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik hepatit B	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. İmmünopatogenez	4
2.1.3. Viroloji	5
2.1.4. Patoloji	8
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Klinik ve doğal seyir	10
2.1.7. Tedavi	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Grupları	20
3.2. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	41
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfa fetoprotein
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti HBc	Hepatit B çekirdek antikor
Anti Hbe	Hepatit B e antikor
Anti HBs	Hepatit B yüzey antikor
CTL	Sitotokdik T lenfositler
ETV	Entekavir
HBV	Hepatit B virus
HbcAg	Hepatit B core antijen
HbeAg	Hepatit B e antijen
HbsAg	Hepatit B yüzey antijen
HSK	Hepatosellüler Karsinom
IFN	Interferon
KC	Karaciğer
KC S	Karaciğer sirozu
KHB	Kronik Hepatit B
TNF	Tenofovir

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hepatit B virus temel yapısı	6
2.2. Hepatit B virusünün doğal seyri	11
4.1. ETV ve TNF tedavisi alan hastalarda HBV DNA seyri	24
4.2. HBV DNA negatifleşme oranları	25
4.3. ETV ve TNF tedavisi alan hastalarda ALT seyri	26
4.4. ETV ve TNF gruplarında ALT normalizasyon oranları	27
4.5. ETV ve TNF alan hastalarda kreatinin seyri	28

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı	7
2.2. Modifiye Knodell (Ishak) skarlama sistemi	9
4.1. ETV ve TNF grubunun başlangıç ve demografik verileri	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu dünyada en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Dünyada hepatit B virüsüne (HBV) yaklaşık 2 milyar kişinin maruz kaldığı tahmin edilmekte ve bu kişilerin yaklaşık 400 milyonunun ise HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bunların %5'i kronik hastadır. Kronik hepatit B (KHB) hastalarının yaklaşık %25'inde siroza ve hepatosellüler karsinoma (HSK) ilerleme olmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık yılda 500.000-1.000.000 kişi hepatit B virüsüne bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1-3).

HBV endemik bölgelerde, erken çocukluk döneminde vertikal ve horizontal bulaşırken, düşük endemik bölgelerde daha çok, adolesan ve yetişkinlerde seksüel aktivite yada intravenöz ilaç kullanımına bağlı bulaşmaktadır (4). Ülkemizde en yaygın bulaş yolları sırasıyla horizontal, vertikal ve seksüel yoldur. İntravenöz ilaç kullanımı Türkiye'de nadirdir (5).

Türkiye'de hepatit B taşıyıcılığı [Hepatit B yüzey antijen (HBsAg) +] %4 saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği %3.2 iken, erkeklerde HBsAg pozitifliği %4.8 saptanmıştır (6).

Kronik hepatit B tedavisinde amaç; etkin viral süpresyon, biyokimyasal parametrelerde düzelme, karaciğer histolojisinde iyileşme, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşsüz hasarların oluşmasının engellenmesinden oluşmaktadır. KHB tedavisinde nihayi hedef HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs) serokonversiyonu elde etmektir. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir (7,8).

Literatürü incelediğimizde bir yıllık entekavir tedavisi sonucunda, HBV DNA kaybı %61-88 ve bir yıllık tenofovir tedavisi sonucunda HBV DNA kaybı %76-94, ALT normalleşmesi %54-73 ve HBeAg serokonversiyon oranı yaklaşık %20 bulunmuştur (9,10). Entekavir ve tenofovir kullanımı ile ilgili olarak, karşılaştırmalı çalışmalar genelde 1. yıl sonuçlarını içermektedir (11,12). Bu

Çalışmalarda entekavir ve tenofovir, etkinlik ve yan etkiler açısından benzer özelliklerde bulunmuştur.

Biz bu çalışmada retrospektif olarak daha önce antiviral tedavi almamış (naive) hepatoloji polikliniğimizde KHB veya KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanıları ile izlenen, entekavir veya tenofovir tedavisi başlanmış olan hastalarda, bu tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkilerini, ve yine tenofovir ve entekavir tedavisine bağlı oluşan yan etkileri karşılaştırmayı hedefledik. Ayrıca karaciğer sirozu tanıları ile izlenen hastalarda MELD ve Child skorları ve komplikasyon gelişimlerini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatit B

HBsAg pozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre devam etmesi kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (13,14). KHB inaktif HBV enfeksiyonundan ağır kronik hepatitte, karaciğer sirozuna ve HSK'ya kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahip bir hastalıktır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada yaklaşık 400 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların yaklaşık %25'inde siroza ve HSK'ya ilerleme olmaktadır. KHB'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yılda 500.000-1.000.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1-3).

HBV enfeksiyonunun insidansı ve bulaş yolları dünya genelinde farklılıklar göstermektedir. HBV epidemiyolojik olarak; düşük ($\leq$ %1), orta (%2-7) ve yüksek ($\geq$ %8) endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Hastalığın alınma yaşı tüm dünyada HBV'nin epidemiyolojik haritasını belirlemektedir. Güneydoğu Asya, Çin, Pasifik Adaları, Sahra'nın güneyindeki Afrika ülkeleri ve Alaska yüksek endemisite bölgeleri olup, buralarda kişiler virüsle genellikle doğum sırasında, perinatal yada erken çocukluk döneminde karşılaşır. Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Japonya, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika ve Orta Doğu orta endemisite bölgeleridir. Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya düşük endemisite bölgelerini oluşturur.

Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. HBV akut hastalık olarak başlayıp iyileşebilmekte ya da kronikleşebilmektedir. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Akut HBV'de fulminan yetmezlik %1'den az görülmektedir. Kronik HBV gelişme riski HBeAg pozitif anneden doğan yeni doğanlarda %90, 5 yaşın altında çocuklarda %25-30 ve yetişkinlerde %5'den daha azdır (15,16).

Türk Karaciğer Derneği (TKAD) tarafından yapılan ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, anti-HBc pozitifliği %30,6 bulunmuştur. HBsAg pozitif olan hastalarda anti HBe pozitiflik oranı da %92,1 olarak saptanmıştır (6).

2.1.2. İmmünopatogenez

HBV, yuvarlak ve kısmen çift zincirli bir DNA genomuna sahip non-sitopatik bir virüstür. İmmün aracı yollarla doku hasarı ve hepatosit ölümü yapabilir. İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları enfekte hücreleri yok ederek enfeksiyonu sonlandırabileceği gibi kronik nekro-inflamatuvar aktiviteye ve karaciğer kanserine neden olabilir (17). Sitotoksik CD8+ T lenfositler (CTL) immün cevabı başlatıp makrofajlar aracılığıyla enfekte hücreleri öldürür ve aynı zamanda sitokin üretirler. HBV'ye spesifik T helper ve sitotoksik T hücreleri KHB'li hastaların periferik kanında saptanamayacak kadar az gözlenir. T hücre cevabının baskılandığı hastalarda yüksek viremi daha fazla gözükmemektedir (18). Hepatit B kor antijenine karşı CD4+ T lenfositlerin cevabı oluşur. Aynı zamanda HBsAg ve HBeAg de CTL'lerin tanınması için birer hedeftir (19).

KHB'li hastalarda kandan farklı olarak KC'de HBV spesifik T hücreleri kolaylıkla saptanabilir. Aynı anda birçok non-spesifik T hücresi ile birlikte bulunmalarından dolayı yoğunlukları azdır. Bu durum düşük immün yanıt için neden olabilir. Karaciğer hasarı bulgularının olmadığı inaktif KHB'li hastalarda durum farklıdır. Bunlarda HBV'ye karşı sınırlı aktif CTL yanıtı gözlenir. Bu durumda yeterli antiviral baskı sağlarken KC hasarı ve viral klirens olmamasının nedenidir. Anti-HBs antikorları KHB'li hastalarda saptanabilir düzeyin altındadır. Bu antikorların defektif üretimi HBV'nin kronikliğinde önemlidir. Sensitif testler yapılarak bu antikorlar saptanabilir. Saptanamamalarının sebebi yüzey antijeni ile kompleks yapı oluşturmalarıdır (19).

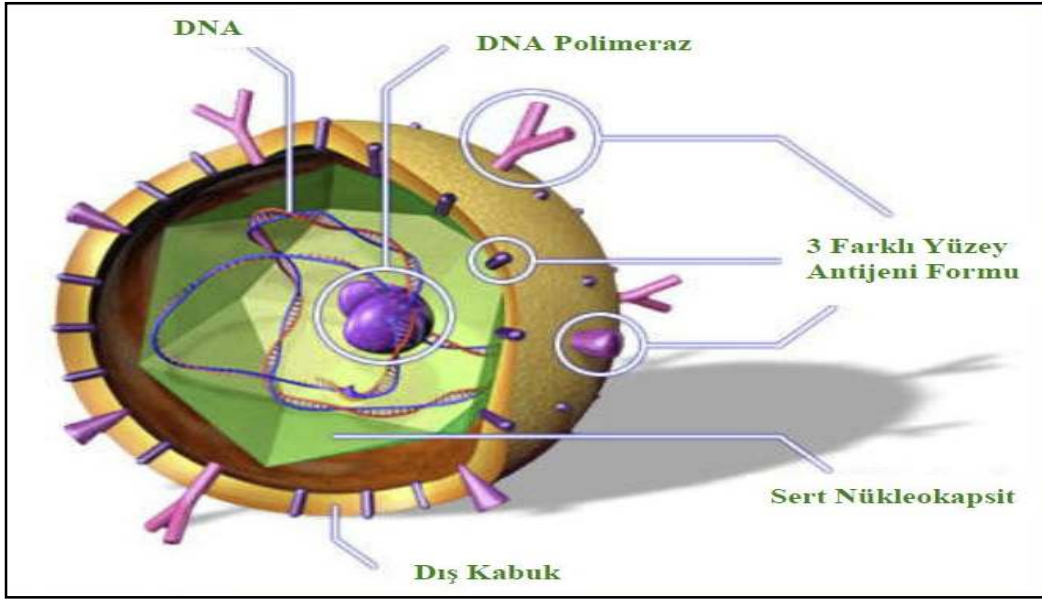
Virüse özgü CTL cevabına KC'de eşlik eden uyarıcı sinyaller olmaz ise KC endotel hücreleri düzeyinde spesifik T hücre toleransı oluşur. Ayrıca HBV zarf antijenleri tanındığı andan itibaren CTL aktivasyonuna neden olur. CTL aktivasyonu eş zamanlı olarak zarf spesifik B hücrelerini lizise uğratar. Azalmış anti-HBs antikor üretimi de HBV enfeksiyonunun kronikleşmesine kolaylaştırır (20).

Viral persistansa katkıda bulunan diğer faktörler ise HBV'nin sadece KC'de değil ekstrahepatik dokulardada yer almasıdır (21). İnterlökin 10 ve tümör nekrozis faktör-alfa promoter bölgelerindeki nükleotid değişiklikleri HBV enfeksiyonun direncine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca insandaki IGF2 polimorfizimlerinin HBV direnci ve HSK ile, Interferon (IFN)-gamma gen polimorfizimi ve HLA-DQA1*0302 alelininde KHB'ye eşlik ettiği bildirilmiştir (22,23).

2.1.3. Viroloji

Genom yapısı

HBV, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (%70), kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan bir DNA virusüdür. Viral genom sadece 3200 nükleotidden oluşan 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (cor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nukleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılardan oluşur (24,25). HBV genomunun dört major geni mevcuttur. S geni; Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan genidir. C geni; kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatitis B core antigen (HBcAg)'ini kodlar. HBcAg sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg'i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. HBeAg'nin kandaki varlığı yüksek düzeyde viral replikasyona işaret eder. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir. P (polimeraz) geni; viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. X geni; X proteinini kodlar, bu protein yeniden aktivasyonda önemlidir ve hepatik karsinogeneizde önemli olabilir (26,27).



Şekil 2.1. Hepatit B virus temel yapısı (28).

Replikasyon

Hepatosit içine giren HBV, sitoplazmada zarf ve kapsidini kaybeder, genomik yapısı çekirdek içine girer ve burada replikasyon başlar. HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen replikasyon için reverse transkriptaz sürecini kullanır (29,30). Replikasyon için kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'sından pregenomik RNA meydana gelir ve revers transkriptaz enzimi C ucundan bu RNA molekülüne bağlanarak molekülün prekor bölgesine uyan kısmındaki sinyal dizisi aracılığı ile kapsid proteinlerine bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve revers transkriptaz enzimi aracılığı ile HBV DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon tamamlanmış olur (31).

Genotipler

Moleküler düzeyde yapılan incelemeler sonucunda A'dan H'ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde dominant olarak D genotipi bulunmaktadır (32,33). Virüsün coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için genotiplerin kullanımının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (34).

Çizelge 2.1. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı (35,36).

Genotip	En sık görüldüğü bölge
A	Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Afrika
B	Çin, Japonya, Güneydoğu Asya
C	Çin, Japonya, Güneydoğu Asya
D	Güney Avrupa, Akdeniz Bölgesi(Türkiye), Güney Avrupa, Hindistan
E	Afrika
F	Amerikan yerlileri, Orta ve Güney Amerika, Polinezya
G	Fransa, A.B.D.
H	Orta Amerika

Mutasyonlar

Hepatit B virüsü RNA'nın revers transkripsiyonu aracılığıyla replikasyon yapmasından dolayı çeşitli mutasyonlara maruz kalmaktadır. HBV polimerazının yıllık hata oranının nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran retroviruslarla eşit, ancak diğer DNA viruslarından 100 kat daha fazladır (37). Bu mutasyonlar; Prekor/kor mutasyonlar: G1896A (stop kodon), A1762 ve G1764A (promoter) mutasyonları olarak bilinir ve HBe proteininin ekspresyonunu engellerler. Zarf Mutasyonları: "a" determinantında görülür aşılama anti-HBs oluşmaz. Polimeraz mutasyonları: HBV polimeraz geninin C domaininin YMDD motif mutasyonları (M204V/I/S) ve M2021, M2041 nokta mutasyonları; B domaininin L180M,V173L, A181V, S184G, I169T nokta mutasyonları; D domaininin N236T nokta mutasyonu ve E domaininin M250V nokta mutasyonu çeşitli anti viral ilaçlara karşı oluşan nükleotid farklılıklarıdır. Bu mutasyonlarla virüse karşı direnç gelişir (37). Ancak YMDD motif mutasyonları sadece ilaca bağlı olarak oluşmazlar, ilaç tedavisi almamış hastalarda spontan olarakta oluşabilirler (38).

2.1.4. Patoloji

KHB enfeksiyonunda portal alanlarda çoğunluğunu CD4+ T yardımcı hücrelerin oluşturduğu, arada plazma hücrelerinin bulunduğu, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Parankim ve portal alana ait bağ doku sınırında hepatositlerin ilerleyici hasarı ve beraberinde lenfositik infiltrasyon sonucu interface hepatit tablosu oluşur. Reaktif hepatit B seyrinde lobuler inflamasyon daha belirgindir (19). Portal stromanın, perivenüler ve perisellüler bağ dokusunun artışı sonucunda da fibrozis gelişir (39-42).

Kronik hepatit B için ışık mikroskopunda saptanabilen tek spesifik bulgu hepatositlerde buzlu cam görünümüdür. Bu morfolojik görünüm HbsAg partiküllerinin genişlemiş endoplazmik retikulum içinde birikmesi sonucu ortaya çıkar (43). Immunfloresan ve elektron mikroskopik incelemelerde hepatosit nükleuslarının içerisinde HbcAg görülebilmektedir. Hepatit aktivitenin yüksek olduğu dönemlerde sitoplazmada kor antijen boyanması izlenmektedir.

Günümüzde KHB’de patolojik olarak aktivite ve fibrozis derecesini göstermede Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi gibi yöntemlerde kullanmakla birlikte en sık kullanılan Modifiye Knodell (İhsak) skorlama sistemidir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Modifiye Knodell (Ishak) skorum sistemi.

	Skor
<u>A. Periportal veya periseptal interface hepatitis</u>	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif / orta derecede (fokal portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
<u>B. Konfluent nekroz</u>	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanlarda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral köprüleşme	5
Panasiner ve multiasiner nekroz	6
<u>C. Fokal litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon</u>	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmede birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
<u>D. Portal inflamasyon</u>	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanları tümü	3
Şiddetli, portal alanların tümü	4
<u>Fibrozis</u>	
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal ve aynı zamanda porto-sentral köprüleşmeler	4
Belirgin porto-portal ve porto-sentral köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.1.5. Tanı

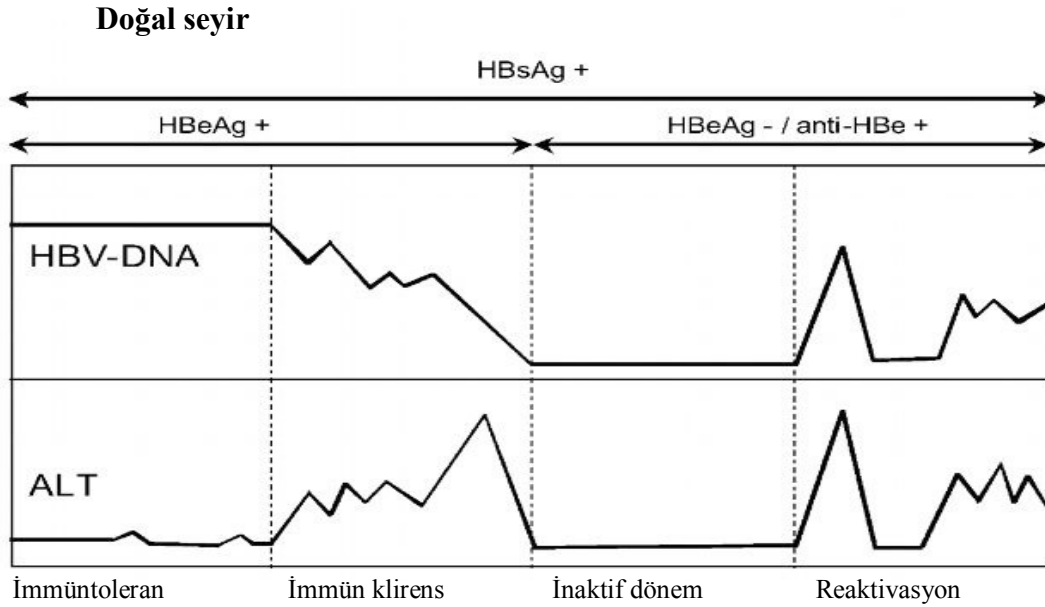
Hepatit B enfeksiyonunun spesifik tanısı virüse ait antijen ve antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasına dayanır. Bu amaçla HBsAg, HBeAg, anti-HBs antikor, anti-HBe antikor, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG serolojik olarak saptanabilirken, HBcAg ise sadece hepatositlerde bulunduğundan saptanamaz (44). Serolojik testler akut ve kronik HBV enfeksiyonunun ayrılmasında, enfektivite değerlendirilmesinde, immünite araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranması amacı ile kullanılır (45). HBV DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg mevcudiyetinde PCR ile HBV DNA tespit edilmesi, viremi düzeyini gösteren en iyi belirteçtir (45,46). HBV DNA saptanması HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonu kanıtı olarak değerlendirilir. HBV DNA bakılması düşük düzey HBV enfeksiyonu tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviye yanıtı izlemede, olağan dışı serolojik profilleri değerlendirmede son derece yararlıdır (46).

2.1.6. Klinik ve doğal seyir

Klinik

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Genellikle bu aşamada fizik muayenede patolojik bulgu saptanmaz. Bu hastaların çoğunluğu tesadüfen yapılan kan tetkikleri sonucunda tanı alır. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (47). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (48,49). Hastalık ilerledikçe siroza progresyon olur. Sirozun kompanze aşamasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilir. İshal veya konstipasyon sık görülen yakınmalardandır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik ve hazımsızlık gibi GIS bulguları eşlik edebilir. Kadınlarda menstrüel düzensizlikler sıktır. Kaşıntı ve ciltte kolay morarmalar, D vitamini malabsorbsiyonu ve sonrasında

kalsiyum eksikliği sonucu gelişen osteoporoz bu hastalarda sıktır. Dekompanze siroz aşamasında asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati görülebilir. Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişirler. Genellikle ilk gelişen dekompanzasyon bulgusu asittir. Asite bağlı karın şişliği, nefes darlığı ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Asit enfeksiyonuna bağlı olarak karın ağrısı gelişebilir. Siroz hastalarının fizik muayenesinde ciltte solukluk, sklera ve ciltte sararma, spider anjioma, karın ön duvarında kolleteraller, çomak parmak, palmar eritem, tenar/hipotenar atrofi, jinekomasti, splenomegali ve asit gibi bulgulara rastlanılabilir. Kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde çeşitli ekstrahepatik sendromlar ortaya çıkabilir (50). Bu ekstrahepatik bulguların patogenezi net anlaşılamamış olup, ekstrahepatik viral proteinlerine karşı gelişen aberran bir immunolojik yanıt sonucu gelişmiş olmaları muhtemeldir. Kronik HBV seyrinde gelişebilen ekstrahepatik bulgular artrit, dermatit, glomerulonefrit, polyarteritis nodosa, kryoglobulinemi, papuler akrodermatit, ve polymyalgia romatika olarak sayılabilir.



Şekil 2.2. Hepatit B virüsünün doğal seyri.

İmmün tolerans fazı

Bu faz genelde doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkmakla birlikte, nadiren de geç çocukluk ve erişkin dönemde alınan enfeksiyon sonrasında da olabilmektedir. Bu dönemde konakçının immun sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immun yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV aşırı replike olmakta (HBV DNA düzeyleri çok yüksek), fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Transaminaz değerleri bu nedenle normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Yapıldığı takdirde normal ya da minimal aktiviteli hepatit görülebilir. Bu faz çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu görülür ve 10-30 yıl sürebilmektedir (51-54).

2. İmmün klirens fazı

Bu dönemde virüs yapısındaki bazı değişiklikler ve immün sistemin matür hale gelmesiyle HBV antijenine karşı immün aracılıklı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. Adelosan veya erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Hepatosellüler hasar nedeniyle transaminaz düzeyleri yüksek görülür. Virüsle enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyinde bir miktar azalma görülür (55). HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları mevcuttur (56). Bu dönemde bazen hastalar asemptomatik olabilirken bazen de semptomatik olup, akut hepatiti taklit eden ve fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen ataklar ile sonuçlanabilir. HBeAg serokonversiyonu ile birlikte hepatik aktivite remisyona girebilir veya HBV DNA'da geçici azalma ile sonuçlanabilir. Ancak her alevlenme HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA klirensi ile sonuçlanmaz. Bu hastalar intermittant HBV DNA kaybı ile birlikte tekrar tekrar bu durumu yaşayabilirler ve bu da siroz ve HSK gelişim riskini artırır (57,58). Bu dönemde enfeksiyonun alınıp yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg serokonversiyonu meydana gelir. Bu fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve HCC riskini artırmaktadır. HBeAg serokonversiyonu büyük oranda inaktif HBsAg

taşıyıcılığına dönüşmektedir. Az sayıda olguda ise kronik hepatit B'ye dönüşür (59,60).

3. İnaktif dönem

İmmün klirens döneminin sonunda infekte hücre kitlesi ve virüs replikasyonun azalması ile immün cevabın yatışması sonucunda ortaya çıkar. Bu dönemde transaminazlar normal, virüs replikasyonu çok az, nekroinflamatuvar aktivite hafiftir. Hastalar asemptomatiktir. Genellikle ömür boyu sürer ve uzun süreli izlemlerin yapıldığı çalışmalarla prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Özellikle kronik hepatit B seyrinde tablo ne kadar erken dönemde taşıyıcılık formuna dönüşürse, prognozunda o kadar iyi olduğu gösterilmiştir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının az bir kısmında serum HBsAg klirensi (Düşük prevalansta oran yılda %1-2, yüksek prevalansta ise oran %0,05-0,8) olur. Kronik HBV enfeksiyonu taşıyıcılarında diğer popülasyona göre HCC gelişme riski 100 kat fazladır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HCC gelişme riski %0,5 civarında bulunmuştur (60).

4. Reaktivasyon fazı

Bu fazda HBeAg'nin yokluğu, anti-HBe antikorunun varlığı mevcuttur. Yükselmiş ALT seviyeleri ve karaciğerin devam eden nekroinflamasyonunun histolojik bulguları mevcuttur (61). HBeAg pozitif hastalara göre daha ileri yaşadıkları, ALT ve HBV DNA düzeyleri daha düşük seviyelerde ve dalgalanan bir seyir gösterme eğilimindedir. Hastalık aktivitesinin spontan kalıcı iyileşmesi nadirdir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşük ve sonuçta siroza gidiş oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir (62,63).

2.1.7. Tedavi

Tedavi amacı

Kronik hepatit B'li hastalar tedavi edilmezlerse siroz ve HCC gelişim riskine sahiptir. İdeal tedavi amacı HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumudur. Ancak antiviral tedavi ile bunu elde etmek düşük orandadır. Tedavinin amacı hastalığının evresine göre farklılık arz eder. Presirotik hastalarda hastalık progresyonun önlenmesi, kompanse sirozda dekompanseasyonun ve HCC

gelişiminin önlenmesi, mümkünse de sirozun geriletilmesi hedef olarak alınmaktadır. Dekompanse sirozda asıl amaç karaciğer fonksiyonlarını korumak ve karaciğer transplantasyonuna gidişi önlemektir. Transplantasyon yapılan hastalarda ise posttransplant HBV rekürrensini önlemektir. Tedavideki anahtar nokta viral baskılamının devamlılığı ve hepatik nekroinflamasyonun azaltılmasıdır (36,64).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimlere tedavi verilmelidir?

1. Siroz olmayan hastalar

HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml veya ≥ 10000 kopya/ml üzerinde olan ALT normalin üzerinde olan hastalar ve ALT normal iken, 40 yaş ve üzeri olanlar ve ileri karaciğer hastalığını düşündüren (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, PT'de uzama, albumin düşüklüğü, globülin yüksekliği) bulguları olan hastalar kontraendikasyon olmaması kaydıyla karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi açısından değerlendirilmelidir. Biyopsi sonucunda Ishak skorlama sistemine göre HAI ≥ 6 ve/veya fibrozis ≥ 6 olan hastalara tedavi verilmelidir (65-67).

2. Sirozu olan hastalar

Kompanse veya dekompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve/veya ıshak fibrozis evresi 5-6/6 olanlar) hastalarda ölçülebilir düzeyde HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir. Dekompanse sirozlu hastalarda biyopsi yapılmaz. Kompanse sirozlu hastalarda siroz tanısını koymaya yetecek delillerin varlığında biyopsi yapmaya gerek yoktur (65,67,68).

Tedavi yanıt tanımları

Primer yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır.

Kısmi Virolojik yanıt: Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PCR ile saptanabilir düzeyde HBV DNA olmasıdır.

Virolojik yanıt: İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi alanlarda ise

tedavinin 48. haftasında HBV DNA düzeyinin real-time PCR ile saptanamayacak düzeye inmesidir.

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif olguda HBe Ag serokonversiyonunun olmasıdır.

Biyokimyasal yanıt: Serum ALT düzeyinin normal aralığa gerilemesidir.

Histolojik yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın HAI skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Kalıcı yanıt: Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

Tedavi sonlanım noktası

İdeal tedavi sonlanım noktası HBsAg kaybıdır, ancak günümüzdeki antiviral tedavi ajanlarıyla bu durumu sağlamak oldukça nadirdir. Dolayısıyla daha gerçekçi sonlanım noktası virolojik remisyonun sağlanması ve sağlanmış remisyonun sürdürülebilmesidir.

Tedavide kullanılan ilaçlar

1. İnterferon-Alfa

HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk onay alan ilaçtır. Antviral, antiproliferatif ve immünomodilatör etkili doğal sitokinlerdir. İlaça karşı direnç gelişmemesi ve tedavisi süresinin belli bir süreyi kapsamaması avantajlarıdır. Ancak yüksek yan etki profili ve düşük kalıcı remisyon şansı dezavantajlardır. IFN'lar çeşitli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünmodulator etkilerini başlatırlar. Makrofajlar, natural killer hücreler ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini artırarak virüsle infekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlarlar. Aynı zamanda interferon sitokin üretimini uyarak viral replikasyonu baskılar. Tedavi öncesinde ALT'nin yüksek olması ve HBV DNA düzeyinin düşük olması en önemli yanıt belirteçleri olarak görülmüştür. Ayrıca HBV genotipi ve HBeAg pozitifliği de tedaviye yanıtta önemlidir. Gribe benzer semptomlar, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, psikiyatrik bozukluklar ve otoimmün hastalık alevlenme riskleri bulunmaktadır. Özellikle sirotik zeminde hepatik alevlenmelere ve

dekompanzasyona neden olabilir. Günümüzde standart interferon yerini yarılanma ömrü daha uzun olan pegile interferona (PEG-IFN) bırakmıştır. PEG-IFN'ler; interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle molekülün yarı ömrünün uzatılması ve daha uzun süreli etki sağlanmıştır. PEG-IFN alfa-2a ve 2b olmak üzere iki tipi vardır. Standart interferon 9-10 MU/haftada 3 gün/6ay, pegile interferon alfa-2a 180 mcg/hafta/48 hafta ve pegile interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg/hafta/48 hafta doz ve sürelerince kullanılmaktadır (69,70).

2. Oral antiviral ilaçlar

Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoproksil ve telbivudin KHB tedavisinde kullanılan oral antiviral ilaçlardır. İyi tolere edilebilir ve yan etki profilleri de oldukça düşük ilaçlardır. Tedaviye zamanla direnç gelişimi ve uzun süreli kullanım gereksinimi en önemli dezavantajlarıdır (71,72). Lamivudin, telbivudin ve Entekavir nükleozid analogu, adefovir dipivoksil ve tenofovir disoproksil nükleotid analogu olarak sınıflandırılır.

Lamivudin

KHB tedavisinde ilk kullanıma giren L-nükleozid analogudur. Bir siklik nükleozid analogu olan lamivudin intrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktif metaboliti trifosfata dönüşür. Bu form, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmaya girerek polimeraz enzimini bloke etmekte ve viral replikasyonu durdurmaktadır. Lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır; HBeAg pozitif ve negatif KHB enfeksiyonlarında, kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda ve çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. HBV tedavisinde önerilen doz perioral 100 mg/gün'dür. Pediatrik hastalarda (2-17 yaş) 3 mg/kg/gün (maksimum 100 mg/gün) tek doz halinde verilir. Aç veya tok karnına alınabilir. Böbrek yetersizliği durumunda doz modifiye edilmelidir (72-76). HBeAg (+) naïve hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun yaklaşık %16-18 civarında olduğu gösterilmiştir (75,77). HBeAg (-) hastalarda, 1 yıllık tedavi sonrası viral DNA süpresyonu; %60-70 arasında gösterilmiştir, ancak tedavi kesimi sonrasında %90 relaps görülmektedir (78,79). Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın seyrini ve nakile gidişi yavaşlattığı, HCC

gelişiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir (80-82).

Lamivudin direncine yol açan mutasyonlar, genellikle revers transkriptazın C bölgesinde yer alan YMDD motifindedir. Bunlar M204V veya M204I mutasyonlarıdır ve revers transkriptazın 204 pozisyonundaki AA'nın metyonin'den valin'e dönüştüğünü ifade eder. Bu değişiklikler C bölgesinde kompensatuvar mutasyonlar (V173L, L180M) ile bir arada olabilir. Klinik çalışmalarda lamivudin rezistansı yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. HBeAg pozitif hastalarda 1 yıllık direnç oranı %11-24, HBeAg negatiflerde %6-18 iken, bu oran 8 yıl sürekli tedavi sonunda >%70'e kadar yükselmektedir (83,84).

Adefovir

Hem reverstranskriptaz, hem de DNA polimerazı inhibe ederek, HBV DNA zincirinin sonlanmasına neden olan bir nükleotid analogudur. Bağırsaklarda hızla aktif metaboliti olan adefovire çevrilir. Yarılanma süresi 7,5 saattir. Böbrek yetersizliğinde yarılanma ömrü uzar. İdrar yoluyla atılır. Bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Aç veya tok karına alınabilir. Pediatrik emniyetli doz bilinmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Kreatinin klirensi < 50 ml/dk ise doz ayarlaması gerekir (72,85,86).

HBeAg (+) hastalarda plaseboya göre; histolojik iyileşme, ALT normalizasyonu ve HBV DNA süpresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 1 yıllık tedavi sonrasında HBeAg serokonversiyonunun %12 olduğu faz III çalışmaları ile gösterilmiştir (87). HBeAg (-) hastalarda ise, 10 mg/gün/48 hafta kullanıldığında, %64 histolojik yanıt, %72 ALT normalizasyonu, %51 DNA negatifleşmesi gösterilmiştir (88).

Adefovir direncinin ilk yıllarda düşük olmasına rağmen, 5 yılda %29'lara çıktığı bildirilmektedir (89). Adefovir direnç mutasyonlarından sorumlu gen bölgeleri DNA polimerazın D bölgesinde bulunan rtN236T ile B bölgesinde bulunan rtA181V/T mutasyonlarıdır. Adefovir direnci için risk faktörleri suboptimal viral supresyon ile lamivudine direncidir.

Entekavir

2-deoksiguanozin'in trisiklik analogu olup, nükleozid grubu yüksek genetik bariyerli etkin bir antiviral ilaçtır. HBV replikasyonunu 3 basamakta inhibe etmektedir; HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA'dan negatif HBV DNA polimeraz zincirine revers transkripsiyonu ve HBV DNA pozitif zincir sentezini inhibe etmektedir (90). Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörüdür; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir. Oral yolla nükleozid naive hastalarda 0,5 mg/gün, Lamivudine dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda etkili olduğu bulunmuştur. Adefovir direncinde ise normal dozunda kullanılır. Gıdalar emilimini geciktirir. Dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır. Oral solüsyon su veya diğer içecekler ile karıştırılmamalıdır. Atılımı idrar yolu ile olduğundan (%60-70'i değiştirilmeden atılır) Clcr < 50 ml/dak ise doz ayarlanmalıdır (91-93).

Yapılan çalışmalarda HBeAg(+) hastalarda 48 hafta 0.5 mg entekavir kullanımı sonucunda histolojik yanıt %72, DNA negatifleşmesi %67 ve biyokimyasal yanıt %68 saptanırken, HBeAg serokonversiyonu %21 bulunmuştur. HBeAg (-) hastalarda ise, 48 hafta 0.5 mg entekavir kullanımı sonucunda; histolojik yanıt %70, virolojik yanıt %90 ve biyokimyasal yanıt %78 saptanmıştır (94,95). Naive hastalarda entekavire direnç gelişimi 5. yılın sonunda oldukça düşük olmasına rağmen (%1.2), lamivudine dirençli hastalarda entekavire direnç gelişiminin 5. yılın sonunda %50'lere kadar çıktığı görülmüştür (96).

Yan etkiler açısından, klinik çalışmalarda lamivudin ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (64). Ancak mortal seyredebilen yağlanmaya bağlı hepatomegali ve laktik asidoz olguları bildirilmiştir.

Telbivudin

HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleozid analogudur. Klinik çalışmalarda lamivudinden daha güçlü antiviral etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek direnç oranının olması ve dirençli mutasyonların lamivudine de çapraz direnç göstermesi nedeniyle KHB tedavisinde monoterapi olarak kullanılması sınırlıdır (97). HBeAg (+) hastalarda 600 mg/gün dozunda 1

yıllık tedavi sonrasında; HBV DNA negatifleşmesi %60, ALT normalizasyonu %77, HBeAg kaybı %26 iken, HBeAg (-) hastalarda 600 mg/gün dozunda 1 yıl kullanımı sonucunda HBV DNA negatifleşmesi %88, ALT normalizasyonu %74 bulunmuştur (97,98).

Tenofovir

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Daha az nefrotoksik olması, günde 300 mg gibi yüksek dozlarda kullanılabilmesine imkan sağlamaktadır. Güçlü bir antiviral ilaçtır (99). Geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Tenofovir retrovirüsler ve hepadna virüslere karşı seçici etkinlik göstermektedir. HBV ile monoinfekte ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)/HBV koinfekte hastalarda da etkilidir. Nükleozid analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi avantajının yanı sıra DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyer içeriyor olması direnç açısından daha az sorun yaşanacağını düşündürmektedir (100). 2008'den beri KHB tedavisinde kullanılmaktadır. Aç veya tok karnına alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. %70-80'i, değişmeden filtrasyon ve aktif sekresyon ile böbrekler aracılığı ile atılır; dolayısı ile $Cl_{cr} < 50$ ml/dak ise doz ayarlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda HBeAg(+) hastalarda, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 saptanmış iken, HBeAg(-) hastalarda ise, 300 mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu %76, histolojik yanıt %72 bulunmuş, ancak hiçbir hastada HBsAg kaybı gözlenmemiştir (10). Tenofovir hem naive, hem de entekavir ve lamivudine dirençli suşlara karşı antiviral aktivite gösterebilmektedir. Yapısal açıdan adefovire benzemesine rağmen adefovir için tanımlanan rtA181T/V mutantlarının tenofovire duyarlı olduğu ve rtN236T mutantının ise tenofovire duyarlı olduğu fakat bunun azalmış bir duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Tenofovire bağlı Fankoni sendromu, böbrek yetersizliği, osteomalazi ve kemik dansitesinde azalma bildirilmiştir (101-104).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde izlenmiş veya izlenmekte olan, daha önce antiviral tedavi kullanmamış (naive) entekavir veya tenofovir tedavisi alan KHB ve KHB'ye bağlı KC sirozu tanılı hastalar dahil edildi.

Hastaların KHB tanısı; serolojik ve patolojik olarak, KHB'ye bağlı KC siroz tanıları ise bazı hastalarda serolojik ve patolojik olarak, bazı hastalarda ise serolojik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile konuldu.

Çalışmada dışlanma kriterleri olarak:

1. 18 yaşında küçük olan KHB ve KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanılı hastalar,
2. 6 aydan kısa süreli entekavir ve tenofovir tedavisi kullanımı,
3. KHB dışında karaciğer hastalığına neden olacak hastalıkların bulunması (HCV, HDV, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları bulunması),
4. Daha önceden KHB için tedavi almış olması,
5. Tanı anında HCC eşlik etmesi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olan KHB ve KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanılı hastalar,
2. 6 ay ve üzerinde entekavir ve tenofovir tedavisi kullanımı,
3. KHB dışında karaciğer hastalığına neden olacak hastalıkların bulunmaması (HCV, HDV, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları bulunmaması),
4. Daha önceden KHB için tedavi almamış olması.

Bu şekilde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde izlenmiş veya halen izlenmekte olan, tenofovir veya entekavir kullanan 260 hasta taranarak çalışmaya

uygunluk açısından değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun 135 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların, 70'i entekavir ve 65'i tenofovir tedavisi almaktaydı.

Hastaların karaciğer biyopsileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümünde değerlendirilmiş ve ISHAK skorlama sistemi kullanılmıştır.

Hastaların başlangıç HBV DNA, HBs Ag, HBe Ag, ALT, kreatinin, fosfor, hemogram, INR, bilirubin, albumin, değerleri hastaların dosyaları ve Medi-hasta taranarak elde edildi. HBV DNA değeri <116 kopya/ml negatif kabul edildi. ALT değeri normalin üst sınırı olarak kadınlarda 33 U/L, erkeklerde 41 U/L olarak alındı. Daha sonra 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ve 72 ay değerleri dosya ve Medi-hasta taranarak retrospektif olarak elde edildi.

KHB'ye bağlı sirozlu hastalarda, asit varlığı; fizik muayene ve USG ile, ensefalopati tanısı klinik olarak değerlendirildi. MELD skorları; ($\text{MELD skor} = (0.957 \times \text{serum kreatinin} + 0.378 \times \text{serum bilirubin} + 1.120 \times \text{INR} + 0.643) \times 10$) formülü ile www.mayoclinic.org/meld adresindeki MELD skor formülü ile hesaplandı. Hastaların Child skorları asit varlığı (yok=1, hafif, diüretikle kontrol altında=2, tens=3), ensefalopati varlığı (yok=1, evre 1-2=2, evre 3-4= 3), albumin (>3.5=1, 2.8-3.5=2, <2.8=3), t.bilirubin (<2=1, 2-3=2, >3=3) ve INR (<1.7=1, 1.7-2.3=2, >2.3=3) değerleri ile hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri “SPSS 16.0 for Windows” programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında varsayımlara bakılarak sürekli değişkenler için Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki grup arasında karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Bağımlı örnek analizde wilcoxon testi kullanıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

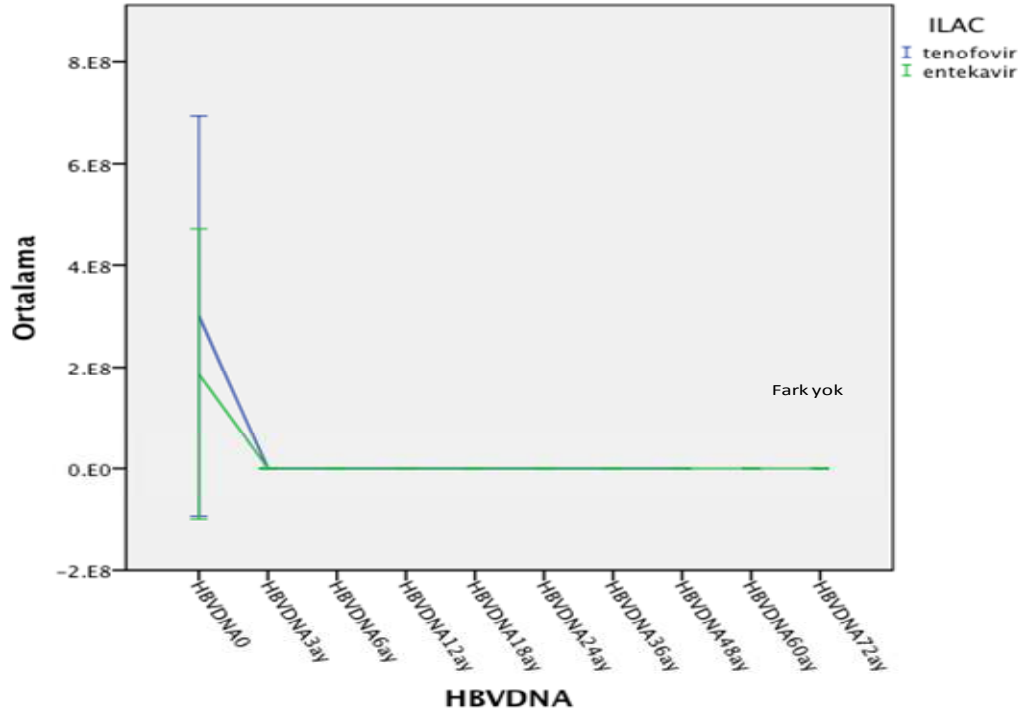
Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniğinde takip edilen daha önce antiviral tedavi almamış (naive) entekavir ve tenofovir tedavisi alan 135 KHB'li hasta alındı. Entekavir grubu 70 hastadan, tenofovir grubu ise 65 hastadan oluşmaktaydı. Entekavir grubundaki hastaların 44'ü erkek (%62,9), 26'sı kadın (%37,1), tenofovir grubundaki hastaların ise 50'si erkek (%76,9), 15'i ise kadın (%23,1) hastalardan oluşmaktaydı. Entekavir grubunda hastaların ortalama yaşı 49.46 ± 12.72 yıl saptanırken, tenofovir grubunda ise 49.45 ± 11.79 yıl saptandı. Entekavir grubundaki hastaların 26'sı (%37,1) KHB'ye bağlı siroz, tenofovir grubundaki hastaların ise 32'si (%49,2) KHB'ye bağlı siroz hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların ortalama izlem süresi entekavir grubunda median (IQR) 42 (37) ay iken, tenofovir grubunda 21,5 (25,5) ay bulundu. Hastaların başlangıç fibrozis skorları entekavir grubunda $3,56 \pm 1,23$ saptanırken, tenofovir grubunda $3,64 \pm 1,12$ saptandı. Histolojik aktivite indeksleri (HAI) entekavir grubunda $10,49 \pm 2,35$ saptanırken, tenofovir grubunda ise $10,93 \pm 2,30$ saptandı. Entekavir grubundaki hastaların 21'i (%30) HBeAg (+) hastalardan oluşmakta iken, tenofovir grubundaki hastaların 16'sı (%24,6) HBeAg (+) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların başlangıç ALT değerleri ortalaması entekavir grubunda $112,23 \pm 110,57$ U/L saptandı. Tenofovir grubunda ise başlangıç ALT değerleri ortalaması $103,05 \pm 89,12$ U/l saptandı. Entekavir ve tenofovir grupları arasında başlangıç hemoglobin değeri entekavir grubunda $13,94 \pm 1,77$ gr/dl saptanırken, tenofovir grubunda $14,05 \pm 2,05$ gr/dl saptandı. Lökosit değerleri entekavir grubunda 6520 ± 1877 bin/mm³ iken, tenofovir grubunda 6766 ± 1970 bin/mm³ saptandı. Trombosit değerleri entekavir grubunda 176688 ± 72872 bin/mm³ iken, tenofovir grubunda 211907 ± 223011 bin/mm³ saptandı. Alfa-fetoprotein başlangıç değerleri entekavir grubunda $6,7 \pm 9,8$ iken, tenofovir grubunda $6,6 \pm 10,2$ saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi dışında başlangıç değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. ETV ve TNF grubunun başlangıç ve demografik verileri.

Özellik	ETV Ort±SS (n= 70)	TNF Ort±SS (n=65)	P değeri
Yaş (yıl)	49.46±12.72	49.45±11.79	0.996
Cinsiyet (K/E)	44/26	50/15	0.076
Siroz n (%)	26 (%37.1)	32 (%49.2)	0.156
İzlem süresi (ay) Median (IQR)	42 (37)	21.5 (25.5)	<0.001
ALT (U/L)	112.23±110.57	103.05±89.12	0.598
HBeAg (+) N (%)	21 (%30.0)	16 (%24.6)	0.483
HBV DNA (logKopya/ml)	7.06±1.68	7.08±1.63	0.266
HAI	10.49±2.35	10.93±2.30	0.368
Fibrozis	3.56±1.23	3.64±1.12	0.324
Hemoglobin (gr/dl)	13,94±1,77	14,05±2,05	0,72
Lökosit (bin/mm ³)	6520±1877	6766±1970	0,46
Trombosit (bin/mm ³)	176688±72872	211907±223011	0,21
Alfa-fetoprotein (ng/ml)	6,7±9,8	6,6±10,2	0,94

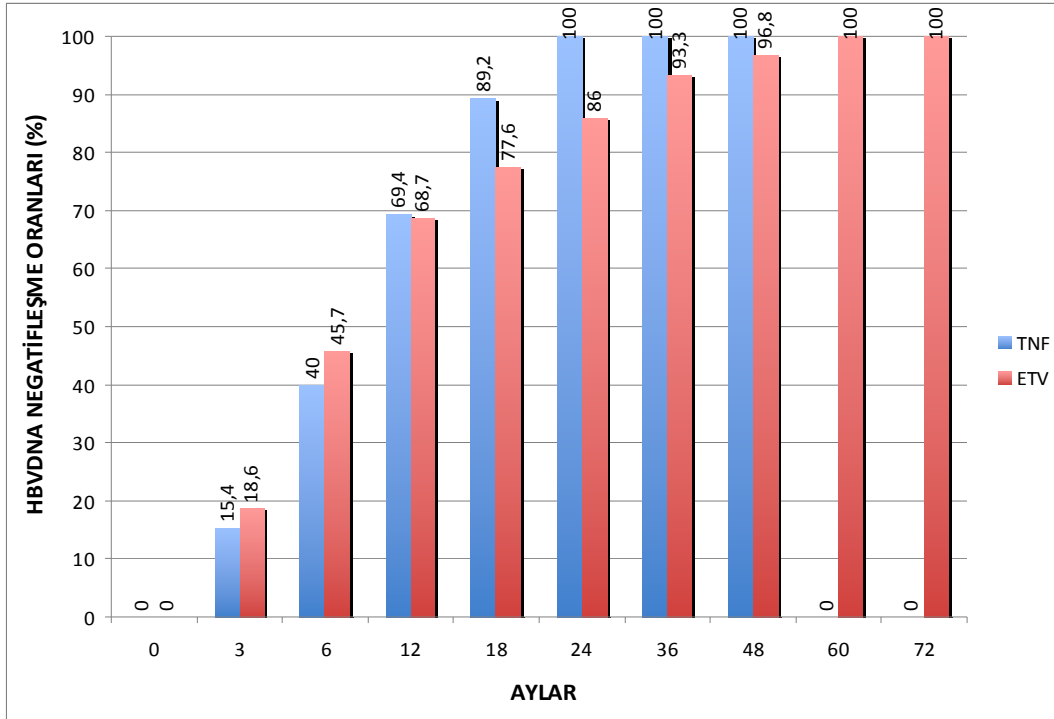
Kısaltmalar: ETV: Entekavir, TNF: Tenofovir, ort: ortalama, ss: standart sapma, ALT: Alanin amino transferaz, IQR= Inter quartile range, HAI: Histolojik aktivite indeksi.

Hastaların bazal HBV DNA (Kopya/ml) değerlerine bakıldığında, entekavir grubunda ortalama 7.06±1.68 logkopya/ml, tenofovir grubunda 7.08±1.63 logkopya/ml bulundu ve başlangıç HBV DNA değerleri arasında istatistiksel fark yoktu. Hastaların entekavir ve tenofovir tedavisi süresince HBV DNA seyirleri karşılaştırıldığında; tüm aylarda (3, 6, 12, 18, 24, 36, 48) HBV DNA değerleri arasında istatistiksel fark görülmedi.



Ay	0	3	6	12	18	24	36	48	60	72
TNF(n)	65	65	65	49	37	32	21	4	0	0
ETV(n)	70	70	70	67	58	51	45	31	17	9

Şekil 4.1. ETV ve TNF tedavisi alan hastalarda HBV DNA seyri.



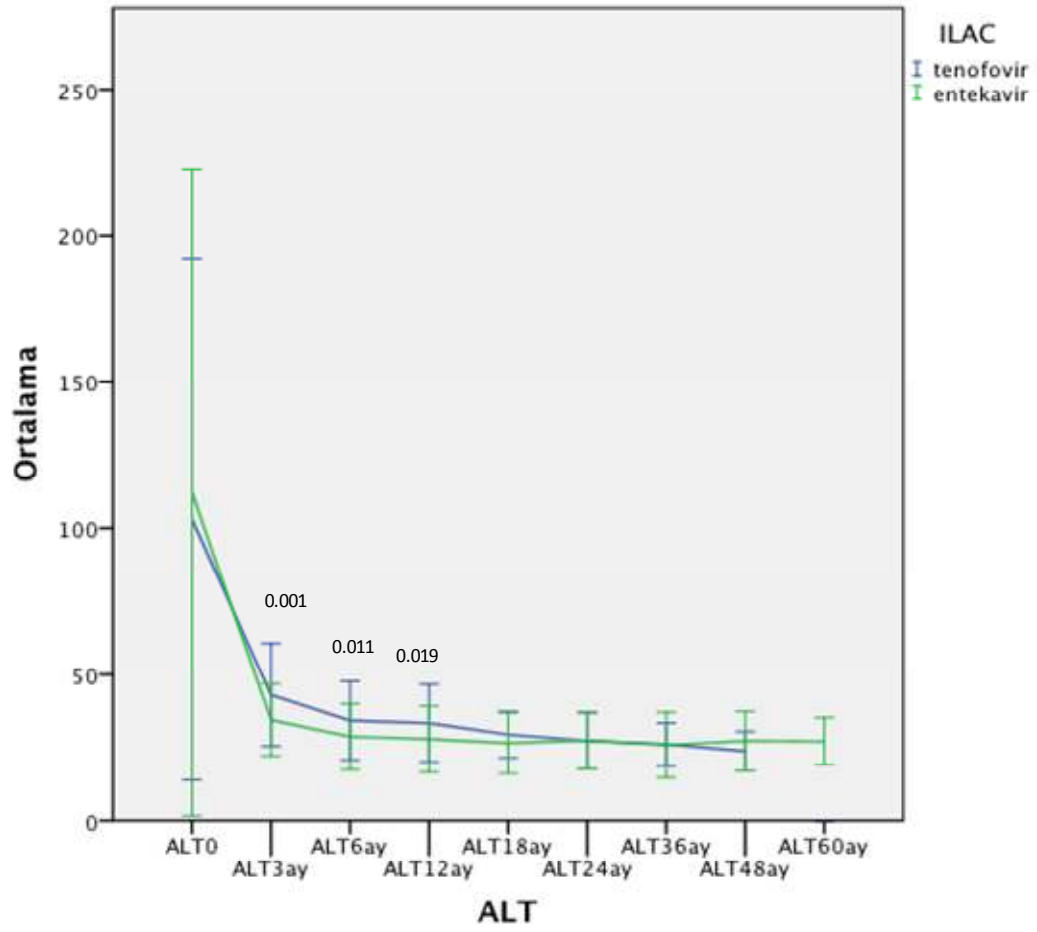
TNF: Tenfovir, ETV: Entekavir

(Hastaların HBV DNA tespit sınırı < 116 kopya/ml alınmıştır.)

Ay	0	3	6	12	18	24	36	48	60	72
TNF(n)	65	65	65	49	37	32	21	4	0	0
ETV(n)	70	70	70	67	58	51	45	31	17	9

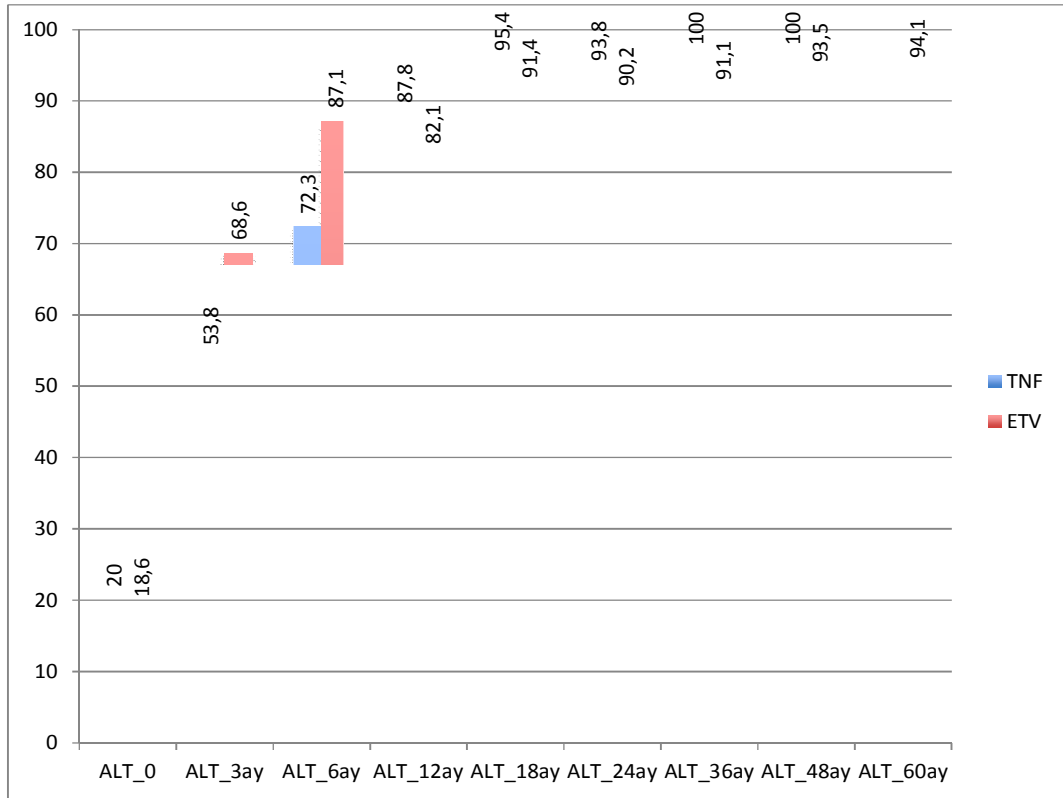
Şekil 4.2. HBV DNA negatifleşme oranları.

Hastaların başlangıç ALT değerleri ortalaması entekavir grubunda 112,23±110.57 saptandı. Tenofovir grubunda ise başlangıç ALT değerleri ortalaması 103.05±89.12 saptandı. Hastaların başlangıç ALT değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Tedavi süresince ALT normalizasyonu açısından entekavir ve tenofovir grubu karşılaştırılınca sırasıyla; 3. ayda median (IQR) 34 (19) U/L & 39 (23,5) U/L (p=0,001), 6. ayda 27 (13,75) U/L & 32 (17,5) U/L (p=0,011), 12. ayda 26 (13) & 33 (16) U/L (p=0,019) olup, istatistiksel olarak fark saptanırken 18 ve üzerindeki aylarda ise istatistiki olarak fark saptanmadı.



Ay	0	3	6	12	18	24	36	48	60
TNF(n)	65	65	65	49	37	32	21	4	0
ETV(n)	70	70	70	67	58	51	45	31	17

Şekil 4.3. ETV ve TNF tedavisi alan hastalarda ALT seyri.

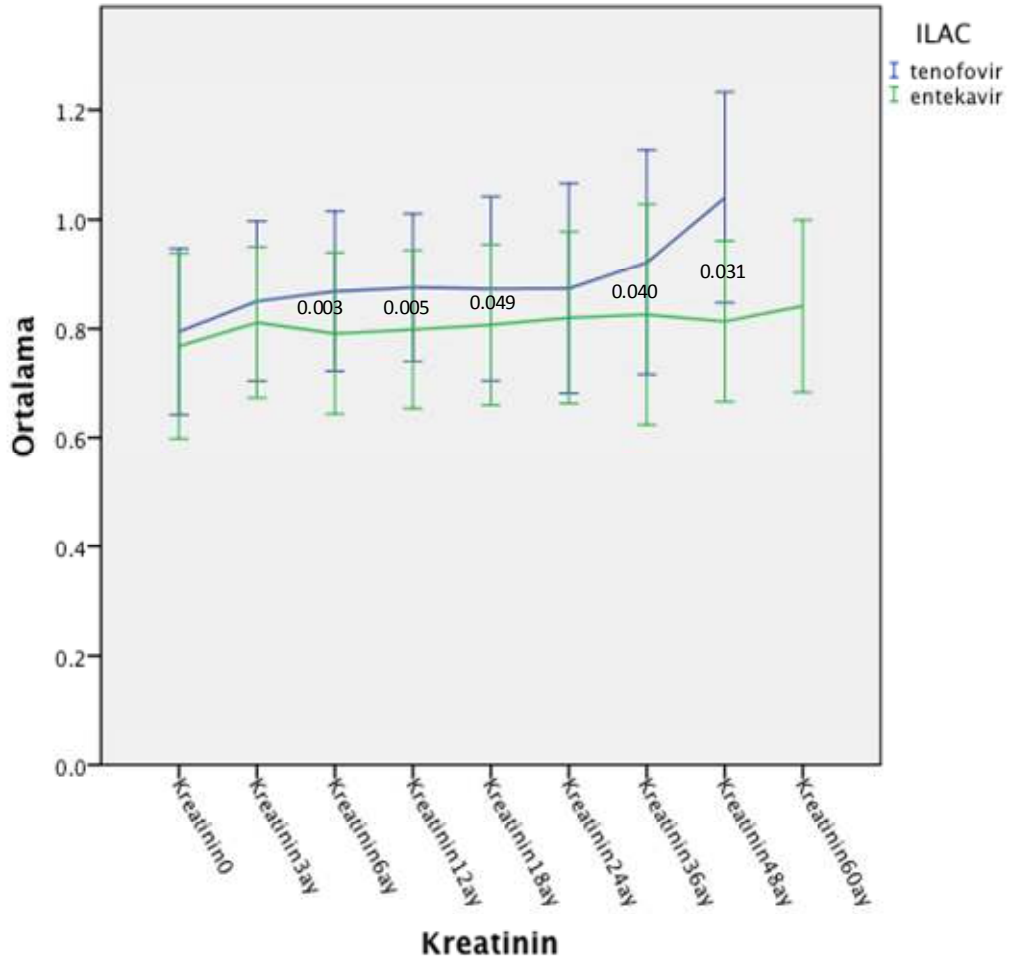


(ALT normalin üst sınırı kadınlarda 33 U/L, erkeklerde 41 U/L alınmıştır)

Ay	0	3	6	12	18	24	36	48	60
TNF(n)	65	65	65	49	37	32	21	4	0
ETV(n)	70	70	70	67	58	51	45	31	17

Şekil 4.4. ETV ve TNF gruplarında ALT normalizasyon oranları.

Entekavir ve tenofovir grublarında hastaların bazal kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (ort: $0,76 \pm 0,17$ vs ort: $0,79 \pm 0,15$ sırasıyla; $p=0,34$). Takip süresince kreatinin değerleri açısından 6. ayda (ort: $0,79 \pm 0,14$ vs ort: $0,86 \pm 0,14$ sırasıyla; $p=0,003$), 12. ayda (ort: $0,79 \pm 0,14$ vs ort: $0,87 \pm 0,13$ sırasıyla; $p=0,005$), 18. ayda (ort: $0,80 \pm 0,14$ vs ort: $0,87 \pm 0,16$ sırasıyla; $p=0,049$), 36. ayda (ort: $0,82 \pm 0,20$ vs ort: $0,92 \pm 0,20$ sırasıyla; $p=0,04$) ve 48. ayda (ort: $0,81 \pm 0,14$ vs ort: $1,04 \pm 0,19$ sırasıyla; $p=0,03$) anlamlı fark saptandı. Ancak tenofovir grubunda olan bu artış normal sınıra içineydi. Takip süresi boyunca her iki grupta, hastaların başlangıç kreatinin değerlerine göre $>0,5$ mg/dl artış izlenmedi.



(Kreatinin değışimleri hesaplanırken ETV ve TNF gruplarından 1'er hasta KBY tanısı olması nedeniyle değeriendirme dışı bırakıldı.)

Ay	0	3	6	12	18	24	36	48	60
TNF(n)	64	64	64	48	36	31	21	4	0
ETV(n)	69	69	69	66	57	50	45	31	17

Şekil 4.5. ETV ve TNF alan hastalarda kreatinin seyri.

Hastaların takip süresi boyunca yapılan fosfor değeriğerlerinin değeriğerlendirilmesinde entekavir ve tenofovir grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 3. ayda (ort: $3,33 \pm 0,29$ vs ort: $3,31 \pm 0,47$ sırasıyla; $p=0,76$), 6. ayda (ort: $3,44 \pm 0,49$ vs ort: $3,37 \pm 0,39$ sırasıyla; $p=0,26$), 12. ayda (ort: $3,38 \pm 0,0,33$ vs ort: $3,33 \pm 0,52$ sırasıyla; $p=0,60$), 24. ayda (ort: $3,52 \pm 0,0,40$ vs ort: $3,35 \pm 0,52$ sırasıyla; $p=0,24$), 36. ayda (ort: $3,51 \pm 0,29$ vs ort: $3,30 \pm 0,38$ sırasıyla; $p=0,18$) ve 48. ayda (ort: $3,40 \pm 0,29$ vs ort: $3,6 \pm 0,28$ sırasıyla; $p=0,15$). Fakat

tenofovir kullanan KHB tanılı bir hastada fosfor değerinin geçici olarak normalin altına indiği görüldü. Hastada klinik bulgu vermeyen bu geçici hipofosfateminin takiplerde düzeldiği görüldü.

Hastaların takip süresi boyunca saptanan total kreatinin kinaz değerlerinin karşılaştırılmasında entekavir ve tenofovir grupları arasında 3. ayda (ort: $113 \pm 139,7$ vs ort: $102 \pm 20,8$ sırasıyla; $p=0,51$) 6. ayda (ort: $99,8 \pm 18,2$ vs ort: $98,8 \pm 17,9$ sırasıyla; $p=0,75$), 12. ayda (ort: $94,1 \pm 13,7$ vs ort: $92,6 \pm 16,4$ sırasıyla; $p=0,62$), 24. ayda (ort: $96,1 \pm 16$ vs ort: $93,9 \pm 19,5$ sırasıyla; $p=0,57$), 36. ayda (ort: $94,3 \pm 14,9$ vs ort: $100,9 \pm 17,5$ sırasıyla; $p=0,08$), 48. ayda (ort: $101,2 \pm 19$ vs ort: $102,5 \pm 7,7$ sırasıyla; $p=0,60$) yapılan değerlendirmede fark saptanmadı. Fakat entekavir kullanan bir hastada kas ağrısı yakınması sonrası yapılan değerlendirmede total kreatinin kinaz değeri yüksek saptandı. Hastanın bilinen diyabet ve hipertrigiseridemisi olduğu fenofibrat kullandığı ve bunun sonucunda total kreatinin kinaz değerinin yüksek saptandığı anlaşıldı. Fenofibrat tedavisi kesildikten sonra kreatinin kinaz değeri normale geriledi.

Entekavir grubundaki hastaların 21'i (%30) HBeAg (+) hastalardan oluşmakta iken, tenofovir grubundaki hastaların 16'sı (%24,6) HBeAg (+) hastalardan oluşmaktaydı. Entekavir grubunda 18. ayda HBe Ag negatifleşmesi %37,5 saptanırken tenofovir grubunda ise %40 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Tedavi izlem süresi boyunca sadece ETV tedavisi alan bir hastada HBsAg kaybı izlendi. TNF tedavisi alan hiçbir hastada HBs Ag kaybı izlenmedi.

Entekavir ve tenofovir grupları arasında tedavi süresince toplam yan etki görülme sıklığı değerlendirildiğinde, entekavir grubunda %18 hastada, tenofovir grubunda %21 hastada yan etki ile karşılaşıldığı görüldü ve istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her iki hasta grubunda da en sık görülen yan etki halsizlikti. Bunun dışında baş ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, karın ağrısı, kilo kaybı ve uykusuzluk diğer görülen yan etkilerdi.

İlaç değişimi açısından yapılan değerlendirmede tenofovir grubundan entekavir grubuna geçiş yoktu. Entekavir grubundan tenofovir grubuna ise 2 hastada (%2,8) geçiş oldu. Bu hastaların her ikisi de KHB'ye bağlı KC S tanılı hastalardı. Hastalardan birinde tedavinin 24. ayında HBV DNA düzeyinde 1 log

artış olması (360 kopya/ml'den 2671 kopya/ml yükselmesi), diğerinde ise HBV DNA negatif olarak takip edilirken 18. ayda tekrar pozitifleşmesi (1257 kopya/ml) sonucu tedavi değişikliği yapılarak tenofovir tedavisine geçildi. 24. ayda tenofovir tedavisine değiştirilen hastanın başlangıç HBV DNA > 10^7 kopya/ml idi. Tenofovir tedavisi altında 6. ayda HBV DNA'sı negatifleşti ve tedavinin 36. ayında HBV DNA negatif olarak takibi devam etmektedir. 18. ayda tenofovir tedavisine değiştirilen hastanın başlangıç HBV DNA > 10^5 kopya/ml idi. Bu hastada da tenofovir tedavisinin 6. ayında HBV DNA negatifleşti ve tedavinin 30. ayında HBV DNA negatif olarak takibi devam etmektedir.

Entekavir grubundaki hastaların 26'sı (%37,1) KHB'ye bağlı siroz, tenofovir grubundaki hastaların ise 32'si (%49,2) KHB'ye bağlı siroz hastalarından oluşmaktaydı. Entekavir grubundaki 26 hastanın 20'si Child A (%76,9) ve 6'sı Child B (%23,1) hastalardan oluşurken tenofovir grubundaki 32 hastanın 27'si Child A (%84,4), 4'ü Child B (%12,5) ve 1'i Child C (%3,1) siroz hastasından oluşmaktaydı. Takip süresi sonunda entekavir grubunda izlenen 6 tane Child B tanılı hastanın Child A'ya gerilediği görüldü. Child A tanısıyla izlenen hastalarda da progresyon izlenmedi. Sonuç olarak takip süresi sonunda 26 hasta Child A olarak takip edilmekteydi. Tenofovir grubunda Child B grubundan bir hasta Child A'ya geriledi. Child C olarak takip edilen hastada Child B'ye geriledi. Sonuçta takip süresi sonucunda 28 hasta Child A ve 4 hasta Child B olarak takip edilmekteydi. Entekavir ve tenofovir grubunda başlangıç ve tedavi süresi sonundaki MELD ve Child skorlarındaki değişimin değerlendirilmesinde, entekavir grubundaki sirozlu hastaların başlangıç MELD skoru; ort: $6,65 \pm 3,04$, Child skoru; ort: $5,88 \pm 1,07$ saptandı. Tedavi süresi sonunda MELD skoru; ort: $6,04 \pm 3,14$ saptandı. Başlangıç MELD skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$). Tedavi sonunda Child skoru; ort: $5,23 \pm 0,43$ saptandı. Başlangıç Child skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,003$). Tenofovir grubunda ise başlangıç MELD skoru; ort: $6,23 \pm 3,63$, Child skoru; ortalama: $5,66 \pm 1,31$ bulundu. Tedavi süresi sonunda MELD skoru; ort: $5,5 \pm 3,21$ saptandı. Başlangıç MELD skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Tedavi sonrası

Child skoru; ort: $5,41 \pm 1,07$ bulundu. Başlangıç Child skoru ile yapılan karşılaştırmada da anlamlı fark saptandı ($p=0,01$).

Entekavir ve tenfovir alan KC S grupları majör komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Entekavir grubunda 1 hasta tedavinin 19. ayında özafagus varis kanaması, 1 hastada tedavinin 44. ayında portal hipertansif gastropatiye bağlı üst gastrointestinal kanama geçirdi. Tenofovir grubunda 1 hasta tedavinin 5. ayında özafagus varis kanaması geçirdi. HSK açısından yapılan değerlendirmede entekavir grubunda 3 hastada takip süresince HSK tanısı kondu. Hastalardan 1'i 75 yaşında bayan hastaydı. Tedavinin 12. ayında HSK tanısı kondu. Hastanın başlangıç AFP değeri 30 ng/ml idi. Tedavi başlamadan önce yapılan ultrasonografide KC'de yer kaplayan lezyon yoktu. 2. hasta 57 yaşında bayan hastaydı. Tedavinin 12. ayında tanı konuldu. Hastanın başlangıç AFP değeri yoktu. Tedavi öncesi çekilen ultrasonografide KC'de yer kaplayan lezyon yoktu. 3. hasta 58 yaşında erkek hastaydı. Tedavinin 18 ayında tanı konuldu. Hastanın başlangıç AFP değeri 7,6 ng/ml idi. Bu hastanında tedavi öncesi çekilen ultrasonografisinde KC'de yer kaplayan lezyon yoktu. Tenofovir tedavisi alan 1 hastada HSK tanısı kondu. Hasta 59 yaşında ve tedavi öncesi AFP 56 ng/ml idi. Hastaya tedavinin 7. ayında HSK tanısı kondu. Tedavi öncesi yapılan ultranografide KC'de yer kaplayan lezyon yoktu. Hepatik ensefalopati tanısı 1 hastaya kondu. Hasta tenofovir tedavisi almaktaydı. Tedavinin 30. ayında konuldu. Hastanın başlangıç Child evresi C idi. Her iki grupta da spontan bakteriyel peritonit tanısı alan hasta yoktu.

5. TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu dünyada en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Dünyada hepatit B virüsüne yaklaşık 2 milyar kişinin maruz kaldığı tahmin edilmekte ve bu kişilerin yaklaşık 400 milyonunun ise HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bunların %5'i kronik hastadır. KHB hastalarının yaklaşık %25'inde siroza ve hepatosellüler karsinoma ilerleme olmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık yılda 500.000-1.000.000 kişi hepatit B virüsüne bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1-3).

HBV endemik bölgelerde, erken çocukluk döneminde vertikal ve horizontal bulaşırken, düşük endemik bölgelerde daha çok, adölesan ve yetişkinlerde seksüel aktivite yada intravenöz ilaç kullanımına bağlı bulaşmaktadır (4). Ülkemizde en yaygın bulaş yolları sırasıyla horizontal, vertikal ve seksüel yoldur. İntravenöz ilaç kullanımı Türkiye'de nadirdir (5).

Kronik hepatit B tedavisinde amaç; etkin viral süpresyon, biyokimyasal parametrelerde düzelme, karaciğer histolojisinde iyileşme, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşsüz hasarların oluşmasının engellenmesinden oluşmaktadır. KHB tedavisinde nihai hedef HBsAg'nin negatifleşmesini sağlamak ve hepatit B yüzey antikor (Anti HBs) serokonversiyonu elde etmektir. Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde, entekavir ve tenofovir, güçlü viral süpresif etkileri ve yüksek genetik bariyerleri ile düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir (7,8).

Biz bu çalışmada retrospektif olarak daha önce antiviral tedavi almamış (naive) hepatoloji polikliniğimizde KHB veya KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanıları ile izlenen, entekavir veya tenofovir tedavisi başlanmış olan hastalarda, bu tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkilerini, ve yine tenofovir ve entekavir tedavisine bağlı oluşan yan etkileri değerlendirdik. Hastaların takiplerinde ALT normalizasyon oranları, HBV DNA düşme ve negatifleşme oranları, kreatinin ve fosfor düzeyi seyirleri ve siroz grubunda ayrıca MELD ve Child skorları değerlendirildi.

Entekavir ve tenofovir kullanımı ile ilgili olarak, karşılaştırmalı çalışmalar

genelde 1. yıl sonuçlarını içermekte (11,12), az sayıda çalışma ise 1 yıldan uzun süreli sonuçları (105) içermektedir.

Literatürü incelediğimizde; Woo ve ark. HBeAg (+) veya HBeAg (-) kronik hepatit B hastalarında mevcut tedavilerin tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığı, 20 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak değerlendirmişlerdir. HBeAg (+) naive hastalarda, 1 yılın sonunda entekavir ve tenofovir, HBeAg (-) naive hastalarda ise tenofovir en etkili antiviral ilaç olarak bulunmuştur. HBeAg (+) hastalarda 48 hafta sonunda; HBV DNA'nın saptanamaz düzeye inme olasılığı; tenofovir %88, entekavir %61, ALT normalizasyon olasılığı; entekavir %70, tenofovir %66, HBeAg serokonversiyonu olasılığı; tenofovir %20, entekavir %19 ve histolojik düzelme; entekavir %56 ve tenofovir %53 olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastalarda ise 1 yılın sonunda HBV DNA saptanamaz düzeye inme olasılığı; tenofovir %94, entekavir %88, ALT normalizasyonu olasılığı; entekavir %76, tenofovir %73, histolojik düzelme olasılığı; tenofovir %65 ve entekavir %64 bulunmuştur. Oral antiviral tedaviler arasında yan etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır (106).

Güzelbulut F ve ark. yaptığı bir çalışmada entekavir alan 24 hasta ve tenofovir tedavisi alan 20 naive kronik hepatit B'li hastada; 48 haftalık tedavi sonrasında, virolojik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda, HBV DNA'da ETV grubunda 6.93 ± 1.54 logkopya/ml, TNF grubunda 6.89 ± 1.22 logkopya/ml düşme saptanmıştır. Saptanamaz HBV DNA, ETV grubunda %87.5, TNF grubunda %95, ALT normalizasyonu ETV grubunda %79.2, TNF grubunda %85 saptanmış ve istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. HAI; ETV grubunda ort: 3.83 ± 3.51 , TNF grubunda ise ort: 2.20 ± 1.91 puan düzelme saptanırken, fibrozis skorunda ETV grubunda ort 0.38 ± 1.61 , TNF grubunda ort: 0.70 ± 1.17 düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak her iki grupta virolojik, biyokimyasal ve histolojik sonuçlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış ve her iki ilaç benzer etkinlikte saptanmıştır (11).

Doğan ÜB ve ark.'nın yaptığı çalışmada 94 kronik hepatit B'li naive hastada, entekavir 0.5 mg/gün ve tenofovir 245 mg/gün tedavileri karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası 48. haftada HBV DNA'nın < 400 kopya/ml olması kabul

edilmiştir. Çalışmada entekavir grubunda 29 hasta, tenofovir grubunda ise 65 hasta prospektif olarak izlenmişlerdir. Entekavir grubunda 10 (%34) hasta ve tenofovir grubunda 29 (%45) hasta HBeAg (+) bulunmuştur. 48. haftada entekavir grubunda %69, tenofovir grubunda %72.3 hastada HBV DNA < 400 kopya/ml saptanmış (p=0.75) ve hiçbir hastada 48. haftada viral breakthrough görülmemiştir. ALT normalizasyonları arasında 12-24-36 ve 48. haftalarda her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Her iki grupta da HBsAg kaybı saptanmazken, sadece entekavir grubunda bir hastada HBeAg serokonversiyonu saptanmıştır (12).

Bizim çalışmamızla benzer özellikte olan Cenk Emre Meral'in uzmanlık tez çalışmasında; çalışmaya, naive, en az 6 ay KHB tedavisi için ETV veya TNF kullanmış olan, ETV grubunda 140, TNF grubunda 49 hasta alınmıştır. Hastaların başlangıç ve tedavinin 3 ile 6. ay ve sonrasında 6 ayda bir ALT, kreatinin, HBsAg, HBVDNA, HBeAg, Anti HBe durumları, ilaca bağlı yan etkiler ile ilaç değişimleri değerlendirilmiştir. Tedavi süresince ALT normalizasyonu açısından yapılan değerlendirmede; sırasıyla entekavir ve tenofovir gruplarında, 3. ay da istatistiki fark saptanmazken, 6. ayda 23 U/L & 29 U/L (p=0.004), 12. ayda 21 U/L & 29 U/L (p=0.001), 18. ayda 23 U/L & 31 U/L (p=0.003), 24. ayda 20 U/L & 29 U/L (p < 0.0001), 30. ayda 19 U/L & 25 U/L (p=0.004) ve 36. ayda 18 U/L & 23 U/L (p=0.008) değerleri saptanmış olup, iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur. 42. ay ve üzeri takiplerde, ALT normalizasyonu açısından her iki grup arasında fark saptanmamış. Başlangıç HBV DNA değerleri arasında fark olmayan hastaların izlem süresince HBV DNA'nın aylara göre, tedavi altında saptanamaz düzeye gelme (HBV DNA < 20 IU/ml) oranları açısından yapılan değerlendirmede; Entekavir grubundaki hastalarda bu oran 3. ayda %30.9, 6. ayda 63.3, 12. ayda %80.8, 18. ayda %91.6, 24. ayda %97.6, 36. ayda %95.2 ve 48. ayda %100 bulundu. Tenofovir grubunda ise 3. ayda %29.7, 6. ayda %61, 12. ayda %71.1, 18. ayda %60, 24. ayda %86.2, 36. ayda %85.7, 48. ayda %100 bulundu. Her iki grupta HBV DNA negatifleşme oranları karşılaştırıldığında 18. ayda (p=0.001) ve 24. ayda (p=0.036) istatistiksel fark saptanmış olup diğer aylarda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (105).

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda (HBeAg -, HBeAg + ve sirozlu hastalar),

entekavir tedavisinin 12. ay sonuçlarına bakıldığında, ALT normalizasyon oranı; %87,8 (ALT: K < 33 U/L, E < 41 U/L), HBV DNA saptanamaz düzey (< 116 kopya/ml) oranı; %68,7 bulundu. Tenofovir grubunda 12. ay, ALT normalizasyon oranı; %82,1 (ALT: K < 33 U/L, E < 41 U/L), HBV DNA saptanamaz düzey (< 116 kopya/ml) oranı; %69,4 bulundu. Bulunan sonuçlar genelde literatür ile benzer sonuçlardı. Ancak entekavir grubunda elde edilen ALT normalleşmesi, tenofovire göre 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda bulunmuştur (p=0,019). Buna benzer bir durum, Woo ve ark. yapmış olduğu meta-analizde ve Cenk Emre Meral'in uzmanlık tez çalışmasında saptanmıştır (105,106). Bizim çalışmamızda ayrıca 3. ay ALT normalizasyon oranı ETV grubunda %68,6, TNF grubunda %53,6 (p=0,001), 6. ay ALT normalizasyon oranı ETV grubunda %87,1, TNF grubunda %72,3 (p=0,011) saptanmıştır. 18. ay ve üzeri sürelerde iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Cenk Emre Meral'in uzmanlık tez çalışmasında ALT normalizasyonu açısından 3. ayda iki grup arasında fark saptanmazken bizim çalışmamızla benzer şekilde 6. ayda iki grup arasında (ETV %87,2, TNF %65,9, p=0,004) istatistiki fark saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak 18, 24 ve 36. aylarda da iki grup arasında ETV lehine olan anlamlı fark saptanmıştır.

Literatürde entekavir ve tenofovir tedavilerinin uzun dönem sonuçlarına baktığımızda; Lampertico ve ark. naive KHB'li hastalarda, entekavir monoterapisini değerlendirdiklerinde, HBeAg (-) hastalarda saptanamaz HBV DNA oranlarını sırasıyla; 6, 12, 24, 36 ve 48. aylarda %74, %90, %96, %97 ve %98 iken, HBeAg (+) hastalarda ise 6, 12, 24, 36 ve 42. aylarda sırasıyla; %41, %66, %88, %89, %90 bulunmuştur. Tüm hastalarda (HBe Ag+, HBe Ab+) ALT normalizasyonu; 0, 6, 12, 24, 36 ve 48. aylarda sırasıyla %16, %69, %81, %86, %89 ve %88 bulunmuştur. Ciddi bir yan etki görülmemiş ve yan etki nedeniyle ilaç kesilmemiştir. HBeAg serokonversiyonu, 48. ayda %56 saptanmıştır. HBeAg (+) hastalardan 12'sinde (%21), HBsAg kaybı görülmüştür (107).

Pol S ve Lampertico P, KHB tedavisinde, 1. basamak olarak entekavir ve tenofovir tedavisi verilmiş olan hastaların gerçek hayat çalışmalarını değerlendirmişler. Entekavir monoterapisini verilmiş olan çalışmalara bakıldığında

Oriente çalışmasında; 190 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, median takip süresi 52 hafta, saptanamaz HBV DNA oranı %83, ALT normalleşmesi %82, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %1 saptanmıştır. VIRGIL çalışmasında; 243 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, median takip süresi 19 ay, saptanamaz HBV DNA oranı %86, ALT normalizasyonu %74, HBeAg serokonversiyonu %15 ve HBsAg kaybı %1 saptanmıştır. Arjantin kohort'unda; 69 hasta değerlendirilmiş, median 110 hafta izlenmiştir. Saptanamaz HBV DNA oranı %88, ALT normalleşmesi %98, HBeAg serokonversiyonu %44 ve HBsAg kaybı %10 bulunmuştur. King's College kohort'unda; 154 hasta değerlendirilmiş, median 28 ay takip edilmiştir. Saptanamaz HBV DNA oranı %76, HBeAg serokonversiyonu %8 ve HBsAg kaybı %1 saptanmıştır. İtalyan kohort'unda; 418 hasta değerlendirilmiş, median 42 ay takip edilmiştir. Saptanamaz HBV DNA oranı %99, ALT normalleşmesi %88, HBeAg serokonversiyonu %56 ve HBsAg kaybı %21 bulunmuştur. Hong Kong kohort'unda; 222 hasta, median 3 yıl izlenmiş olup, saptanamaz HBV DNA oranı %96, ALT normalizasyonu %90, HBeAg serokonversiyonu %53 ve HBsAg kaybı %0.5 bulunmuştur. Avrupa kohort'unda; Tenofovir monoterapisi verilmiş olup, 302 hasta median 28 ay izlenmiştir. HBeAg (+) hastalarda, saptanamaz HBV DNA oranı %81 iken, HBeAg (-) hastalarda %98 bulunmuştur. ALT normalleşmesi %87 bulunmuş ve 11 hastada HBeAg serokonversiyonu, 7 hastada HBsAg kaybı saptanmıştır. 48. hafta sonuçlarında; %2 hastada virolojik breakthrough, %2.5 hastada primer yanıtsızlık ve %15 hastada kısmi virolojik yanıt olduğu saptanmıştır (108).

Heathcote EJ ve ark. yapmış olduğu çalışmada 144. hafta sonunda tenofovir tedavisi verilen ve emtrisitabin eklenmemiş olan HBeAg (-) hasta grubunda HBV DNA < 400 kopya/ml) ulaşılma oranı %87 (206/238), HBeAg (+) hasta grubunda ise %72 (118/165) bulunmuştur. ALT normalizasyonu HBeAg (-) hasta grubunda %81, HBeAg (+) hasta grubunda ise %74 bulunmuştur. HBeAg kaybı %34 saptanmıştır. Direnç görülmemiştir. Tüm gruplarda, başlangıça göre kreatinin değerinde değişme, ortalama 0.02 mg/dl bulunmuştur. HBeAg (+) hasta grubunda %8 HBsAg kaybı görülmüştür (109).

Bizim çalışmamızda 1 yılın üzerindeki sonuçlara bakıldığında entekavir grubunda; 18, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylarda saptanamaz HBV DNA (HBV DNA<116

kopya/ml) oranları sırasıyla %77.6, %86, %93.3, %96.8, %100 ve %100 saptanırken ALT normalizasyon oranları (K<33 U/L, E<41 U/L) 18, 24, 36, 48 ve 60. aylarda sırasıyla; %91.4, %90.2, %91.1, %93.5, ve %94.1 saptandı. 18. ayda HBe Ag negatifleşmesi (n: 6/16) %37.5 saptandı. Toplam yan etki görülme oranı %18 saptanmıştır. Tenofovir grubunda ise; 18, 24, 36 ve 48. aylarda saptanamaz HBV DNA (HBV DNA<116 kopya/ml) oranları sırasıyla %89.2, %100, %100 ve %100 saptanırken ALT normalizasyon oranları (K<33 U/L, E<41 U/L) 18, 24, 36 ve 48. aylarda sırasıyla; %95.4, %93.8, %100 ve %100 saptandı. 18. ayda HBe Ag negatifleşmesi (n: 4/10) %40 saptandı. Toplam yan etki görülme oranı %21 saptanmıştır. İki grup arasında HBV DNA negatifleşmesi, ALT normalizasyonu, HBe Ag negatifleşmesi ve toplam yan etki görülme oranları açısından fark bulunmamıştır. Çalışmamızda entekavir ve tenofovir tedavisi alan grupları arasında takip süresi boyunca fosfor ve total kreatinin kinaz düzeyleri arasında fark yoktu. Ancak takip süresince tenofovir alan bir hastada geçici hipofosfatemi görüldü. Entekavir tedavisi alan bir hastada ciddi kas ağrısı sonrası yapılan değerlendirmede rabdomyoliz tanısı kondu. Ancak bunun kullanılan fenofibrat tedavisine bağlı olduğu görüldü. Fenofibrat tedavisi kesildikten sonra kreatinin kinaz düzeyi normale geldi. Literatürde tenofovir kullanımına bağlı rabdomyoliz görülebildiği bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda tenofovir tedavisine bağlı rabdomyoliz görülmedi. Kreatinin düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede 6, 12, 18, 36 ve 48. aylarda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ancak tenofovir grubunda izlen kreatinin artışı normal sınırlar içindeydi ve her iki grupta başlangıç kreatinin değerlerine kıyasla >0,5 mg/dl üzerinde artış izlenmedi. İlaç değişikliği açısından yapılan değerlendirmede entekavir grubundan 2 (%2,8) hastanın viral breakthrough nedeniyle tenofovir tedavisine geçildiği, tenofovir grubundan ise entekavir grubuna geçişin olmadığı görüldü. Tenofovir tedavisine geçilen hastaların ikisinde KHB'ye bağlı KC S tanılı hastalardı. Hastalardan birinde tedavinin 24. ayında HBV DNA düzeyinde 1 log artış olması (360 kopya/ml'den 2671 kopya/ml yükselmesi) diğerinde ise HBV DNA negatif olarak takip edilirken 18. ayda tekrar pozitifleşmesi (1257 kopya/ml) sonucu tedavi değişikliği yapılarak tenofovir tedavisine geçildi.

Literatürde entekavir ve tenofovir tedavisinin siroz hastalarında kullanımına baktığımızda; Köklü S ve ark. yaptığı çalışmada; tenofovir grubunda 72, entekavir

grubunda 77 ve lamivudin grubunda 74 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Saptanamaz HBV DNA (HBV DNA < 400 kopya/ml) oranları tenofovir grubunda %91.5, entekavir grubunda %92.5 ve lamivudin grubunda %77 saptanmıştır. Child skoru açısından yapılan değerlendirmede tenofovir grubu hastaların %8.5'inde, entekavir grubu hastaların %15.6'sında ve lamivudin grubu hastalarının ise %27.4'ünde artış saptanmıştır. Siroz komplikasyonları açısından (hepatik ensefalopati, varis kanaması, HSK ve mortalite) gruplar arasında fark saptanmamıştır (111).

Liaw YF ve ark. yaptığı randomize, açık etiketli ve çok merkezli bir çalışmada, child skoru ≥ 7 olan 191 dekompeze sirozlu hastada, entekavir 1 mg/gün ve adefovir 10 mg/gün tedavileri, etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. 48. haftada HBV DNA'nın < 300 kopya/ml olma oranı entekavir grubunda %57, adefovir grubunda %20, ALT normalizasyonu sırasıyla %63'e karşılık %46 bulunmuştur. HBe Ag serokonversiyonu entekavir grubunda %6 ve adefovir grubunda %10 bulunmuştur. 48. haftada Child skorlarında ≥ 2 puan düşme entekavir grubunda %35, adefovir grubunda %27, MELD skorunda entekavir grubunda ort: 2.6 puan ve adefovir grubunda ort: 1.7 puan düşme saptanmıştır (112).

Liaw YF ve ark. yaptığı randomize, çift kör ve çok merkezli bir çalışmaya, çalışma sırasında veya önceden dekompanzasyon hikayesi olan kronik hepatit B'li 112 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 168 hafta izlenmiştir. Hastalar tenofovir 300 mg/gün (n=45), emtrisitabin 200 mg/gün + tenofovir 300 mg/gün (n=45) ve entekavir 0.5 mg/gün veya 1 mg/gün (n=22) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların başlangıç Child skorları median: 7 (7-12), MELD skorları median: 10 (5-13) bulunmuştur. Hastaların başlangıça göre Child skorlarında ≥ 2 puan düşme tedavi gruplarında sırasıyla %25.9, %48 ve %41.7 iken, MELD skorunda başlangıç median değerine göre 2 puan düzelme olması tüm gruplarda gözlenmiştir. Tolerasyonda yetersizlik gruplar arasında sırasıyla; %6.7, %4.4, %9.1 (p=0,62). Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma (başlangıç kreatinin >0,5 mg/dl artış) gruplar arasında sırasıyla; %8.9, %2.2 ve %4.5 saptanmıştır (113).

Bizim çalışmamızda; entekavir grubundaki hastaların 26'sı (%37.1), tenofovir grubundaki hastaların ise 32'si (%49,2) KHB'ye bağlı siroz hastalarından oluşmaktaydı. Entekavir grubundaki 26 hastanın 20'si Child A (%76,9) ve 6'sı

Child B (%23,1) hastalardan oluşurken, tenofovir grubundaki 32 hastanın 27'si Child A (%84,4), 4'ü Child B (%12,5) ve 1'i Child C (%3,1) siroz hastasından oluşmaktaydı. Takip süresi sonunda entekavir grubunda izlenen 6 tane Child B tanılı hastanın Child A'ya gerilediği görüldü. Child A tanısıyla izlenen hastalarda da progresyon izlenmedi. Tenofovir grubunda Child B grubundan bir hasta Child A'ya geriledi. Child C olarak takip edilen hastada Child B'ye geriledi. Child A tanısıyla izlenen hastalarda ise progresyon izlenmedi. Entekavir grubundaki sirozlu hastaların başlangıç MELD skoru; ort: $6,65 \pm 3,04$, Child skoru; ort: 5.88 ± 1.07 saptandı. Tedavi süresi sonunda MELD skoru; ort: $6,04 \pm 3,14$ saptandı. Başlangıç MELD skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,14$). Tedavi sonunda child skoru; ort: $5,23 \pm 0,43$ saptandı. Başlangıç Child skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,003$). Tenofovir grubunda ise başlangıç MELD skoru; ort: $6,23 \pm 3,63$, Child skoru; ortalama: $5,66 \pm 1,31$ bulundu. Tedavi süresi sonunda MELD skoru; ort: $5,5 \pm 3,21$ saptandı. Başlangıç MELD skoru ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Tedavi sonrası Child skoru; ort: $5,41 \pm 1,07$ bulundu. Başlangıç Child skoru ile yapılan karşılaştırmada da anlamlı fark saptandı ($p=0,01$).

Entekavir ve tenfovir alan KC S grupları majör komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Entekavir grubunda 1 hasta varis kanaması, 1 hastada portal hipertansif gastropatiye bağlı kanama geçirdi. Tenofovir grubunda 1 hasta varis kanaması geçirdi. HSK açısından yapılan değerlendirmede entekavir grubunda 3 hastada, tenofovir grubunda ise 1 hastada HSK tanısı kondu. Hepatik ensefalopati tanısı 1 hastaya kondu. Hasta tenofovir tedavisi almaktaydı. Hastanın başlangıç Child evresi C idi.

Çalışmamızın retrospektif olması ve bu nedenle veri kayıplarının olması çalışmanın kısıtlayıcı faktörüken, poliklinik takip değerlerini yansıtması nedeniyle gerçek hayat verilerini içeriyordu. Diğer bir kısıtlayıcı neden ise tenofovirin kullanıma entekavire göre geç girmesi nedeniyle bu grupla ilgili uzun dönem kontrol verilerine sahip henüz yeterli sayıda hasta olmamasıydı.

6. SONUÇLAR

HBV DNA negatifleşmesi takip süresince (3, 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. aylar) entekavir ve tenofovir grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. ALT normalleşmesi 3, 6 ve 12. aylarda entekavir grubunda daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. 18 ve üzerindeki aylarda ALT normalizasyonu açısından yapılan değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. HBe Ag negatifleşmesi ve toplam yan etki oranları açısından yapılan değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Kreatinin düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede 6, 12, 18, 36 ve 48. aylarda tenofovir grubunda daha yüksek saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Ancak tenofovir grubunda olan kreatinin artışı normal sınırlar içindeydi. Siroz hasta grubunda başlangıçta hesaplanan MELD ve Child skorları ile takip süresi sonunda skorlarında hesaplanan MELD ve Child skorlarının karşılaştırılmasında Tenofovir grubunda hem MELD, hem de Child skorlarında istatistiksel anlamlı fark saptanırken, Entekavir grubunda ise Child skorunda istatistiksel anlamlı fark varken, MELD skorunda istatistiksel anlamlı fark yoktu.

7. ÖZET

KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE ENTEKAVİR VE TENOFÖVİR KULLANIMI SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hepatit B enfeksiyonu dünyada en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Dünyada hepatit B virüsüne (HBV) yaklaşık 2 milyar kişinin maruz kaldığı tahmin edilmekte ve bu kişilerin yaklaşık 400 milyonunun ise HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bunların %5'i kronik hastadır. Kronik hepatit B (KHB) hastalarının yaklaşık %25'inde siroza ve hepatosellüler karsinoma (HSK) ilerleme olmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık yılda 500.000-1.000.000 kişi hepatit B virüsüne bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

Günümüzde KHB tedavisinde, interferonlar ve nükleoz(t)id analogları kullanılmakta olup, nükleoz(t)id analogları içerisinde entekavir ve tenofovir; güçlü viral süpresif etkileri, yüksek genetik bariyerleri ve düşük direnç oranları olması nedeniyle en güçlü oral antivirallerdir. Çalışmada retrospektif olarak daha önce antiviral tedavi almamış (naive) KHB veya KHB'ye bağlı karaciğer sirozu tanıları ile izlenen, entekavir veya tenofovir tedavisi başlanmış olan hastalarda, bu tedavilerin virolojik, serolojik ve biyokimyasal etkilerini ve yine tenofovir ve entekavir tedavisine bağlı oluşan yan etkiler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya en az 6 ay KHB tedavisi için ETV veya TNF kullanmış olan, naive, ETV grubunda 70, TNF grubunda 65 hasta alındı. Hastaların başlangıç ve tedavinin 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ve 72. aylardaki HBV DNA, ALT, kreatinin, HBsAg, HBeAg, fosfor ve total kreatinin kinaz düzeyleri ve ilaca bağlı yan etkiler ile ilaç değişimleri değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında, yaş, cinsiyet, siroz, HbeAg (+), başlangıç HBV DNA ve ALT oranları, başlangıç HAI ve fibroz değerleri açısından fark saptanmazken, ortalama izlem süreleri arasında istatistikî fark saptanmıştır.

HBV DNA negatifleşmesi takip süresince entekavir ve tenofovir grupları arasında benzerdi. ALT normalleşmesi 3, 6 ve 12. aylarda entekavir grubunda

daha yüksek yüksekti. 18 ve üzerindeki aylarda ALT normalizasyonu iki grup arasında benzerdi. HBeAg negatifleşmesi ve toplam yan etki oranları açısından fark yoktu. Kreatinin düzeyleri 6, 12, 18, 36 ve 48. aylarda tenofovir grubunda daha yüksek saptandı ancak tenofovir grubunda olan kreatinin artışı normal sınırlar içindeydi. Siroz hasta grubunda başlangıçta hesaplanan MELD ve Child skorları ile takip süresi sonunda hesaplanan MELD ve Child skorlarının karşılaştırılmasında Tenofovir grubunda hem MELD, hem de Child skorlarında fark saptanırken, Entekavir grubunda ise Child skorunda fark varken MELD skorunda fark yoktu.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, entekavir, tenofovir.

8. ABSTRACT

EVULATION OF THE EFFICACY OF ENTECAVIR AND TENOFOVIR IN CHRONIC HEPATITIS B TREATMENT: RETROSPECTIVE STUDY

Hepatitis B infection is among the most common chronic infections all around the world. It's suggested that 2 billion people worldwide are exposed to hepatitis B virus (HBV) and 400 milyon are infected with HBV. According to data from World Health Organisation, 5% of these people have chronic disease. Nearly 25% of chronic hepatitis B (CHB) patients evolve to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). About 500.000-1.000.000 people per year worldwide pass away due to complications of hepatitis B virus.

Recently interferons and nucleos(t)ide analogs are being used for the treatment of CHB and among nucleos(t)ide analogs, entecavir (ETV) and tenofovir (TNF) are the strongest oral antiviral agents due to their strong viral suppressive effects, high genetic barriers and low resistance rates. With this study, patients with CHB who haven't taken any antiviral agents before (naive) or patients who have been followed up for liver cirrhosis due to CHB, started on entecavir or tenofovir were evaluated for virological, serological and biochemical effects of these agents and side effect of tenofovir ana entecavir were compared retrospectively.

Total of 70 patients were enrolled to ETV group anf 65 were enrolled to TNF group who had taken at least 6 months of ETV or TNF for the treatment of CHB or who had been naive. HBV DNA, ALT, creatinine, HBs Ag, HBe Ag, phosforus and total creatinine kinase levels, side effects of agents and agent switches were evaluated at baseline and at months 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ve 72. there was no difference between groups in terms of age, sex, cirrhosis, HbeAg (+) status, baseline HBV DNA and ALT levels, baseline HAI and fibrosis values, where there was a statistically significant difference at mean followup period.

Time to negative HBV DNA values were similar at entecavir and tenofovir groups during followup. ALT normalization was higher at entecavir group at months 3, 6 and 12. ALT normalization was similar between groups at months 18 and over. Time to negative HBe Ag and total side effect rates were similar.

Creatinine levels were higher at months 6, 12, 18, 36 and 48 but creatinine increase at tenofovir group was within normal ranges. When MELD and Child scores calculated at baseline for the group of patients with cirrhosis were compared to those at the end of the followup, there were differences at both MELD and Child scores at tenofovir group, where there was a difference at Child score and no difference at MELD score at entecavir group.

Key words: Chronic hepatitis b, entecavir, tenofovir.

9. KAYNAKLAR

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
2. Gish RG, Locarnini S. Genotyping and genomic sequencing in clinical practice. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 761-95.
3. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
4. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 50-8.
5. Çakaloğlu Y, Kaymakoglu S, Ökten A, Beşışık F, Badur S, Yalçın S. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1992; 15: 265-6.
6. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology* 2010; 52(1): 697A.
7. Gish RG. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76(3): 14-9.
8. Kim W, Benson JT, Hindman A. Decline in need for liver transplantation for end stage liver disease secondary to hepatitis B in the US. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2007; Abs:12.
9. Liu AN, Zhang LZ, Cheng J. Comparison of the efficacy of entecavir and lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Afr J Biotechnol* 2011; 10(41): 8131-6.
10. Marcellin P, Heathcote E.J, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2008; 359: 2442-55.
11. Güzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AG, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(114): 477-80.
12. Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y, Soylu A, Akın MS. Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(3): 247-52.
13. McQuillan GM, Coleman PJ, Kruszon-Moran D, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States:

- the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *Am J Pub Health* 1999; 89(1): 1418.
14. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-16): 1-33.
 15. Gish RG, Locarnini S. Chronic hepatitis B Viral Infection, in Yamada T(ed): *Textbook of Gastroenterology*, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK 2009.
 16. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2(8359): 1099-102.
 17. Ferrari C, Misale G, Boni C, Urbani S. EASL International Consensus Conference on hepatitis B: Immunopathogenesis of Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003; 39: 1-7.
 18. Lucey DR, Cleriol M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532-64.
 19. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol* 1995; 13: 29-60.
 20. Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000; 174: 21-34.
 21. Thio CL, Thomas DL, Carrington M. Chronic viral hepatitis and human genome. *Hepatology* 2000; 31: 819-27.
 22. Kim YJ, Yoon JH, Kim CY, Kim LH, Park BL, Shin HD, et al. IGF2 polymorphisms are associated with hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Commun* 2006; 346: 38-44.
 23. Zang PA, Wu JM, Li Y. Relationship between genetic polymorphisms of interferon-gamma gene intron 1 +874 site and susceptibility of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2006; 27(1): 41-3.
 24. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64(1): 51-68.
 25. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106(2): 199-209.
 26. Hollinger FB and Dienstag JL. Hepatitis B and D virus, *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington DC, ASM Press 1999: 1035-44.

27. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral Dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4398.
28. Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24(1): 3-10.
29. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li YL, et al. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. *BMC Infect Dis* 2008; 22: 123-32.
30. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
31. Akarca U. S. Hepatit B virusu mutasyonları. *Viral Hepatit Slayt Seti* 2008.
32. Özdemir FT, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, et al. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk. J. Gastroenterol* 2005; 16: 183-7.
33. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH, Demir A, Aladag M, Yildirim B, et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. *Infection* 2004; 32: 24-9.
34. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
35. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek D, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. *Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri* 2007.
36. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21: 669-67.
37. Buti M, Rodriguez-Fariis F, Ardi R, Esteban R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and hepatitis B virus genotypes. *J Clin Virol* 2005; 34(1): 79-82.
38. Evren F, Tahan V, Türe F, Avşar E, Mert A, Tözün N, et al. Do spontaneous YMDD motif mutations develop without lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: A774(215).
39. Pyrsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 71-8.
40. Baptista A, Bianchi L, De Groote J, Desmet VJ, Ishak KG, Korb G, et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. *Histopathology* 1988; 12(6): 569-79.
41. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 40-55.
42. Ferrell LD, Greenberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 681-6.

43. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, Popper H. Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol* 1973; 96(5): 327-30.
44. Hodinka RL. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press 1999; 193-204.
45. Kurt H, Tekeli E, Balık D. Hepatit B virus enfeksiyonu. *Viral Hepatit* 2003. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 129-34.
46. Korkutan D. Kronik hepatit B'li çocuklarda interlekin-1 beta, tumor nekrozis faktör alfa, interferon-gama ve lenfosit subgruplarının tayini. *Uzmanlık Tezi*. Çukurova Üniversitesi, Adana 2006.
47. Balcıoğlu D, Özdemir S, Tabak F, Balık D, Tekeli E. Kronik hepatitli hastalarda noropsikiyatrik bulgular. *Viral Hepatit* 2005. Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 76-82.
48. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic Hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-12.
49. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 27-31.
50. Pyrsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 71-8.
51. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-4.
52. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-92.
53. Chen M, Sallberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari FV, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016-27.
54. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8: 374-7.

55. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N, Barbara JA, Corden SA, Gilson RJ, et al. Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2002; 68: 505- 12.
56. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological event preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 84: 216-9.
57. Lok AS, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9: 110-5.
58. LiawYF, Tsai SL. Patogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 143-54.
59. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, et al. Large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52: 416-9.
60. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *International Journal of Medical Sciences* 2005; 2: 36-40.
61. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
62. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263-70.
63. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-7.
64. Funk SK, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 54-64.
65. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-83.
66. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(6-7): 436-50.
67. Colle I, Adler M, Brenard R, Henrion J, Langlet P, Michielsen P, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(4): 389-420.

68. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-39.
69. İlt r T. Klinik gastroenteroloji ve atlas cilt 1, İzmir G ven Kitabevi, 2011; 946-72, 1055-8.
70. Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2009; 104-16.
71. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-42.
72. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
73. Villet S, Pichoud C, Ollivet A, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Sequential antiviral therapy leads to the emergence of multiple drug resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 42: 581-91.
74. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-7.
75. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudin as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Eng J Med* 1999; 34: 1256-63.
76. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/hepatitis B virus DNA positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.
77. Lai C, Chien R, Leung N, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl Med* 1998; 339(2): 61-8.
78. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32(2): 300-6.
79. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1): 847-51.
80. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1521-31.

81. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31(1): 207-10.
82. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States- Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33(2): 424-32.
83. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670-7.
84. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132: 1574-85.
85. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
86. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-14.
87. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44(2): 283-90.
88. Marcellin P, Chang T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 808-16.
89. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.
90. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107(4): 449-55.
91. Dimou E, Papadimitropoulos V, Hadziyannis JS. The role of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 1077-86.
92. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 184-203.

93. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831-38.
94. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1001-10.
95. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 34(10): 1011-20.
96. Tenny DJ, Pokornowsky KA, Rose RE. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance [abstract]. *Hepatol Int* 2008; 2: A88-9.
97. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-95.
98. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2576-88.
99. Van Bömmel E, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology* 2002; 36(2): 507-8.
100. Bömmel F, Berg T. Role of tenofovir in the treatment of chronic HBV infection. *Future Virol* 2003; 3: 207-20.
101. Van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44: 318-25.
102. Ratziu V, Thibault V, Benhamou Y, Poynard T. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol* 2006; 11: 5:1.
103. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE. 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007; 12: 355-62.
104. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1331-3.

105. Meral CE. Kronik hepatit B tedavisinde entekavir ve tenofovir kullanımının uzun dönem sonuçlarının retrosektif olarak karşılaştırılması, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir 2012.
106. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1218-29.
107. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R. Entecavir monotherapy in 418 nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *AASLD 2011, Poster* (1).
108. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral Hepatitis* 2012; 19: 377-86.
109. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 132-43.
110. Andres DR, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3(2): 107-19.
111. Köklü SI, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AŞ, Koçkar MC, et al. Long term efficacy and safety of lamivudine, entecavir and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 88-94.
112. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patient with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100.
113. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.