



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TENOFOVİR ALAFENAMİD TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ KLİNİK TAKİP SONUÇLARI**

Arş. Gör. Dr. FATMA YAŞAR ERGÜL

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

RİZE-2023



T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TENOFOVİR ALAFENAMİD TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ KLİNİK TAKİP SONUÇLARI

Arş. Gör. Dr. FATMA YAŞAR ERGÜL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İLKNUR ESEN YILDIZ

RİZE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her türlü sorunumuza şefkatle yaklaşarak yol gösteren değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız, sayın Prof. Dr. Ayşe ERTÜRK'e;

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez çalışma sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen, her türlü soruma hoşgörü ile yaklaşan, tez danışmanım, değerli hocam sayın Doç. Dr. İlknur Esen YILDIZ'a;

Tıp doktoru olarak yetişmemizde büyük emekleri olan, mesleki bilgileri yanında bize hasta ve durum yönetmeyi de öğreten, yorulmadan ve sıkılmadan tecrübelerini bize aktarmaya devam eden sevgili hocam Doç. Dr. Uğur KOSTAKOĞLU'na;

Kliniğimize geldiği günden beri yolumuza ışık tutan, azmi ile bize örnek olan, bizi cesaretlendiren, istatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında ve çalışmamı tamamlamamda emeği yadsınamaz olan Dr. Öğretim Üyesi Tuba İLGAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden sıkça yararlandığım klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Sudem MAHMUTOĞLU ÇOLAK'a, Uzm. Dr. Aybegüm ÖZŞAHİN'e;

Sevgi ve dayanışma içinde bütün zorlukları birlikte aştığım, uzmanlık eğitimim boyunca omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma; ekip olarak çalışmaktan zevk aldığım kliniğimizin hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm çalışanlarına;

Bugüne kadar tüm başarılarımın asıl sahibi sevgili annem Gülizar YAŞAR, babam Mustafa YAŞAR ve tüm aileme; tanıştığımız günden beri tüm sevinçlerimin ve sıkıntılarımin ortağı, hayatımın her alanında olduğu gibi çalışmamın tamamlanmasında da benden desteğini esirgemeyen biricik eşim Muhammet ERGÜL'e; bana dünyanın en güzel sevgisini tattıran, minik çiçeğim, gün ışığım canım kızım Elif Nihal ERGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. Fatma YAŞAR ERGÜL

ÖZET

Tenofovir Alafenamid Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Hastalarının Klinik Takip Sonuçları

Fatma YAŞAR ERGÜL

Hepatit B virüsü enfeksiyonu yapmış olduğu morbidite ve mortalite ile ciddiyetini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl bir milyondan fazla bireyin hayatını etkileyen kronik hepatit B (KHB) tedavisinde yeni gelişmeler olsa da kalıcı küre henüz ulaşılmamıştır. Günümüzde kabul edilen tedavi rejimlerinden olan tenofovir alafenamid (TAF) potent ve direnç dayanıklı bir antiviral olarak bilinmektedir. TAF bir tenofovir ön ilacıdır. TAF farmokokinetik mekanizması sayesinde yüksek intrahepatik aktif ilaç konsantrasyonuna ulaşarak tenofovirin sistemik yan etkilerini azaltmaktadır. TAF'ın etkilerinin gerçek yaşam verilerini değerlendirebilmek amacıyla planlanmış bu retrospektif çalışmanın sonuçları ile hastaların takiplerinin stratejisinin belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde, 2018-2021 yılları arasında takip edilen, TAF tedavisi alan kronik hepatit B tanılı hastalar tarandı. Çalışma kriterlerine uygun 75 hastanın retrospektif olarak TAF başlangıcında ve 12. Ayındaki tam kan sayımı, HBV DNA seviyeleri, serolojik belirteçleri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, eGFR (CKD-EPI), serum fosfor, spot idrarda protein/kreatinin değerleri, DEXA ölçüm sonuçları kaydedildi. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 56'sı TDF deneyimli, 13'ü naif, 5'i entekavir deneyimli olduğu, 1'i diğer tedavilerden TAF'a geçildiği görüldü. TDF deneyimli ve naif grupta TAF başlangıcı ile 12. Ayı arasında, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin eGFR, serum fosfor, serum lipid düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). TDF deneyimli grupta spot idrarda protein/kreatin oranında ise anlamlı gerileme olurken ($p=0,022$) naif grupta bu oranda anlamlı değişiklik olmadı ($p=0,477$). Ayrıca TDF deneyimli grupta DEXA ölçümü T skorları geriledi (omurga T için $p=0,008$; kalça T için $p<0,001$), naif grupta T skorunda anlamlı değişiklik olmadı ($p>0,05$).

TAF, HBV tedavisinde kullanılan güvenli oral antiviral ilaçlardan biridir. Hastanemizde takip edilen hastaların gerçek yaşam verilerini gözden geçirme amacı ile sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu retrospektif çalışmanın sonuçları TAF'ın güvenli bir ajan olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte KHB tedavisi uzun süreli bir tedavidir. Bu nedenle hastalar ilaç etkinlik ve yan etki açısından periyodik olarak takip edilmeli ve gerektiğinde tedavi güncellenmesi açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit B, tenofovir alafenamid, yan etki



ABSTRACT

Clinical Follow-up Result of Chronic Hepatitis B Patients Receiving Tenofovir Alafenamide Treatment

Fatma YAŞAR ERGÜL

Hepatitis B virus infection is a public health problem that maintains its seriousness with its morbidity and mortality. Although there are new developments in the treatment of chronic hepatitis B (CHB), which affects the lives of more than one million individuals every year, the permanent cure has not yet been reached. Tenofovir alafenamide (TAF), one of the currently accepted treatment regimens, is known as a potent and resistant antiviral. TAF is a tenofovir prodrug. Thanks to its pharmacokinetic mechanism, TAF reaches a high intrahepatic active drug concentration and reduces the systemic side effects of tenofovir. With the results of this retrospective study, which was planned to evaluate the real-life data of the effects of TAF, we aimed to contribute to the determination of the strategy for the follow-up of the patients.

Patients with a diagnosis of chronic hepatitis B who were followed up in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital between 2018 and 2021 and were treated with TAF were screened. Complete blood count at the beginning and 12th month of TAF, HBV DNA levels, serological markers, liver function tests, urea, creatinine, eGFR (CKD-EPI), serum phosphorus, spot urine protein/creatinine values, DEXA measurement results were recorded. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Of the 75 patients included in the study, 56 were TDF experienced, 13 were naive, 5 were entecavir experienced, and 1 was switched from other treatments to TAF. There was no significant difference between the onset of TAF and the 12th month in TDF experienced and naive groups in terms of liver function tests, urea, creatinine eGFR, serum phosphorus, and serum lipid levels ($p>0.05$). While there was a significant decrease in the protein/creatinine ratio in the spot urine in the TDF-experienced group ($p=0.022$), there was no significant change in this ratio in the naive group ($p=0.477$). In addition, DEXA measurement T scores decreased in the TDF-experienced group ($p=0.008$ for spine T; $p<0.001$ for hip T), while there was no significant change in the T-score in the naive group ($p>0.05$).

TAF is one of the safe oral antiviral drugs used in the treatment of HBV. The results of this retrospective study, which we conducted with a limited number of patients with the aim of reviewing the real-life data of the patients followed in our hospital, support that TAF is a safe agent. However, CHB treatment is a long-term therapy. For this reason, patients should be followed up periodically in terms of drug efficacy and side effects, and should be evaluated for updating the treatment when necessary.

Keywords: Chronic hepatitis B, tenofovir alafenamide, side effect



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viroloji:	3
2.1.1 Hepatit B Virüsünün Yapısı	3
2.1.2 Hepatit B Virüsünün Genomun yapısı	4
2.1.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu ve Yaşam Döngüsü	5
2.2. Epidemiyoloji:.....	6
2.3. Patogenez:	8
2.5. Hepatit B Virüsünün Doğal Seyir ve Evreleri	12
2.6.1. Biyokimyasal göstergeler:	14
2.6.2. Serolojik Göstergeler:	15
2.6.3. Moleküler testler.....	17
2.6.4. Radyolojik Değerlendirme.....	18
2.6.5. Histopatolojik Değerlendirme	19
2.6.6. Noninvaziv Testler	20
2.7. Tedavi	21
2.7.1. Tedavi Amaçları	21
2.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Bulunanlarda İlk Değerlendirme	21
2.7.3. Siroz için Prognostik Faktörler	22
2.7.4. Tedavi Endikasyonları	22
2.7.5. Tedavi Yanıt Tanımları	24
2.7.6. Tedavi Seçenekleri.....	25
2.7.7. Tedavi Sonlanım Noktaları.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Araştırma Yeri ve Tipi.....	30
3.2. Çalışma Grubu.....	30

3.3. Verilerin Elde Edilmesi.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4.BULGULAR	33
4.1. Hastaların Demografik Verileri	33
4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	34
4.3 Hastaların Kategorik Verilerinin Analizi.....	40
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR.....	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Matür HBV virionu (Dane partikülü)	4
Şekil 2. Hepatit B virüsü (HBV) genomik yapısı.....	5
Şekil 3. HBV'nin yaşam döngüsü	6
Şekil 4. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı ve dünya çapında kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı.....	7
Şekil 5. HBV moleküler biyolojisi ve patogenezi.....	9
Şekil 6. HBV enfeksiyonun doğal seyri	11



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunda görülen karaciğer dışı sendromlar	12
Tablo 2. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Fazları	14
Tablo 3. HBV enfeksiyonunda serolojik tanı	16
Tablo 4. Modifiye Knodell skorlama sistemi.	19
Tablo 5. Güncel kılavuzlara göre kronik HBV takip önerileri	23
Tablo 6. Kılavuzlara göre KHB'de antiviral tedavi kesme önerileri.....	28
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 8. TAF tedavisinin 0. ve 12. ayındaki laboratuvar verileri.....	35
Tablo 9. Hastaların TAF tedavisinin 0. ve 12. ayındaki DEXA skorları.....	37
Tablo 10. Hastaların TAF tedavisinin başlangıcındaki ve 12. aydaki değerlerinin TDF deneyimli ve naif gruplara göre dağılımları	38
Tablo 11. TAF tedavisinin başlangıcında ve 12. ayda saptanan DEXA skorlarının TDF deneyimli ve naif gruplara göre dağılımı	40
Tablo 12. Tüm hastaların tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre).....	40
Tablo 13. Tüm hastaların tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre).....	41
Tablo 14. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre).....	41
Tablo 15. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre).....	42
Tablo 16. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre).....	42
Tablo 17. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre).....	43
Tablo 18. Tüm hastaların TAF tedavisinin başında ve 12.ayındaki spot idrarda protein/kreatinin oranına göre proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri	43
Tablo 19. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda spot idrarda proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri	44
Tablo 20. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda spot idrarda proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	44

Tablo 21. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	44
Tablo 22. TDF deneyimli grupta tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	45
Tablo 23. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	45
Tablo 24. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	46
Tablo 25. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	46
Tablo 26. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri	47
Tablo 27. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda HDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	47
Tablo 28. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda TG yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	47
Tablo 29. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda TG yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	48
Tablo 30. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda trigliserit yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	48
Tablo 31. Tüm hastaların tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve grade 1 /grade 2/grade 3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri	49
Tablo 32. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve grade 1/grade 2/grade 3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri	49
Tablo 33. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve g1 /g2/g3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	50
Tablo 34. Tüm hastalarda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide parankimi homojen/ince granüler olan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	50
Tablo 35. Tüm hastalarda tedavi başında ve 12.ayında hepatobiliyer ultrasonografide hepatosplenomegali saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	51

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

ADV: Adefovir disoproksil

AFP: Alfa Feto protein

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfotaz

Anti-HBc: Hepatit B cor antijenine karşı gelişen antikor

Anti-HBe: Hepatit B 'e' antijenine karşı gelişen antikor

Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

ARFI: Acoustic radiation force impulse

AST: Aspartat aminotransferaz

Au Ag: Avustralya antijeni

BT: Bilgisayarlı tomografi

ccc-DNA: Covalently circular closed (Kovalan bağlarla kapanmış halkasal) DNA

DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: European Association for the Study of the Liver

ELISA: Enzyme –Linked Immunosorbent Assay

ETV: Entekavir

GFR: Glomerular Filtration Rate

GGT: Gama glutamil transferaz

HAI: Histolojik aktivite indeksi

HAV: Hepatit A Virüsü

HBcAg: Hepatit B Kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B “e” Antijeni

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBx: Hepatit B x proteini

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HDV: Hepatit D Virüsü

HEV: Hepatit E Virüsü

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virusu

HS: Hepatosteatoz

HSM: Hepatosplenomegali

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IgG: İmmünglobulin G

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

IU: International Unit

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

kD: Kilodalton

KHB: Kronik Hepatit B

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

LAM: Lamivudin

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

mg: Miligram

MHC: Major histocompatibility complex (Majör doku uyuşum kompleksi)

mL: Mililitre

MR: Magnetik rezonans

mRNA: Mesajcı RNA

NA: Nükleozid/Nükleotid Analogları

nm: Nanometre

NPC: Nükleer por kompleks

NTCP: Sodyum taurokolat kotransport polipeptid

NÜS: Normal üst sınır

ORFs: Open reading frames (Açık okuma çerçevesi)

PCR: Polymerase Chain Reaction

Peg-IFN: Pegile İnterferon

pgRNA: Pregenomik RNA

qHBsAg: Kantitatif HBsAg

rcDNA: Gevşek sirküler DNA

TAF: Tenofovir alafenamid

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TE: Transient elastografi (fibroscan)

TG: Trigliserit

TNF: Tümör nekrozis faktör

Total-K: Total kolesterol

USG: Ultrasonografi

VHSD: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonu, dünya genelinde önemli bir morbidite, mortalite nedeni ve sağlık yükü olarak görülmeye devam etmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 250 milyon kişi HBV ile enfekte olmakta, her yıl bir milyonun üzerinde birey HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (1).

HBV enfeksiyonu ülkemizde de kronik hepatitlerin en sık nedeni olup karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Ülkemizde 18 yaşın üzerindeki her üç kişiden birinin HBV ile karşılaştığı tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonunun, siroz olgularının %30-40'ından, karaciğer kanserinin %40-50'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu olgularının yaklaşık yarısından fazlasını viral hepatitler oluşturmaktadır (2).

Yapılan çalışmalar viral yükün; siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riski ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (3). HBV'yi eradike edecek bir tedavi henüz bulunamamıştır. Kronik Hepatit B (KHB) tedavisi HBV replikasyonunun sürekli baskılanmasını sağlayarak hastalığın ilerlemesini ve ölümü önlemeyi amaçlamaktadır (1, 4). Bu nedenle KHB'li hastaların uzun süreli ve etkili tedavi alması gerekmektedir. Uzun dönem tedavi ise ilaca bağlı yan etki ve etkinlik açısından takip gerektirmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde birçok antiviral ajan kullanılmakla birlikte temel olarak iki çeşit ilaç kullanılmaktadır. Bunlar interferon ve nükleo(z)id analoglarıdır. İnterferonların yan etki ve komplikasyon riski nedeni ile kullanımı oldukça azalmıştır. Günümüzde kabul edilen tedavi rejimleri ise nükleozid analoglarıdır. Bu gruptan da en sık; potent ve dirence dayanıklı ajanlar olan tenofovirdisoproksilfumarat (TDF), tenofoviralafenamid (TAF) ve entekavir monoterapileri seçilmektedir. Her üç ilaç da HBV DNA replikasyonunu baskılayarak karaciğerde siroz ve kanser gelişimini engellemektedir. Bu ilaçların genel etkinlikleri birbirine benzer olmakla birlikte farklı avantajları mevcuttur. Sık kullanılan ilaçlardan olan entekavir tedavisi alanlarda direnç düşük oranda bildirilirken, TDF alan hastalarda antiviral direnç belirtisi şimdiye dek gösterilememiştir. TDF yan etki gelişimi değerlendirildiğinde ise proksimal tübülöpati, hipofosfatemi, asidoz, kemik mineralizasyonunda azalma gibi yan etkiler gelişebileceği tespit edilmiştir. Entekavir ve TAF rejimlerinde ise bu yan etkilerin çok daha az olduğu bildirilmiştir (5, 6)

TAF, TDF ye kıyasla daha düşük sistemik tenofovir maruziyetine sahip tenofovir ön ilacı olup yüksek intrahepatik aktif ilaç konsantrasyonuna ulaşabilmektedir. Düşük sistemik doz maruziyeti sonucu böbrek tübüler sistem harabiyeti ve kemik mineral yoğunluğunun azalması gibi sistemik yan etkilerinin daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7-10)

Biz bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen; diğer oral antiviral ajanlardan birini almakta iken TAF tedavisine geçilen veya daha önce tedavi almayıp TAF tedavisi başlanan hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilerek ; moleküler, serolojik, biyokimyasal, radyolojik testlerdeki değişikliklerinin saptanması, TAF tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Dünyada yaklaşık 250 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve bu hastaların tedavisiz kalmaları durumunda dörtte birinde; siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonlara bağlı mortalite gelişeceği tahmin edilmektedir (1, 11, 12). Hepatit B ye karşı etkin aşılar bulunmasına rağmen henüz yeterli aşılama oranına erişilememiştir. Düşük sosyoekonomik düzey, yanlış bilgilendirme, toplumların aşilar hakkında gerçek dışı olumsuz düşünceleri aşılama için hedefe ulaşamamasının nedenleri arasında sayılabilir. Bu da HBV enfeksiyonun halen yaygın bir toplum sağlığı sorunu olarak kalmasının önemli nedenlerinden biridir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), viral hepatitlerin eliminasyonuna 2030 yılına kadar ulaşmayı amaçlamaktadır (13). Aşılama çalışmaları HBV bulaşma hızını azaltmasına rağmen, KHB gelişmiş hastalarda siroz ve HCC gibi ölümcül komplikasyonlar gelişmemesi için kalıcı yeni tedaviler denenmektedir. Tedavinin ana hedefi vücuttan HBV'nin tamamen atılmasıdır ancak güncel tedavi seçenekleri ile hepatosit içindeki cccDNA temizlenemediğinden bu hedefe ulaşamamıştır. Bununla birlikte mevcut tedaviler ile HBV'ye bağlı komplikasyon riski düşürülmüştür. Faz çalışmaları devam eden henüz ruhsatlandırılmamış yeni tedavi seçenekleri viral replikasyon ve yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarına etki etmektedir. Tedavi stratejilerini idrak edebilmek için viral yaşam döngüsünü bilmek önemlidir (14).

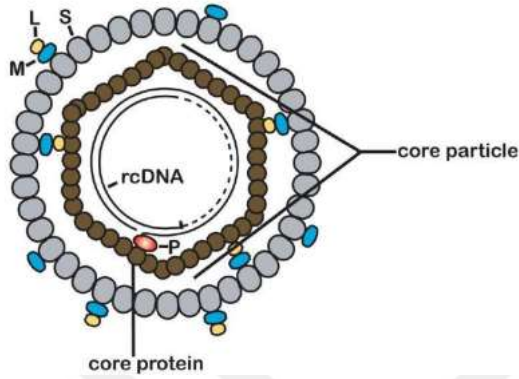
2.1. Viroloji:

2.1.1 Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, Hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir ve Orthohepadnavirus generu içinde sınıflandırılır. Zarflı DNA virüslerinden olan HBV'nin seçici- kısıtlı bir doku tropizmi vardır (15). Konak genomuna entegre olabilen HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder. Hepatositlerde replikasyon yaparak karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve klinik olarak hepatit tablosuna sebep olur (16).

Elektron mikroskopisinde 3 çeşit viral partikül yapısı gösterilmiştir. Bu yapılardan ikisi 20 nm çapında sferik yapı ve 22 nm genişliğinde filamentlerden meydana gelmektedir. Sferler ve filamentler hepatit B surface antijeninden (HBsAg) meydana gelmektedir. Bu yapı patojene ait nükleik asit barındırmadığından infeksiyöz özelliği yoktur. İnfeksiyöz özelliğe

sahip olan küresel yapıdaki Dane partikülüdür. Dane partikülü viral genom, nükleokapsit, HBV core antijen ve bunu çevreleyen lipid zardan oluşmaktadır (17). Dane partikülü içindeki viral polimeraz retrovirüslere benzer reverse-transkriptaz aktivitesine sahiptir (18).



Şekil 1. Matür HBV virionu (Dane partikülü) (19)

2.1.2 Hepatit B Virüsünün Genomun yapısı

HBV DNA genomu 3200 baz çifti uzunluğundadır. Pozitif ve negatif polariteli iki iplikçiği farklı uzunlukta olması nedeniyle kısmen çift sarmallıdır. Viral polimeraz 5' ucunda kovalent bağlıdır ve negatif iplikçik üzerindedir. Pozitif polariteli iplikçik negatif olandan daha kısadır. Genetik bilginin tamamı negatif (komplet) iplikçik üzerindedir. Viral genom üst üste çakışan ve 4 farklı proteini kodlayan açık okuma bölgelerini (ORF: open reading frames) içeren nükleik asit dizisine sahiptir. Bunlar; S, C, P ve X gen bölgeleridir. Aynı nükleotid dizisi birden fazla mRNA sentezi için kullanıldığından birbiri ile ilişkili birden fazla protein sentezlenebilmektedir (16, 20). Bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

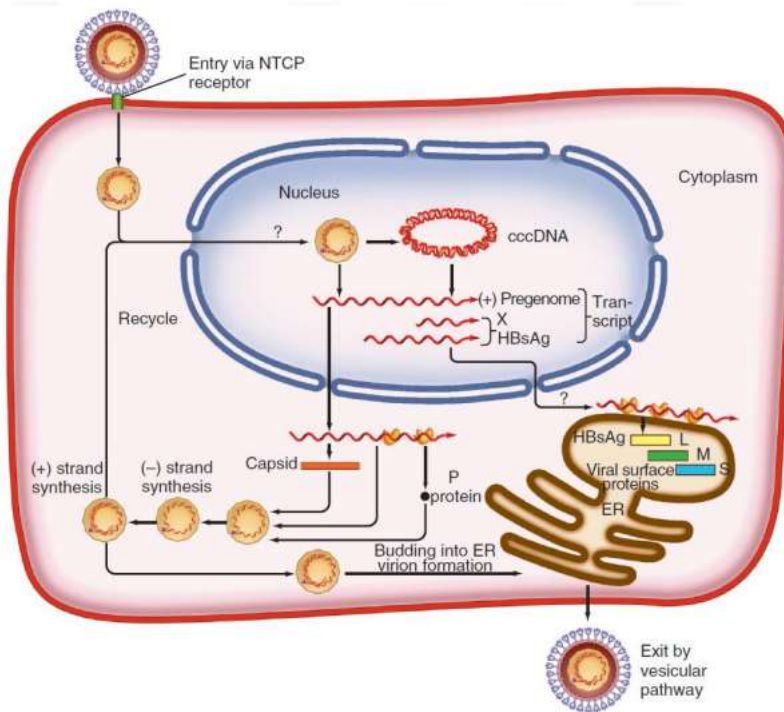
S geni: S geni virüsün yüzeyel antijeni HBsAg'yi (Hepatit B yüzey antijeni) kodlamaktadır. HBsAg antijenin; büyük (L), orta (M), ve küçük (S) olmak üzere üç farklı büyüklükte formu bulunmaktadır.

C geni: Kor geni olarak da adlandırılan bu gen; Hepatit B Kor Antijeni (HBcAg) ve Hepatit B "e" Antijenini (HBeAg) kodlar. HBcAg sentezinde translasyonun kor bölgesinden; HBeAg sentezinde translasyon prekor bölgesinden başlar.

P geni: Nükleo(z)it analogların hedefi olan viral polimerazı kodlamaktadır.

X geni: Karsinom gelişiminde rolü olduğu düşünülen X proteini kodlamaktadır. X proteininin DNA tamiri, transkripsiyon, sinyal iletimi gibi görevleri vardır (16, 21).

Viral genomun konak genomuna integrasyonu nadiren görülür ve virüsün replikasyonu için gerekli olmamasına rağmen hepatosit transformasyonunda önemli mekanizmalardan birisidir. HBV genomunun konak kromozomuna integrasyonu onkolojik olay olarak düşünülmektedir, Kronik enfeksiyonun erken dönemlerinde bile saptanabilmektedir. İleri evre karaciğer fibrozu oluştuktan sonra HCC gelişimi kaçınılmazdır. Bu nedenle ileri düzey fibroz veya masif viral genom integrasyonu gerçekleşmeden önce erken dönemde NA tedavilerinin başlanması HCC gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir (1, 23, 24).



Şekil 3. HBV'nin yaşam döngüsü (22)

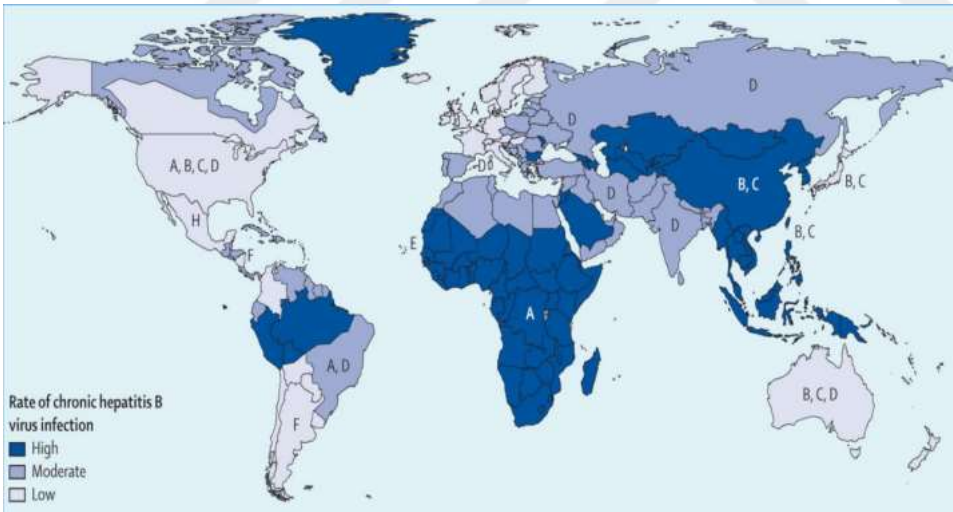
2.2. Epidemiyoloji:

Kronik HBV enfeksiyonun ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiği günümüzde epidemiyolojik verilerin analizi, muhtemel bulaş yollarının bilinmesi ve buna yönelik önlemleri alınması prevalansı düşürmek için çok önemli bir adımdır.

KHB'de epidemiyolojik veriler HBsAg keşfi ile başlamış olmakla beraber aslında gerçek epidemiyolojik veriler için HBsAg, anti-HBs, anti-HBc Ig G serolojisinin bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

HBsAg antijeni pozitifliğine göre Dünya ülkeleri üç farklı epidemiyolojik bölgeye ayrılır (12):

1. Yüksek endemik ülkeler: Sahra altı Afrika ülkeleri, Güney Amerika, Doğu Asya'da yer alan birçok ülke popülasyonda HBsAg %8'in üstünde pozitifdir. Dünya nüfusunun %45'i bu grupta bulunur. Enfeksiyon genellikle kronikleşme sıklığının yüksek olduğu perinatal dönemde bulaşmaktadır.
2. Orta endemik ülkeler: Ülkemizin de içinde yer aldığı Akdeniz'e kıyısı olan ülkeler, Kuzey Afrika ve Doğu Avrupa ülke popülasyonunda HBsAg %2-7 arasında pozitifdir. Bu ülkeler orta endemik ülkelerdir. Bir sistematik derlemede 1999-2009 yılları arasındaki çalışmalara göre, Türkiye için prevalans %4.57 olarak bildirilmiştir (25). Hem perinatal hem de erişkin dönemde enfeksiyon bulaşı görüldüğünden akut hepatit tablosu sık görülür.
3. Düşük endemik ülkeler: ABD, Kanada ve Batı Afrika ülke popülasyonunda HBsAg pozitifliği %2'nin altında saptanmıştır (16).



Şekil 4. HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı ve dünya çapında kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı (26)

APASL'e göre evrensel aşılama programı başladığından itibaren bu endemik bölgeler değişmeye başlamıştır. Tüm yenidoğanların aşılanma programına alındığı ayrıca HBV ile enfekte gebelerin tespit edilerek buna yönelik tedbirlerin alındığı ülkelerde KHB prevalansı düşürülmeye başlanmıştır (11). DSÖ tarafından 2012'de yapılan sistematik bir çalışmada

evrensel aşılama programı uygulanan ülkelerden biri olan Tayvan'da KHB prevalansı 1984'te %9,8'den 199'da %0,7'ye ve daha da düşürülerek 2004'te %0,5'e gerilediği saptanmıştır (27).

2.3. Patogenezi:

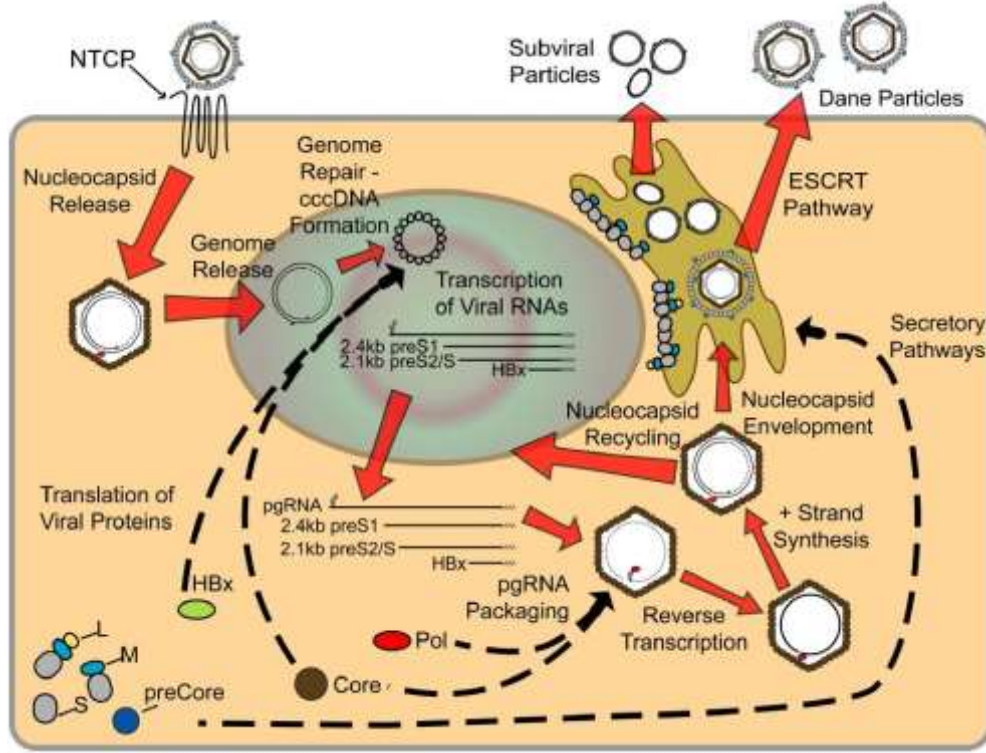
Virüs replikasyonu ve konak savunma mekanizmalarının arasındaki denge viral enfeksiyonun seyri ve karaciğer hastalığının patogenezi belirler (24, 28). HBV konak immün komponentlerinden kaçarak, çöktürerek, aktive ederek ve düzenleyerek, hastalığın doğal seyri ve patogenezi etkilemektedir (29). Persistan HBV virüsleri başarılı immün kaçış mekanizmalarına sahiptir, böylelikle konak immün savunması seçici olarak virüsün sağkalımı yönünde görev yapar. Viral varyantların direkt biyolojik etkilerinden ayrı olarak, hastalığın seyri ve karaciğer hastalığının başlamasını etkileyen anahtar faktör özellikle de virüs spesifik T hücre yanıtıdır (30).

HBV immünolojik yanıt nedeniyle kronik karaciğer hasarı yapmaktadır. Direkt sitopatik etkiye sahip değildir. Kronik hepatit B hastalarında normal karaciğer fonksiyonu ve yapılan biyopsilerde normal histopatoloji gösterilmesi bu durumu desteklemektedir (31).

HBV enfeksiyonu patogenezi sitokinler aktif görev almaktadır. HBV'ye karşı savaşta TNF-alfa ve IFN-gamma hayati öneme sahiptir. Viral RNA ve nükleokapsitleri hedefleyen bu sitokinler baskın immün yanıt tipini belirler. Tip 1 sitokin salınımı ile etkin immün yanıt başlatılır. Böylece HBV DNA düzeyi düşürülür ve spesifik immün yanıt hücreleri karaciğere toplanır. Bu tablo hepatit tablosunun oluşumunda anahtar role sahiptir. Enfekte hepatositlerin CD 8+ sitotoksik T lenfositler tarafından temizlenmesi sırasında ALT yükselmesi başlar. Eğer akut yanıt yetersiz kalırsa hafıza hücreleri oluşamaz ve tablo kronik enfeksiyona dönüşür.

HBV spesifik sitotoksik T hücrelerinin (CTL) hem enfeksiyonun kontrol altına alınmasından hem de karaciğerde oluşan doku hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. CTL cevabı hepatositlerde fazla olmasına rağmen perifer dokularda zayıftır. KHB hastalarında karaciğer biyopsisi değerlendirildiğinde çoğunluğunu CTL'lerin oluşturduğu mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmaktadır. Yeterli olmayan CTL yanıtı sürekli devam etmesi kronik karaciğere hasarına zemin hazırlar. Enfekte olan hepatositlerin CTL'ler

tarafından apoptoza uğratılması sonucu histopatolojide "Councilman cisimcikleri" denen yapılar görülür (16).



Şekil 5. HBV moleküler biyolojisi ve patogenezi (32)

2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

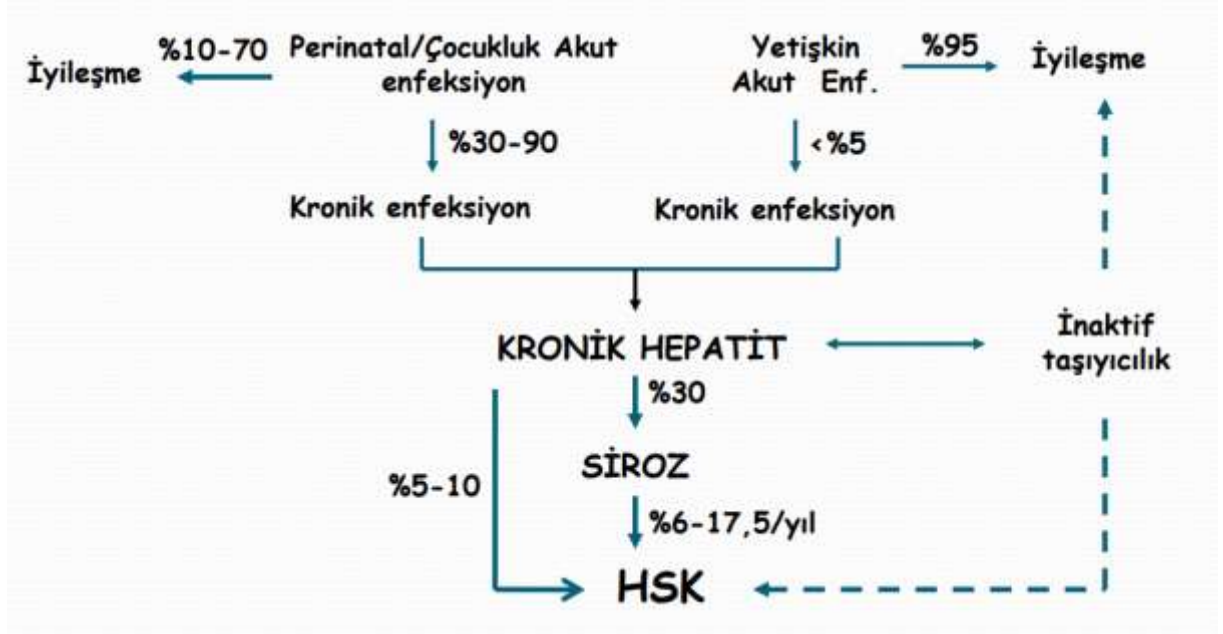
Klinik tablo; asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite, HCC' ye kadar değişen skalada karşımıza çıkmaktadır. Belirtiler; akut ve kronik hastalıkta değişiklik gösterir.

HBV'nin vücuda girişini altı hafta takiben HBsAg gibi infektivite göstergeleri pozitifleşmeye başlamaktadır. Bu tabloyu takiben klinik belirtiler ortaya çıkarak biyokimyasal testler de bozuluyorsa akut hepatit gelişmiş demektir. Semptomatik olup olmaması HBV'nin alındığı zamandaki hasta yaşı ile doğrudan orantılıdır. Çocukluk döneminde genellikle asemptomatik seyrederken erişkinlerde %25 semptomatiktir. Halsizlik, yorgunluk, bulantı, iştah kaybı, karın ağrısı bu semptomlardan başlıcalarıdır. Fulminan hepatit tablosu nadir görülmekle birlikte %75' in üzerinde mortaliteye sahiptir. Fulminan hepatit gelişmesi halinde akut karaciğer yetmezliği belirtileri ön plana çıkar.

Bunlardan en sık karşılaşılanlar; kanama bozukluğu, hepatorenal sendrom gelişmesi, hepatik ensefalopati tablolarıdır (16).

Akut HBV olgularının bir kısmında karaciğerden HBV nin atılması sağlanmaz ve bu kişilerde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik HBV 'de HBsAg pozitifliği altı aydan uzun sürer ve HBsAg ile immüno kompleksler oluşturduğundan genellikle anti-HBs saptanamaz. Enfeksiyonun kronikleşmesi; HBV ile enfekte olma yaşı ve kişinin immün sistem durumu ile yakından ilişkilidir. Yenidoğan döneminde enfekte olanlarda %80-90, erken çocukluk döneminde (<6 yaş) enfekte olanlarda %30, erişkinlerde enfekte olanlarda ise %5-10 civarındadır. Ayrıca immünitesi zayıf; hemodiyaliz hastaları, organ transplant alıcıları, kemoterapi hastalarında kronikleşme riski yüksek saptanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyirlidir. Kronik HBV'li hastaların bir kısmında ise halsizlik gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Bazı hastalarda enfeksiyonun alevlenmesi asemptomatik, akut hepatiti tablosuna benzer şekilde ya da hepatik yetmezlik şeklinde meydana gelebilir.

Fizik muayene; normal olabildiği gibi kronik karaciğer hastalığı bulguları da olabilir. Dekompanse sirozu olan hastalarda; ikter, özefagus varis kanaması, splenomegali, asit, periferel ödem ve ensefalopati gelişebilir. Laboratuvar testleri normal olabilir fakat hastaların çoğunda, serum AST ve ALT değerlerinde hafif veya orta derecede yükseklik vardır. Alevlenme dönemlerinde serum ALT seviyeleri normalin üst sınırının 50 katı, AFP 1000ng/ml gibi yüksek saptanabilir (33). AFP genellikle karaciğer yıkımının azaldığı ve hepatik yeniden şekillenmenin başladığı bir zamanda pik yapar. Bu nedenle, akut hepatitte en yüksek AFP düzeyi genellikle hastalığın iyileşme aşamasında ortaya çıkar ve karaciğer rejeneratif sürecinin bir göstergesidir (34). Siroz tablosunda ise lökopeni, trombositopeni, uzamış protrombin zamanı, albümin düşüklüğü ve hiperbilirubinemi gelişebilir (35).



Şekil 6. HBV enfeksiyonun doğal seyri (35)

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda; dolaşan immün kompleksler aracılığıyla meydana geldiği düşünülen karaciğer hastalığı dışında klinik belirti ve bulgular da saptanmaktadır (36). Ekstrahepatik bulgular; KHB'li hastaların beşte birinde karşımıza çıkmaktadır (37).

Akut hepatit prodromal dönem bulguları; hafif ateş, döküntü, eklem ağrısı, artrit, sinir sistemi tutulumuna bağlı semptomlar, serum hastalığı benzeri tablo şeklinde sayılabilir (37, 38). Ekstra hepatik bulgular akut hepatit iyileşmesi sonrası genellikle kaybolur, bu bulguların sebat etmesi kronikleşmenin göstergesi olabilir. HBV replikasyonu devam etmesi ile immün kompleksler oluşarak deri, böbrek gibi organlarda çökmektedir. Buna bağlı olarak poliarteritis nodosa, serum hastalığı benzeri tablo, nefropati, miks kriyoglobulinemi gibi ekstra hepatik tutulumlar gelişmektedir (38, 39). Hepatit B enfeksiyonunda görülen ekstra hepatik sendromlar tabloda özetlenmiştir (40, 41).

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunda görülen karaciğer dışı sendromlar (41)

Sendrom	Bulgular
Serum hastalığı benzeri sendrom	Ateş (<39° C), eritematöz cilt döküntüsü, myalji, artralji, halsizlik / yorgunluk, proteinüri veya hematüri ile seyredabilen immün reaksiyon sendromu
Glomerülonefrit	Membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, immünoglobulin A-nefropatisi
Poliartrit	Akut ve simetrik inflamasyon, sabah sertliği
Poliarteritis nodosa	Primer sistemik nekrotizan vaskülit, yüksek ateş, halsizlik, kırgınlık, iştah ve kilo kaybı
Dermatolojik tutulumlar	Büllöz pemfigoid, liken planus, Gianotti-Crosti sendromu (Papüler akrodermatit), eritema nodosum, piyoderma gangrenosum
Esansiyel miks kriyoglobülinemi	Sık: Reyno fenomeni, artrit, sikka sendromu Daha az görülen: renal, nörolojik veya vaskülitik komplikasyonlar
Nörolojik/psikolojik durumlar	Guillain-Barré sendromu, mental durumda değişiklik, depresyon/psikoz

2.5. Hepatit B Virüsünün Doğal Seyir ve Evreleri

Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir süreç olup HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasındaki ilişkiyi yansıtır. Kronik HBV enfeksiyonu bulunan her hastada kronik hepatit tablosu yoktur. Kronik HBV enfeksiyonu doğal seyri HBeAg, HBV DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğer inflamasyonu varlığı ya da yokluğu dikkate alınarak şematik şekilde beş fazla ayrılmıştır. Yeni isimlendirmede; enfeksiyon ve hepatit olmak üzere iki temel özellik dikkate alınır.

Ancak HBV replikasyonu belirteçleri ve hastalık aktivitesi belirteçlerinin bir kez değerlendirilmesi ile bu sınıflandırma yapılamaz. Sınıflandırma yapabilmek için hastaların serum HBeAg HBV DNA ve ALT düzeylerinin seri izlemi gerekmektedir. Hatta seri izleme rağmen; bazı kişiler tam bir değerlendirme sonrasında dahi gri alana düşmekte ve yönetimleri kişiye özgü yaklaşım gerektirmektedir. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonu fazları ardışık olmak zorunda da değildir.

1. Faz: Bu fazın daha önceki isimlendirilmesi “immün toleran” fazdır. Bu fazda serum HBeAg pozitifdir, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve persistan normal ALT değerleri

(normal üst sınır (NÜS) yaklaşık 40 IU/ml) saptanır. Karaciğerde nekroinflamasyon ya da fibröz yoktur veya minimal düzeydedir. Ancak bu erken fazda dahi yüksek düzey HBV-DNA entegrasyonu ile hepatokarsinogenez başlamış olabilir. Bu faz perinatal enfeksiyon bulunan kişilerde daha sık görülür daha uzun süren ve HBV' ye özgü T hücresi fonksiyonunun en az genç yetişkinlik dönemine kadar kaybolması ile ilişkilendirilir. Bu fazda HBe Ag kaybı oranı son derece düşüktür. Bu hastalar HBV DNA düzeyleri yüksek olduğu için yüksek derecede bulaştırıcı özellik taşıyır (1, 42, 43).

2. Faz: HBeAg pozitif kronik hepatit olarak isimlendirilir. İsminden de anlaşılacağı gibi HBe Ag pozitif, yüksek HBV DNA ve yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğerde orta ve şiddetli nekroinflamasyon mevcut olup fibröz progresyonu hızlanmıştır. Perinatal dönemde enfekte olanlarda genellikle ilk fazdan yıllar sonra ortaya çıkabilse de erişkin dönemde enfekte olunmuş ise bu faza daha hızlı erişilmektedir. Bu fazdaki hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanması gerçekleşir ve bu hastalar HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazına girer. Ancak bir kısmında HBV kontrol altına alınamaz ve yıllarca HBeAg negatif kronik hepatit fazına progresyon gelişir (1).
3. Faz: Önceden "inaktif taşıyıcılık" diye ifade edilen bu faz yeni adlandırmada ; "HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu" şeklindedir. Bu faz serumda HBeAg antikorlarının (anti-HBe) bulunması, HBV DNA düzeyinin saptanamaması veya düşük (<2000 IU/mL) olması ve normal ALT (NÜS 40 IU/L) düzeyleri saptanması ile karakterizedir. Ancak bu fazdaki bazı hastalarda HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml (genellikle <20.000 IU/ml) eşliğinde persistan şekilde normal ALT ve yalnızca minimal hepatik nekroinflamasyon aktivitesi ve düşük fibröz söz konusu olabilir. Bu hastalar bu fazda kaldığı sürece siroz ve HCC 'ye progresyon riski düşüktür. Bununla birlikte bu hastaların bir kısmı HBeAg negatif kronik hepatit B fazına geçebilir. Bu dönüşüm olursa daha yakın izlem gerekir. HBsAg kaybı veya serokonversiyonu yıllık olarak olguların % 1-3 'ünde spontan şekilde gerçekleşebilmektedir ve bu hastalarda çok düşük seviyelerde HBsAg (<1000 IU/ml) saptanabilmektedir (1, 44).
4. Faz: Bu faz HBeAg negatif kronik hepatit B olarak adlandırılır. Anti-HBe pozitif, dalgalanma gösteren orta-yüksek HBV DNA, dalgalanma gösteren ya da persistan yüksek ALT ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibröz saptanır. Bu fazda spontan hastalık remisyonu düşük ihtimaldir (1).

5. Faz: Bu faz ‘‘okült HBV enfeksiyonu’’ olarak da bilinmektedir. Serumda HBsAg negatifliği ve pozitif HBcAg antikorları (anti-HBc) ile karakterizedir. Anti-HBs pozitif yada negatif olabilir. Nadir olgularda HBsAg için kullanılan testin duyarlılığı ile ilgili problemten kaynaklı bir sonuç da olabilir (45). Bu fazdaki hastalarda normal ALT değerleri saptanır ve genellikle HBV DNA saptanamaz düzeydedir. Bununla birlikte HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. İmmüsupresyon bu hastalarda HBV reaktivasyonuna sebep olabilir (1).

Tablo 2. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Fazları (1)

		HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
		Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg		Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg		pozitif	pozitif	Negatif	negatif
HBV DNA düzeyi		>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/ml
ALT düzeyi		normal	yüksek	Normal	Yüksek**
Karaciğer hastalığı derecesi		Yok/minimal	Orta derecede/şiddetli	Yok	Orta derecede/şiddetli
Eski isimlendirme		İmmün toleran	immün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit
		Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4

*HBV DNA bazı hastalarda 2000-20000 IU/ml arasında olabilir. **Persistan veya aralıklı

2.6. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Tanısı

KHB'nin tanı ve takibinde; biyokimyasal testler, serolojik göstergeler, moleküler testler, radyolojik ve histopatolojik değerlendirme ve çeşitli skor sistemleri kullanılmaktadır.

2.6.1. Biyokimyasal göstergeler:

Transaminazlar olan ALT ve AST, bilirübin, protrombin zamanı (PT), albümin, ALP ve GGT biyokimyasal testlerdir. ALT karaciğer hücrelerinde ve sitosolde bulunur. AST ise

karaciğerde bulunmasının yanında kalp, iskelet kası, akciğer gibi organlarda da bulunduğu karaciğere spesifik değildir. Karaciğer hasarında ALT ve AST düzeyleri artmakla beraber normal ALT ve AST düzeyi karaciğer hasarı olmadığını göstermez. Karaciğer nekroinflamasyon ve fibröz varlığında dahi ALT ve AST düzeyi normal ya da minimal yüksek saptanabilir. Safra yollarından sentezlenen ALP, karaciğer hasarında, kemik hastalıklarında ve safra obstrüksiyonunda artış gösterir. GGT ise safra yolu dışında kalp, beyin, böbrek gibi organlardan da sentezlenmektedir. Karaciğer hasarında genellikle ALP yüksekliğine GGT yüksekliği eşlik etmektedir (35).

Akut hepatit B prodromal dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlayan ALT ve AST düzeyi yükselmesi; 3-10 gün içinde pik yapar. Transaminazlardaki bu yükselme on katı ve daha yüksek seviyelerde görülmektedir. Kolestaz ve karaciğer hasarı derecesine bağlı olarak bilirübin düzeyleri de yükselebilir. Yine karaciğer hasarına bağlı olarak PT uzaması saptanabilir. PT uzaması fulminan hepatit göstergesi olabilir (35, 46).

Kronik HBV enfeksiyonunda ise biyokimyasal testler hastalığın fazına göre değişiklik göstermektedir. Kronik HBV fazları anlatılırken bu konuya değinilmiştir.

2.6.2. Serolojik Göstergeler:

HBsAg, anti-HBs, HBcAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, HBeAg ve anti-HBe en önemli serolojik göstergelerdir. Enzim immünoessey (ELISA) yöntemiyle saptanan serolojik göstergeler sayesinde enfektivite durumu, enfektivite durumu saptanabilir, bulaş zamanı ve hastalık evresi tahmin edilebilir. HBsAg enfeksiyon varlığının göstergesidir, HBcAg ise hepatosit hücre içinde bulunur kanda tespit edilemez. Ancak HBcAg'ye karşı geliştirilen antikorlar olan anti-HBc IgM ve IgG düzeyi kanda tespit edilebilir ve bu sayede enfeksiyonun evresi takip edilebilir. Anti-HBs tespit edilmesi bağışıklık cevabını gösterir. HBeAg virüs replikasyonunu gösterir, HBeAg pozitif olan hastalarda viral replikasyon hızı ve bulaştırıcılık yüksektir (46).

AHB' de; HBsAg ve anti-HBc IgM genellikle birlikte pozitifdir. HBsAg, HBV bulaşından genellikle 1-10 hafta sonra pozitifleşir. Eğer yeterli immün cevap gelişirse ve iyileşme sağlanırsa ortalama 4-6 ay sonrasında negatifleşir. HBsAg pozitif saptandıktan sonra yaklaşık 2 ay içinde hastalığın klinik tablosu belirginleşir. En az 6 aylık HBsAg persistanlığı hastalığın kronik faza ilerlediğini gösterir. HBeAg, HBsAg'yi takiben

pozitifleşir ve KHB fazlarına göre pozitif kalmaya devam eder ya da anti-HBe gelişerek kaybolur. Anti-HBc IgM, HBV bulaşını takiben gelişen ilk antikor cevabıdır. AHB'de pencere döneminde, KHB'nin akut alevlenmesinde pozitif saptanır. Anti-HBc IgG, HBV ile karşılaşıldığını gösterir ve aşılama ile oluşan bağışıklık cevabında yer almaz (35). HBV enfeksiyonu serolojik testlerin yorumlanması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. HBV enfeksiyonunda serolojik tanı (47, 48)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 IU/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 IU/ml	N
Gizli HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

HBV enfeksiyonunda bazen sıra dışı serolojik göstergeler ile karşılaşılabilir. Bunlar şu şekilde özetlenmiştir:

-İzole anti-HBc pozitifliği: İkinci bir serumla kontrol edilmelidir, yine izole anti-HBc pozitif saptanması durumunda dört farklı ihtimal olabilir. En sık neden; iyileşmiş enfeksiyondur. Bu durumda anti-HBs saptanamayacak düzeyde düşüktür ve HBV DNA negatiftir. Anti-HBe geçirilmiş enfeksiyon göstergesi olarak pozitif bulunabilir. İkinci ihtimal; yanlış pozitif saptanmış olabilir; bu durumda kişi HBV ye karşı duyarlıdır. Üçüncü ihtimal; okült (gizli) HBV enfeksiyonudur. Bu durumda HBsAg ölçülebilen değer altında, HBV DNA düşük düzeyde pozitifdir. Dördüncü ihtimal iyileşmekte olan akut enfeksiyon pencere dönemi tablosudur. Bu durumda HBsAg serumdan kaybolmuş ancak henüz yeterli düzeyde anti-HBs daha oluşmamıştır. İzole anti-HBc pozitifliği saptanması durumunda önerilen genel yaklaşım şekilleri şu şekildedir: HBV enfeksiyonu için risk faktörü yok ise yanlış pozitif olduğu düşünülmeli, kişi HBV ye karşı duyarlı kabul edilerek aşılama yapılmalıdır. HBV enfeksiyonu için risk faktörü olan kişilerde ise ya hiç aşı yapılmaz, ya bir doz hepatit B aşısı yapılarak 1 ay sonra anti-HB s cevabı kontrol edilir ya da tam doz aşı şeması uygulanır (HIV ile koinfekte hastalarda bu yol seçilmesi önerilir). Eğer hastanın belirgin ALT, AST yüksekliği ile birlikte HBV ile olası temas öyküsü ve izole anti-HBc

pozitifliği var ise akut enfeksiyon sırasındaki pencere dönemi olabileceğinden akut enfeksiyon açısından yakın takibe alınmalı birkaç hafta sonra testler tekrar bakılmalıdır. (pencere döneminde anti-HBc Igm durumu değişken olabilir). Açıklanamayan persistan ALT, AST yüksekliği olan hastalarda ise okült HBV enfeksiyonu olabileceği düşünülerek HBV DNA bakılmalıdır (49).

-HBsAg/anti-HBs birlikte pozitifliği: KHB'de, HBsAg ile immün kompleksler oluşur. Bu nedenle anti-HBs negatiftir. Ancak immünkompleksler test koşullarında ayrıştığında ya da HBsAg nin 'a' determinantı mutantlarına bağlı olarak HBsAg ve düşük düzey anti-HBs antikorları birlikte nadiren saptanabilmektedir (16). Yapılan çalışmalarda HBsAg değişikliklerinden çok, anti-HBs 'nin antijenik özgüllüğünün zayıf olması bu tabloya sebep olduğu düşünülmüştür. Bu durumda anti-HBs' nin kişideki HBsAg 'ye bağlanmadığı ve koruyucu olmadığı gösterilmiştir (50).

2.6.3. Moleküler testler

Moleküler test olarak HBV DNA ve genotip tayini yapılmaktadır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real time"-PCR) tekniği HBV DNA tespitinde en sık kullanılan yöntemdir. HBV enfeksiyonunda genotip tayini yapılması rutinde yeri yoktur (35).

HBV DNA; viral replikasyonun en iyi göstergesi olup; HBsAg' nin oluşumundan 3 hafta önce serumda saptanabilmektedir ve temas sonrası enfeksiyon oluşumunun erken göstergelerinden birisi olarak kullanılabilir (46). Kronik HBV enfeksiyonunda ise HBV DNA hastalığın fazına göre değişkenlik göstermektedir. Kronik HBV fazları anlatılırken bu konuya değinilmiştir.

Serolojik göstergeler, HBV enfeksiyonunun tanısında bazen yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle okült (gizli) HBV enfeksiyonunda viral replikasyon gösterilmesi için HBV DNA bakılmalıdır (16). Antiviral tedavi endikasyonunda ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, tedaviye karşı direnç, mutant suşların tespitinde, hastalığın prognozu, siroz ve HCC gelişim riskini saptamak için yine HBV DNA seri ölçümü takibi gereklidir (51, 52).

2.6.4. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik görüntüleme yöntemleri non invaziv yöntemlere dahil olup; kronik viral hepatitli hastalarda, karaciğer hastalığını değerlendirmek ve evrelemek için kullanılmaktadır. Bu görüntüleme tekniklerinden başlıcaları; Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (53) ve elastografik yöntemler (transient elastografi TE:fibroscan), acoustic radiation force impulse (ARFI), magnetik rezonans elastografi (MRE) dir (54).

USG/ BT/ MR: İleri evre fibröz ve portal hipertansiyonun duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksektir. Ancak hafif ya da orta düzeyde fibrozu göstermede duyarlı değildirler. USG; siroz tanısında diğer yöntemlere kıyasla daha üstün kabul edilmektedir (55). USG’ de fibrozisin derecesini göstermek için; ana portal ven ile sağ ve sol hepatik dallarının çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, splenomegali varlığı, splenik ven çapı ve portal ven kan akım hızına bakılmaktadır (56, 57).

Elastografik yöntemler: Rijitliği ve diğer mekanik özellikleri ölçmek için kullanılan non invaziv yöntemlerdir. Bu teknikler doğrudan rijitliği ölçmez bunun yerine dokuda yayılım yapan makaslama dalgalarının hızını ölçerek sertlik derecesini dolaylı olarak değerlendirir. Temel olarak kayma dalgaları sert dokularda daha hızlı; yumuşak dokularda daha yavaş ilerlemektedir. Bazı ultrason tabanlı teknikler kayma dalgası üretmek için mekanik titreşim kullanırken, bazıları akustik radyasyon kuvveti kullanır. Transient elastografi (fibroscan) karaciğer doku elastisitesini ultrasonografik olarak ölçer ve fibröz durumu hakkında bilgi verir. Bu yöntemde ultrasonik dönüştürücü içeren bir prob ile karaciğer içine düşük frekans ve amplitüdde titreşim gönderilir. Titreşim karaciğer dokusunda bir elastik kayma dalgası oluşturarak yayılır. Aynı prob ile kayma dalgaının hızı ölçülerek doku sertliği hakkında fikir sahibi olunur. Doku sertliği ile dalga hızı arasında pozitif orantı vardır. Hasta başında hemen ve hızlı uygulanabilmesi, karaciğer biyopsisine göre daha geniş alanı değerlendirebilmesi avantajlarındandır. Yaş, kaburgalar arası mesafe, asit, obezite, artmış yağ dokusu gibi hastaya ait faktörlerden etkilenmesi ise dezavantajlarındandır. Magnetik rezonans elastografi (MRE) ise dokuların sertliğini kantitatif olarak değerlendirmektedir. Mekanik sürekli dalgalar sağlayarak dinamik görüntüleme sağlar. Fibroscan ile karşılaştırıldığında karaciğerin tamamını tarama avantajına sahiptir ancak yüksek maliyeti ve zaman alıcı bir yöntem olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. (54).

2.6.5. Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer biyopsisi, hastalığın kronik aktivitesi, inflamasyonu, fibrozis evresi ve steatoz varlığı hakkında bilgiler veren kronik hepatitin değerlendirilmesinde hala altın standart olma özelliğini koruyan bir tanısal yöntemdir. Ayrıca karaciğeri tutan diğer hastalıkların ekarte edilmesinde de kullanılır. Tekrarlayan biyopsiler ile tedavi yanıtı da değerlendirilebilir. Ancak invaziv bir işlem olduğundan endikasyon ve kontrendikasyonları dikkatli gözden geçirilmelidir.

Kronik hepatitlerde histolojik aktivite (grade) ve yapısal değişiklikler (stage) sayısal olarak derecelendirilir. Histolojik aktivite indeksi (HAİ); portal -lobüler inflamasyon ve hepatosit hasarı ile portal alan -lobül arasındaki sınır (arayüz) hepatitin toplamından oluşur. Evreyi ise fibrozisin derecesi belirler (59). Fibrozis ve hastalık aktivite derecesi daha çok Modifiye Knodell skorumasına göre değerlendirilmektedir (60).

Tablo 4. Modifiye Knodell skoruması sistemi (61).

Modifiye HAİ skoruması	Skor
güve yeniği nekrozu	Skor
yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
köprüleşme nekrozu	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1

2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
Portal iltihap	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Fibrozis skorlaması	
Değişiklik	
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

2.6.6. Noninvaziv Testler

Karaciğer hastalığı evreleme tanı yöntemleri içinde biyopsi hala birinci sıradadır. Bununla birlikte invazif olması ve buna bağlı komplikasyon riski taşıması, yüksek maliyetli olması dezavantajıdır. Ayrıca karaciğerde fibrozis gelişimi homojen olmadığından ince iğne aspirasyonu fibrozisli bölge dışına denk gelebilir ve fibrozis atlanabilir (62). Tüm bu riskler olmadan karaciğer hastalık evresini tespit etmede kullanılabilecek invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir (53). Bu yöntemler hasta yaşı, laboratuvar verileri ile çeşitli formül ve oranlar ile hesaplanma esasına dayanır (53, 63). En sık kullanılan yöntemler aşağıda özetlenmiştir:

AST-ALT Oranı (“AST ALT Ratio - AAR”); KHB'de bu oran genellikle 1'in altındadır. Ancak KHB'de siroz gelişmiş ise AAR oranı 1'in üzerine çıkar. $AAR = \frac{AST (U/lt)}{ALT (U/lt)}$ formülü ile hesaplanır (53, 64).

AST Trombosit Oranı İndeksi (“AST Platelet Ratio Index - APRI”); $[(AST / \text{normal değerin üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı (109 /lt)} \times 100]$ formülüne göre hesaplanmaktadır. APRI 0,5'in altında ise fibrozis gelişmemiştir; 1,5'tan büyükse belirgin fibrozis şüphesi vardır (53, 65).

Fibrozis 4 Skoru (FIB-4); $[\text{yaş (yıl)} \times AST(U/lt) / \text{trombosit sayısı (109 /lt)} \times ALT (U/lt)^{1/2}]$ formülüne göre hesaplanmaktadır. FIB-4 skoru 3.25'in üzerinde olması belirgin fibrozis şüphesi uyandırır (66).

2.7. Tedavi

2.7.1. Tedavi Amaçları

Tedavide asıl amaç; kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda progresyonun engellenmesi ile HCC dönüşümünü ortadan kaldırmak ve bu sayede sağkalım ve yaşam kalitesini artırmaktır. Ayrıca vertikal bulaşın, HBV enfeksiyonu olan ancak hepatit tablosunda olmayan bireylerde reaktivasyonun, HBV ilişkili ekstrahepatik manifestasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi de sekonder amaçlar içinde sayılabilir (1).

2.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonu Bulunanlarda İlk Değerlendirme

Kronik HBV enfeksiyonu bulunan bir hastada ilk izlemde; tam öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, karaciğer hastalığı aktivitesi ve şiddeti ile HBV enfeksiyonu belirteçleri değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın tüm birinci derece akrabaları ve cinsel partnerleri HBsAg, anti-HBs, anti-HBc içeren serolojik HBV belirteçleri ile taranmalıdır. Tarama sonucuna göre duyarlı olan kişiler aşılanmalıdır (1).

Bu değerlendirmede; biyokimyasal parametreler (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin ve albümin-gama globulinler), tam kan sayımı, protrombin zamanı bakılmalıdır. Ayrıca HBV DNA ölçümü, HBeAg/anti-HBe durumu enfeksiyonun fazı, tedavi kararı ve daha sonraki izlemler için oldukça önemlidir. Yine ilk izlemde; Hepatit A virüsüne karşı antikor (anti-HAV) bakılmalı, duyarlı olanlar aşılanmalıdır. Alkolik, otoimmün, metabolik karaciğer hastalığı ile birlikte steatoz veya steatohepatit dahil komorbiditeler, hepatit D

virüsü (HDV) hepatit C virüsü (HCV) ve HIV ile eşzamanlı enfeksiyon dahil kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri sistematik olarak dışlanmalıdır. Tüm hastalara abdominal hepatik ultrason önerilmektedir. Yapılan testler ile karaciğere hastalığı aktivitesi açısından riskli ya da şüpheli sonuç alınması durumunda karaciğer biyopsisi yada non invaziv fibröz belirleme yöntemleri uygulanmalıdır. Transient elastografi (fibroscan) ; non invaziv yöntemler içinde en çok kullanılan yöntem olup sirozun saptanması açısından diğer non invaziv yöntemlere göre daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir. Ancak invaziv olmayan tüm yöntemlerin; ileri evre fibröz ve siroz varlığından ziyade yokluğunu ortaya koymada iyi bir yöntem olduğu akılda tutulmalıdır (67).

Serum HBsAg miktarı belirlenmesi ve HBV genotipi belirlenmesi ilk değerlendirmede gerekli olmamakla birlikte interferon-alfa tedavisi alacak hastalarda bakılması kullanışlı olabilir (1).

2.7.3. Siroz için Prognostik Faktörler

Tedavi almayan hastalarda siroz için 5 yıllık kümülatif risk %8 ile %20 arasında değişirken; siroz bulunanlarda hepatik dekompanseasyon için 5 yıllık kümülatif risk %20'dir. Sirozlu hastalarda yıllık HCC riskinin %2-5 olduğu bildirilmektedir (1).

HCC gelişme riski konakla ilgili ve/veya HBV özellikleriyle ilgili faktörlere bağlı değişkendir. Konakla ilgili risk faktörleri; siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, Afrika kökenli olma, alkol kullanımı, diğer hepatit virüsleri veya insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile eş zamanlı kronik enfeksiyon, diyabet ya da metabolik sendrom, aktif sigara kullanımı, pozitif aile öyküsü olarak sayılabilir. HBV özellikleriyle ilgili faktörler ise; yüksek HBV DNA ve/veya HBsAg düzeyleri, HBV genotipi C>B spesifik mutasyonlar olmasıdır. Birden fazla risk faktörü taşıyan hastalar için HCC riski daha yüksektir (68).

2.7.4. Tedavi Endikasyonları

KHB tedavisinde uluslararası kabul görmüş birçok kılavuz vardır. Tüm kılavuzlarda tedavi endikasyonlarını esas şekillendirenler; ALT düzeyi, karaciğer hasarının derecesi ve HBV DNA düzeyidir.

-HBV DNA>2.000 IU/mL, ALT >NÜS ve/veya en az orta düzeyde karaciğer nekroinflamasyon veya fibrozis bulunan, HBeAg pozitif veya negatif tüm KHB hastaları tedavi edilmelidir. (kanıt düzeyi 1 , öneri derecesi 1)

-Herhangi bir düzeyde saptanabilir HBV DNA seviyesine sahip sirozu (kompanse veya dekompanse) olan hastalar, ALT seviyelerinden bağımsız tedavi edilmelidir. (kanıt düzeyi 1 , öneri derecesi 1)

-HBV DNA> 20.000 IU/ml ve ALT >2xNÜS olan hastalarda fibrozis derecesine bakılmaksızın tedaviye başlamalıdır. (kanıt düzeyi 2 , öneri derecesi 1)

-Persistan normal ALT ve yüksek HBV-DNA düzeyleri olan HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu hastaları, karaciğer histolojik lezyonlarının şiddetine bakılmaksızın, 30 yaşın üzerinde ise tedavi edilebilir. (kanıt düzeyi 3 öneri derecesi 2)

- HBeAg pozitif veya HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ekstra hepatik bulgu varlığında ya da ailede HCC veya siroz öyküsü olan hastalar tipik tedavi endikasyonlarını karşılamasa bile tedavi edilebilir. (kanıt düzeyi 3 , öneri derecesi 2) (1).

Kılavuzlardan en önemlileri EASL, APASL, AASLD'ye göre tedavi ve takip planı Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Güncel kılavuzlara göre kronik HBV takip önerileri (14)

HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA<2000 IU/ml	ALT normal	AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	ALT >NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilebilir. Orta ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA>20.000 IU/ml	ALT 1-2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			

HBV DNA <2000 IU/ml ALT normal	AASLD, APASL, EASL	Takip	
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	AASLD	ALT 1-2xNÜS	Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
	APASL	ALT >2xNÜS	ALT >2xNÜS
		ALT 1-2xNÜS	1-3 ayda bir takip 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
	EASL	ALT >2xNÜS	Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA >20.000 IU/ml ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	Tedavi et ALT >2xNÜS Biyopsi opsiyonel	

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. NÜS: Normalin üst sınırı. AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği. APASL: Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği. EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği. HCC: Hepatosellüler karsinoma.

2.7.5. Tedavi Yanıt Tanımları

Tedavi yanıtı virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak sınıflandırılmaktadır.

Virolojik yanıt; interferon tedavisi alanlarda tedavinin 6. ayında ve tedavi sonunda HBV DNA düzeyinin <2000 IU/mL olması, nükleo(z)it analogu (NA) tedavisi alanlarda ise saptama sınırı 10 IU/mL olan duyarlı bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayiniyle tespit edilemeyen düzeyde HBV DNA olması şeklinde tanımlanmaktadır. Kalıcı virolojik yanıt, tedavi bittikten en az 12 ay sonra serum HBV DNA <2000 IU/mL olmasıdır. Kısmi virolojik yanıt; NA tedavisi alanlarda tedaviye uyum gösteren hastalarda en az 12 aylık tedavi sonunda serum HBV DNA düzeyinde 1 log₁₀ IU/mL' den fazla azalma olması ancak tespit edilebilir seviyede HBV DNA saptanması olarak tanımlanır. Virolojik alevlenme; tedavi sırasında ulaşılan en düşük HBV DNA değerine kıyasla 1 log₁₀ IU/mL'den fazla artış olmasıdır. Bu durum ALT nin artışından önce gerçekleşebilir.

Serolojik yanıtlar; HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ile anti-HBe gelişimi ve HBsAg kaybı ile anti-HBs gelişimidir.

Biyokimyasal yanıt; geleneksel NÜS (40 IU/L) doğrultusunda ALT düzeylerinin normalizasyonu olarak tanımlanır. ALT düzeyi dalgalanma gösterebileceğinden 3 ayda bir olmak üzere tedavi bitiminden sonra en az 1 yıl süre ile takibine devam edilmelidir.

Histolojik yanıt; fibröz bakımından tedavi öncesi histolojik bulgulara kıyasla kötüleşme olmadan histolojik aktivite indeksinde en az 2 puanlık gerileme olması şeklinde ifade edilmektedir (1).

2.7.6. Tedavi Seçenekleri

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde birçok tedavi seçeneği üretilmiş olup yeni tedaviler geliştirilmeye devam etmektedir. Günümüzde uygulanan tedaviler başlıca iki başlıkta toplanabilir. Bunlar; Nükleosit/Nükleotid analogları ve pegile interferon tedavisidir.

1. Pegile İnterferon

İlk geliştirilen tedavi ajanlarından olup; HBV'nin bulaşından hepatositin salınımına birçok kademede etkisi vardır. Pegile interferon 180 microG/haftada bir, subkutan yoldan uygulanmaktadır. Ancak kısıtlı özellikleri olan hastalar bu tedavi alabilmektedir. Ayrıca tedavi sırasında hematopoetik, nörolojik , immünolojik çok ciddi yan etkileri olduğundan günümüzde yerini oral antivirallere bırakmıştır (1).

2. Nükleoz(t)id Analogları (NA):

Kronik HBV enfeksiyonu tedavi direncine karşı düşük bariyerli olan lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV), telbivudin (TBV) ve yüksek bariyerli olan entekavir, TDF, TAF tedavileri Avrupa'da onaylıdır.

Dirence karşı yüksek bariyerli potent bir NA tedavisi ile; tedaviye uyum gösteren hastaların çoğunda saptanmayan HBV DNA düzeyi ve uzun dönem antiviral etkinlik sağlanır. Bu ilaçlar HBV ile enfekte tüm hastalarda güvenle kullanılabilir ve dekompanse karaciğer hastalığı bulunanlar, karaciğer nakli yapılmış olanlar, ekstrahepatik manifestasyonları olan hastalar, akut hepatit B hastaları, şiddetli kronik HBV alevlenmesi dahil birçok hasta grubu için tek seçenektir (1).

Lamivudin

LAM viral revers transkriptaza etki eder (73). Günlük 100 mg peroral kullanılmaktadır ancak böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. LAM kullanımını kısıtlayan en büyük sorun, uzun süre kullanımda ilaca karşı gelişen dirence bağlı virolojik ve biyokimyasal alevlenme ve bunun sonucunda hepatik dekompanseasyon ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle birinci basamak ajan olarak önerilmemektedir (74). Bunun dışında kullanım sırasında üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) belirtileri benzeri tablo görülebilmektedir (75). Ciddi yan etkilerden rabdomyoliz nadiren bildirilmekle beraber ilaç kesildikten sonra geri dönüş sağlanmıştır (76).

Adefovir dipivoksil:

Adefovir (ADV) nükleotid analogu olan bir ön ilaç olup 10 mg/gün dozunda oral olarak uygulanır. LAM dirençli vakalarda tedaviye eklenir. Ancak hem monoterapi olarak uygulanması hem de daha güvenli ve potent olması nedeni ile yerini tenofovir tedavisine bırakmıştır. LAM gibi ÜSYE benzeri semptomlar yan etkileri arasında sayılabilir (58).

Telbivudin

Telbivudin, lamivudin ve adefovire göre daha güçlü viral baskılanma sağlayan bir timidin nükleosid analogudur. Bununla birlikte yüksek direnç gelişimi nedeni ile kullanımı kısıtlanmıştır. Önerilen günlük dozu 600 mg'dır ve kreatinin klerensi < 50 mL/dk olması durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır. Gebelik kategorisi B'dir. Telbivudin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler; nazofaranjit, yorgunluk ve baş ağrısıdır. Miyopati ve periferik nöropati ise önemli yan etkilerindendir. Renal protektif etkisi vardır ancak yüksek bariyerli ajanların keşfinden sonra kullanımı oldukça azalmıştır (74).

Entekavir

Entekavir, karboksilik nükleositler sınıfında yer alan bir nükleosit analogudur. Naiv hastalarda 0.5 mg, lamivudin dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda kullanılırken böbrek fonksiyonu azalmış hastalar için doz ayarlanmalıdır. İlacın günde tek doz, aç karnına alınması önerilmektedir. Dirence karşı yüksek bariyerli NA'lar grubunda olan entekavir viral replikasyonu üç basamakta inhibe eder. Bu inhibisyon basamakları; karbositnükleosit olan reverstranskriptaz enzimini, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunudur. Lamivudin

dirençli KHB hastaları dışında ilk seçenek tedavilerden olan entekavir iyi tolere edilir. Baş ağrısı, ÜSYE benzeri tablo en sık görülen yan etkileridir (78).

Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda da potente olması nedeni ile uygun tedavilerden biri olmakla beraber Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru yüksek ise entekavir tedavisi ile laktik asidoz gelişebilmektedir (79). ETV tedavisi ile HBeAg pozitif naiv KHB hastalarının yaklaşık %20'sinde HBeAg serokonversiyonu gelişir. Beş yıllık kümülatif direnç oranı %1'in altındadır.

Tenofovir Disoproksil Fumarat

TDF hücre içi hidroliz ve fosforilasyon ile aktif hale geçebilen bir ön ilaçtır. Yapısal olarak adefovire benzeyen bu nükleotid analogu 2001 yılında HIV tedavisi için, 2008 yılında KHB tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almıştır. KHB tedavisinde kullanımında şimdiye kadar direnç gösterilmemiştir (4). Bununla birlikte TDF kullanımı uzun süre devam etmesi durumunda kemik mineral dansitesini azalttığına ve renal proksimal tübülopati yaparak hipofosfatemiyi yaptığına dair çalışmalar mevcuttur (74, 80, 81). TDF'in genel olarak renal yoldan atılımı sağlandığından böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir (1).

Tenofovir Alafenamid

TAF da TDF gibi bir tenofovir ön ilacı olup nisan 2017 den itibaren KHB tedavisi protokolünde kullanılmaktadır (82). HIV tedavisinde kombinasyon olarak, HBV tedavisinde ise tek başına 25 mg günlük doz olarak kullanılmaktadır. TAF alındıktan sonra pasif difüzyon ve hepatik alım taşıyıcıları organik anyon taşıyıcı polipeptit OATP 1B1 ve OATP 1B3 aracılığıyla hepatositlere girmektedir. Hepatositlerde karboksil esteraz 1 tarafından hidrolizlenerek tenofovire, tenofovir de fosforillenerek ve tenofovir difosfata dönüşür. Aktif metabolit olan tenofovir difosfat HBV ters transkriptaz ile viral DNA'nın yapısına girerek replikasyonu inhibe eder (83). TDF ekstrasellüler olarak metabolize edilirken aksine TAF metabolize edilmeden hepatositlere taşındığından sistemik birikimi en aza indirilmiştir. Bu nedenle düşük dozda, yüksek doz TDF ile aynı etkinliği sağlayabilmektedir (84). Böylece düşük plazma seviyesinde kalarak renal ve kemik toksisite riski azalmaktadır. 60 yaş üzerinde olan hastalarda, kemik hastalıkları (osteoporoz, fraktür, steroid ve kemik dansitesini bozan ilaçlar) , renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (eGFR< 60 ml/dk,

albuminüri 30 mg /24 saat idrar, hipofosfatemi(2,5 mg/dl),hemodiyaliz) TDF yerine TAF kullanımı önerilmektedir (1).

2.7.7. Tedavi Sonlanım Noktaları

Tüm tedavi stratejilerinin temel sonlanım noktası; HBV DNA düzeyinin uzun dönem baskılanmasıdır (kanıt düzeyi 1 öneri derecesi 1). Çünkü HBV replikasyon düzeyi hastalık progresyonu ile en kuvvetli öngörücü biyobelirteçtir (85).

Hbe Ag pozitif KHB hastalarında anti-HBe serokonversiyonu ile birlikte ya da serokonversiyon olmaksızın HBeAg kaybı değerli bir sonlanım noktasıdır (kanıt düzeyi, 2 öneri derecesi 1)

ALT normalizasyonu olarak tanımlanan biyokimyasal yanıt ilave bir sonlanım noktasıdır. Kanıt düzeyi 2, öneri derecesi 1)

Anti HBs serokonversiyonu ile birlikte veya serokonversiyon olmaksızın HBsAg kaybı optimal sonlanım noktasıdır. (kanıt düzeyi 2 öneri derecesi 1) (1).

Tablo 6. Kılavuzlara göre KHB'de antiviral tedavi kesme önerileri (14, 86)

Kılavuz	HBeAg-Pozitif	HBeAg-Negatif	Siroz Varlığı
EASL 2017	HBsAg kaybı (en önemlisi) HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın tedaviyi takiben 6-12 ay saptanamaz düzeyde olması	HBsAg kaybı Seçilmiş hastalarda ≥ 3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve NA kesilince en az bir yıl takip güvencesi sağlanmışsa	Önerilmez
AASLD 2018	HBsAg kaybı Hasta özelinde değerlendirilmeli	HBsAg kaybı	Önerilmez

APASL 2016	HBeAg serokonversiyonu ve tedavinin 1-3. yılında persistan ALT* normalizasyonu, HBV DNA'nın saptanamaz düzeyde olması	Anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBsAg kaybı minimum 1 yıllık tedavi süresi sonrasında HBsAg kaybı En az 2 yıllık tedaviden sonra 6 ay arayla yapılan 3 testte HBV DNA'nın saptanamaz olması	Kompanse sirozlu hastalarda yakın takiple düşünülebilir
------------	---	---	---

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (European Association for the Study of the Liver), AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases); APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği (Asian Pacific Association for the Study of the Liver), *ALT: alanin aminotransferaz

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Tipi

Çalışmamıza 2018-2021 yılları arasında RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilmiş, en az 1 yıl süre ile TAF tedavisi kullanan 75 kronik hepatit B hastası dahil edilmiştir. RTEÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden 19 Ağustos 2021 tarih ve 156 no'lu kararı ile onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1) On sekiz yaşından büyük olmak
- 2) TAF tedavisi başlangıcından itibaren en az 12 ay tedavi altında kalmak
- 3) Tedaviye aralıksız devam etmek
- 4) TAF tedavisi boyunca düzenli kontrollere gelerek tetkiklerinin yaptırmış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1) Dekompanse karaciğer sirozuna sahip olmak
- 2) Hepatoselüler kanser veya eşlik malignite olması
- 3) Karaciğer nakilli olmak
- 4) Herhangi bir nedenle immunsupresif tedavi alıyor olmak
- 5) İleri derece böbrek yetmezliği olması (GFR<30)
- 6) Gebelik durumu olanlar
- 7) HCV, HDV, HIV koinfeksiyonu olanlar
- 8) 12 aydan daha kısa süre TAF tedavisi almak
- 9) Kliniğimiz dışında takipli olanlar
- 10) TAF öncesi birden fazla antiviral kullanmış olmak

Çalışmaya alınan tüm hastalar toplam hasta grubu, TAF öncesi en az 6 aylık TDF kullanımı olan hastalar TDF deneyimli grup, TAF öncesi tedavi deneyimi olmayan hastalar da naif grup olarak gruplandırıldı.

3.3. Verilerin Elde Edilmesi

Rutin biyokimyasal testler RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda hizmet kapsamında kullanılan standart ticari kitlerle spektrofotometrik yöntemiyle ölçülürken, idrar protein ve kreatinin türbidimetrik yöntemlerle ölçüldü. eGFR ölçümü için “the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)” ve “the Cockcroft–Gault” formülasyon yöntemi kullanıldı. Hepatit göstergeleri dördüncü kuşak enzim immünassay (EIA) yöntemiyle (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, antiHBs, anti-HCV; Cobas; Roche, USA), HBV DNA seviyesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi (Rotor-Gene Q Real Time HBV; Qiagen, Almanya) ile ölçüldü. Spine (lomber), kalça (femur total) ve femur boyun bölgelerinin kemik mineral dansiteleri (KMD), Dual enerji X-ışını absorptiometri (DEXA) yöntemiyle Hologic Horizon Wi (S/N 301358M) modeli kullanılarak ölçüldü.

Hastaların poliklinik dosya-epikriz kayıtları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme raporları tarandı, TAF tedavisi başlangıç tarihi 0. ay olarak belirlendi. Başlangıç demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, varsa daha önce aldığı antiviral tedavi, aile öyküsü, sigara – alkol kullanımı, kilo-boy-beden kitle indeksi), 0. ve 12. ay serolojik belirteçleri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), amilaz, total bilirubin (t.bil), direkt bilirubin (d. bil), total protein (t. prot.), albümin (alb), üre, kreatinin, (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı) eGFR, fosfor, kalsiyum, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), total kolesterol (total-k) düzeyleri, DEXA skorları hasta klinik takip ve tedavi formuna kaydedildi. Hastaların patoloji raporlarına hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı ve modifiye Knodell skoruna göre değerlendirilen histopatolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis evrelemesi sonuçları kaydedildi.

TAF tedavisine başlanma ve geçilme nedenleri; osteopeni, osteoporoz, proteinüri, hipofosfotemi, klinisyen isteği, KMD'yi etkileyen ilaç kullanımı olması ve yan etki (baş ağrısı, bulantı gibi nonspesifik semptomlar) nedeniyle olmak üzere yedi gruba ayrıldı. Osteopeni, osteoporoz varlığı açısından DEXA raporları tarandı. Hastalar DSÖ'nün tanımladığı şekilde T skoru -1 ve üzerinde olanlar normal, -1 ve -2,5 arasında olanlar osteopenik, -2,5 ve altında olanlar osteoporotik olarak kategorize edildi. Spot idrarda protein/kreatinin oranı > 0,3 olanlar proteinüri pozitif hastalar olarak değerlendirildi. Serum

fosfor düzeyi <2,5 mg/dl olan hastalar hipofosfatemik kabul edildi. Tüm hastalar diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, tiroid hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar olmak üzere 5 komorbidite açısından değerlendirildi. Hiperlipidemi açısından değerlendirmek için; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin kılavuzu esas alındı. LDL için sınır değer; 130 mg/dL, TG için 150 mg/dL, HDL için 60 mg/dL, total kolesterol için 200 mg/dL kabul edildi (88). Tüm hastaların tedavi başında ve 12. ayında yapılan hepatobilier ultrasonografi (USG) sonuçları tarandı. Tüm hastalar hepatosteatoz (HS) açısından yağlanma olmayan, grade 1, grade 2, grade 3 yağlanması olan şeklinde; karaciğer parankimi değerlendirilmesi açısından homojen ve ince granüler olmak üzere ve hepatosplenomegalisi (HSM) olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı. TDF deneyimli olan ve naif gruptakiler kendi içinde ayrıca değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistikleri bilgisayar yardımıyla IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılıma uyan veriler için ortalama, normal dağılıma uymayan veriler için ise ortanca kullanılarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede çapraz tablolar, normal dağılıma uyan değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, eşleştirilmiş t testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. TDF deneyimli ve naif gruplarda 0 ve 12. Aylardaki kategorik verilerin değişimini incelemek için McNemar ve McNemar-Bowker testi kullanıldı. Çapraz tablolarda gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı, Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Hücrelerde gözlenen değerlerin, Ki-kare testi varsayımlarını karşılamadığı durumda Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda RTEÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde 2018-2021 yılları arasında takip edilen TAF tedavisi alan 182 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 107 hasta, 12 aydan kısa süreli TAF tedavisi alması, aralıklı tetkiklerine ulaşamaması gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun 75 kronik hepatit B hastası çalışmaya dahil edildi.

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya alınan 75 hastanın geçmiş tedavileri incelendiğinde 56'sında (%74,7) TDF kullanımı (TDF deneyimli grup), 5'inde (%6,7) entekavir kullanımı, 1'inde (1,3) telbivudin kullanımı vardı, 13'ünün (%17,3) tedavi naif (naif grup) olduğu görüldü.

Tüm hastaların ortalama yaşı $49,15 \pm 10,04$ yıl idi. TDF deneyimli grupta yaş ortalaması $50,3 \pm 9,6$ yıl saptanırken naif grupta $47,6 \pm 9,6$ yıl saptandı. Tüm hastaların 32'si (%42,7) kadın cinsiyete sahipti. TDF deneyimli hastaların 27'si (%48,2), naif hastaların ise 2'si (%15,4) kadındı. Cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırıldıklarında TDF deneyimli grup ve naif grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$). Tüm hastaların boy ortalaması $1,69 \pm 0,08$ m, kilo ortalaması $78,03 \pm 10,6$ kg, VKI ortalaması $27,30 \pm 3,7$ kg/m² saptandı. Tüm hastalar incelendiğinde kronik HBV enfeksiyonu açısından aile öyküsü, hastaların 48'inde (%64) vardı. TDF deneyimli gruptakilerin 36'sında (%64,3), naif grubun 7'sinde (%53,8) aile öyküsü saptandı. Hastaların 19'unda (%25,3) HT, 18'inde (%24) psikiyatrik hastalık, 11'inde (%14,7) DM, 8'inde (%10,7) KAH, 5'inde (%6,7) tiroid hastalıkları saptandı. Hastaların 16'sında (%21,3) sigara kullanımı vardı, alkol kullanımı olan hasta yoktu. Sigara kullanımı süre olarak değerlendirildiğinde ortalama 20 paket/yıl (10-30 paket/yıl aralığında) bulundu. Gruplar arasında sigara kullanımı, aile öyküsü ve eşlik eden komorbidite yönüyle istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastalık yaşı sorgulandığından TDF deneyimli grupta ortalama $15,32 \pm 6,4$ yıl, naif grupta $16,23 \pm 9,1$ yıl saptandı. Grupların demografik verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

		Naif n (%)	TDF deneyimli n (%)	p [#]
Cinsiyet	Kadın	2 (15,4)	27 (48,2)	0,065
	Erkek	11 (84,6)	29 (51,8)	
aile öyküsü	Hayır	6 (46,2)	20 (35,7)	0,535
	Evet	7 (53,8)	36 (64,3)	
Sigara	Hayır	8 (61,5)	46 (82,1)	0,137
	Evet	5 (38,5)	10 (17,9)	
DM*	Hayır	12 (92,3)	46 (82,1)	0,676
	Evet	1 (7,7)	10 (17,9)	
HT*	Hayır	11 (84,6)	40 (71,4)	0,489
	Evet	2 (15,4)	16 (28,6)	
Psik. Hast*	Hayır	9 (69,2)	45 (80,4)	0,458
	Evet	4 (30,8)	11 (19,6)	
Tiroid h.*	Hayır	12 (92,3)	52 (92,9)	1,000
	Evet	1 (7,7)	4 (7,1)	
KAH*	Hayır	11 (84,6)	51 (91,1)	0,609
	Evet	2 (15,4)	5 (8,9)	

*DM: Diyabetis Mellitus, HT: Hipertansiyon psik. Hast.:psikiyatrik hastalık, tiroid h.: tiroid hastalıkları, KAH:Koroner Arter Hastalığı. [#]p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TAF tedavisine geçilme veya TAF başlama nedenleri araştırıldı. 35 (%46,7) hastada osteopeni, 2 (%2,7) hastada osteoporoz, 5 (%6,7) hastada proteinüri, 7 (%9,3) hastada hipofosfatemi, 14 (%18,7) hastada KMD'yi etkileyen ilaç kullanımı olması, 10 (%13,3) hastada klinisyen isteği, 2 (%2,7) hastada önceki viral ilaç kullanımı sırasında baş ağrısı halsizlik gibi nonspesifik yan etki gelişimi nedeni ile TAF tedavisine geçildiği görüldü.

4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Anti-HCV, anti-HIV ve delta antijeni tüm hastalarda negatif saptandı. Anti HAV-IgG 71 (%94,7) hastada pozitif saptandı. TAF tedavisi başlangıcında HBeAg pozitifliği

hastaların 7'sinde (%9,3) saptanırken 12. ayda 2 hastada serokonversiyon gelişti, 5 hastada HBeAg pozitifliği devam etti.

Karaciğer biyopsi sonucuna 22 hastanın ulaşamadığından 53 hasta analiz edildi. Bu hastaların HAI skoru ortalaması $6,6 \pm 1,5$; FS skoru ortanca değeri 2 (1-5 aralığında) saptandı. TDF deneyimli grupta HAI ortalama değeri $6,9 \pm 1,7$; FS ortanca değeri 2 (1-5 aralığında); naif grupta HAI ortanca değeri 6 (5-8 aralığında); FS ortanca değeri 2 (1-5 aralığında) saptandı.

Tüm hastaların laboratuvar verileri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 8. TAF tedavisinin 0. ve 12. ayındaki laboratuvar verileri

		Tüm hastalar (n=75)	p#	TDF deneyimli (n=56)	p#	Naif (n=13)	p#
ALT (U/L)*	0.ay	24 (10-190)	0,049	21,5 (12-156)	0,337	38 (18-190)	0,023
	12. ay	22 (11-167)		21 (11-167)		26 (12-46)	
AST (U/L)*	0.ay	24 (14-100)	0,114	22,5 (14-100)	0,549	27 (19-76)	0,013
	12. ay	21 (13-83)		21 (13-83)		22 (13-36)	
T. BİL (mg/dL)*	0.ay	0,62 (0,2-2,9)	0,639	0,60 (0,2-2,9)	0,548	0,9 (0,3-2,1)	0,209
	12. ay	0,66 (0,2-2,8)		0,64 (0,2-3,4)		0,8 (0,4-2,1)	
D.BİL (mg/dL)*	0.ay	0,1 (0,05-0,9)	0,003	0,10 (0,05-0,90)	0,010	0,10 (0,08-0,3)	0,389
	12.ay	0,1 (0,05-0,6)		0,1 (0,05-0,6)		0,10 (0,07-0,2)	
T. PROT (g/dL)**	0.ay	7,46 $\pm$ 0,50	0,928	7,43 $\pm$ 0,51	0,974	7,70 (7,1-8,5)	0,590
	12.ay	7,46 $\pm$ 0,39		7,42 $\pm$ 0,40		7,50 (7,1-8,3)	
ALB (g/dL)*	0.ay	4,4 (3,7-4,9)	0,744	4,4 (3,7-4,9)	0,624	4,46 $\pm$ 0,18	0,798
	12.ay	4,4 (3,3-5)		4,4 (3,3-5)		4,44 $\pm$ 0,21	
ALP (U/L) **	0.ay	76,16 $\pm$ 22,32	< 0,001	78,05 $\pm$ 22,61	< 0,001	72,92 $\pm$ 21,19	0,099
	12.ay	69,45 $\pm$ 20,55		69,71 $\pm$ 20,77		68,69 $\pm$ 20,81	
GGT (U/L) *	0.ay	21 (9-76)	0,111	20 (9-76)	0,028	24 (11-57)	0,474
	12.ay	21 (9-105)		21,5 (9-105)		23 (10-38)	
Amilaz, (U/L) **	0.ay	79,2 $\pm$ 24,9	0,204	79,2 $\pm$ 25,01	0,817	83 $\pm$ 29,5	0,066
	12.ay	78,8 $\pm$ 24,4		80,9 $\pm$ 25,6		75,9 $\pm$ 24,4	
Üre (mg/dL) **	0.ay	29,6 $\pm$ 8,9	0,581	29,9 $\pm$ 9,3	0,912	31,7 $\pm$ 6,7	0,277
	12.ay	29,1 $\pm$ 7,9		30,05 $\pm$ 8,1		29,3 $\pm$ 5,9	
Kreatin (mg/dL) *	0.ay	0,80 (0,5-1,5)	0,215	0,80 (0,5-1,2)	0,231	0,89 $\pm$ 0,25	0,771
	12.ay	0,80 (0,4-1,5)		0,76 (0,54-1,1)		0,88 $\pm$ 0,26	
eGFR (CKD-EPI), (mL/min/1.73 m 2) *	0.ay	101 (46-133)	0,120	101 (46-123)	0,291	96 (47-116)	0,058
	12.ay	98 (53-129)		98,5 (66-128)		97 (53-117)	
Fosfor (mg/dL) **	0.ay	3,15 $\pm$ 0,63	0,059	3,14 $\pm$ 0,69	0,276	3,14 $\pm$ 0,47	0,062
	12.ay	3,30 $\pm$ 0,57		3,25 $\pm$ 0,58		3,40 $\pm$ 0,53	
	0.ay	9,64 $\pm$ 0,40		9,59 $\pm$ 0,42		9,83 $\pm$ 0,27	

Kalsiyum (mg/dL) **	12.ay	9,63±0,37		9,59±0,39		9,63±0,25	
AFP (ng/mL) *	0.ay	2,5 (0,5-20)	0,725	2,4 (0,5-20)	0,787	2,64±0,68	0,164
	12.ay	2,4 (0,5-21)		2,3 (0,7-21)		2,50±1,45	
HB (g/dL) **	0.ay	14,24±1,55	0,292	14,21±1,46	0,975	15,1 (9,5-16,5)	0,028
	12.ay	14,35±1,57		14,21±1,46		15,3 (11,2-17,8)	
WBC (/mm ³) *	0.ay	6790 (3210-11890)	0,977	6755±1823	0,559	6842±1804	0,202
	12.ay	6650 (4250-12010)		6644±1604		7276±1946	
PLT (x10 ³ /μL) **	0.ay	226±60,7	0,808	230±64,1	0,576	207±40,6	0,063
	12.ay	225±59,8		226±64,9		220±38,7	
PT (sn) **	0.ay	13,7 (11-20)	0,029	13,7 (11,1-20)	0,158	14,1±1,10	0,375
	12.ay	14 (11,8-23,5)		13,9 (11,8-23,5)		14,47±1,09	
INR *	0.ay	1,04 (0,8-1,47)	0,614	1,03 (0,8-1,47)	0,896	1,05±0,08	0,533
	12.ay	1,05 (0,8-1,85)		1,04 (0,8-1,85)		1,06±0,08	
aPTT (sn)*	0.ay	29,7 (26,7-36,1)	0,917	29,7 (26,7-36,1)	0,697	29,6 (28,2-33,6)	0,875
	12.ay	29,7 (24-37)		29,8(24-37)		29,6 (28,3-34,8)	
LDL (mg/dL) **	0.ay	126,3±39,1	0,288	128,06±40,46	0,192	124,08±39,16	0,983
	12.ay	129±40,9		133,5±43,01		120,08±39,18	
HDL (mg/dL)*	0.ay	49,5 (30-85)	0,222	50 (32-85)	0,051	47,08±13,36	0,342
	12.ay	50 (29-85)		50 (29-85)		45,33±12,50	
TG (mg/dL) *	0.ay	105 (39-511)	0,656	105 (56-293)	0,703	107 (39-511)	0,480
	12.ay	119 (40-351)		117 (45-308)		120 (40-336)	
Total-k (mg/dL) **	0.ay	200,8±46,9	0,306	202,66±48,61	0,088	202,0±45,01	0,205
	12.ay	204,3±48,9		210,74±50,86		185,9±42,88	
Spot pro/krea	0.ay	0,09 (0,04-2,6)	0,006	0,10 (0,04-2,6)	0,022	0,07 (0,04-0,53)	0,477
	12.ay	0,08 (0,04-1,03)		0,09 (0,04-1,03)		0,06 (0,04-0,15)	

*Veriler normal dağılıma uymadığından ortanca (min-max) değerleri verilmiştir. ** veriler normal dağılıma uyduğu için ortalama, ± standart sapma değerleri verilmiştir. #p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, T. bil: total bilirubin, D. bil: direkt bilirubin, t. prot: total protein, alb: albümin, ALP: alkalen fosfat, GGT: gama glutamil transferaz, AFP: alfa fetoprotein, HB: Hemoglobin, WBC: Beyaz küre, PLT: platelet, PT: protrombin zamanı, INR: International Normalized Ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserit, total-k: total kolesterol, spot pro/krea: spot idrar protein/ kreatinin oranı.

Tüm hastalar incelendiğinde TAF tedavisinin 12. ayında saptanan ortanca ALT, d. bil, PT ve ortalama ALP değerleri tedavi başlangıcındakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,049; p=0,003; p=0,029; p<0,001). TDF deneyimli grup incelendiğinde TAF tedavisinin 12. ayında saptanan ortanca d. bil, GGT ve ortalama ALP değerleri tedavi başlangıcındakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p=0,010; p=0,028; p<0,001). Naif grupta ise TAF tedavisinin

12. ayında saptanan ortanca ALT, AST değerleri tedavi başlangıcındakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,013$). Tüm hastaların ve TDF deneyimli grubun TAF tedavisinin 12. ayında hesaplanan spot idrar pro/krea oranının tedavi başlangıcına göre daha düşük ortanca değeri olduğu saptanırken (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,022$), naif grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Bunun dışındaki laboratuvar verilerinin tüm gruplarda 0 ve 12. ay değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

TAF tedavisi başlangıcında ve 12. ayında çekilmiş olan DEXA sonucuna 12 hastanın ulaşamadığından 63 hasta analiz edildi. DEXA skorları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların TAF tedavisinin 0. ve 12. ayındaki DEXA skorları

DEXA		Tüm hastalar (n=63)	p#	TDF deneyimli (n=53)	p#	Naif (n=10)	p#
Femur T skoru	0.ay	-0,7 (-2,7-0,8)	<0,001	-0,7 (-2,7-0,6)	<0,001	-0,3 (-1,8-0,8)	1,000
	12. ay	0,0 (-2,2-1,6)		-0,1 (-2,2-1,1)		0,0 (-1,9-3)	
Spine T skoru	0.ay	-0,50 (-2,1-2,4)	<0,001	-0,7 (-2,1-2,4)	0,008	-0,21±0,74	0,575
	12. ay	0,0 (-1,9-2,6)		-0,1 (-1,7-2,6)		-0,11±0,77	
Femur Z skoru	0.ay	0,0 (-2,3-1,4)	0,029	0,0 (-2,3-1,4)	0,091	0,0 (-1,7-0,8)	0,528
	12.ay	0,0 (-2,1-1,6)		0,0 (-2,1-1,4)		0,0 (-1,9-0,3)	
Spine Z skoru	0.ay	0,0 (-2,2-2,5)	0,007	-0,050 (-2,2-2,5)	0,038	0,0 (-0,7-1,3)	0,715
	12.ay	0,0 (-1,2-2,6)		0,0 (-1,2-2,6)		0,0 (-1-1,8)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 12. aydaki femur T, spine T, femur Z ve spine Z skorlarının 0. aydakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,029$; $p=0,007$). TDF deneyimli grupta tedavinin 12. ayında femur T, spine T ve spine Z skorunda başlangıca kıyasla daha yüksek olduğu saptanırken (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,038$) femur Z skorunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Naif grupta ise tedavinin 0 ve 12. aylarındaki DEXA skorları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 7).

Tablo 10. Hastaların TAF tedavisinin başlangıcındaki ve 12. aydaki değerlerinin TDF deneyimli ve naif gruplara göre dağılımları

		TDF deneyimli (n=53)	Naif (n=10)	p#
ALT (U/L)*	0.ay	21,5(12-156)	38(18-190)	0,002
	12. ay	21(11-167)	26(12-46)	0,192
AST (U/L)*	0.ay	22,5(14-100)	27(19-76)	0,008
	12. ay	21(13-83)	22(13-36)	0,848
T. BİL (mg/dL)*	0.ay	0,60(0,2-2,9)	0,9(0,3-2,1)	0,048
	12. ay	0,64(0,2-3,4)	0,8(0,4-2,1)	0,177
D.BİL (mg/dL)*	0.ay	0,1(0,05-0,90)	0,10(0,08-0,3)	0,956
	12.ay	0,1(0,05-0,6)	0,10(0,07-0,2)	0,465
T.PROT (g/dL)**	0.ay	7,43±0,51	7,61±0,40	0,234
	12.ay	7,42±0,40	7,59±0,32	0,311
ALB (g/dL)**	0.ay	4,4(3,7-4,9)	4,4(4,2-4,8)	0,421
	12.ay	4,4(3,3-5)	4,4(4,1-4,8)	0,491
ALP (U/L)**	0.ay	78,05±22,61	72,92±21,19	0,459
	12.ay	69,71±20,77	68,69±20,81	0,875
GGT (U/L)*	0.ay	20(9-76)	24(11-57)	0,064
	12.ay	21,5(9-105)	23(10-38)	0,707
Amilaz (U/L)**	0.ay	79,2±25,01	83±29,5	0,692
	12.ay	80,9±25,6	75,9±24,4	0,585
Üre (mg/dL)**	0.ay	29,9±9,3	31,7±6,7	0,509
	12.ay	30,05±8,1	29,3±5,9	0,781
Kreatin (mg/dL)*	0.ay	0,80(0,5-1,2)	0,90(0,5-1,5)	0,105
	12.ay	0,76(0,54-1,1)	0,80(0,5-1,5)	0,095
eGFR	0.ay	101(46-123)	96(47-116)	0,243
	12.ay	98,5(66-128)	97(53-117)	0,975
Fosfor (mg/dL)**	0.ay	3,14±0,69	3,14±0,47	0,966
	12.ay	3,25±0,58	3,40±0,53	0,433
Kalsiyum (mg/dL)**	0.ay	9,59±0,42	9,83±0,27	0,064
	12.ay	9,59±0,39	9,63±0,25	0,703
AFP (ng/mL) *	0.ay	2,4(0,5-20)	2,5(1,7-4)	0,529
	12.ay	2,3(0,7-21)	2,5(1,3-6,4)	0,438
HB (g/dL) **	0.ay	14,1(10,7-16,8)	15,1(9,5-16,5)	0,373
	12.ay	14,21±1,46	15,03±1,90	0,093
WBC (/mm ³)**	0.ay	6755±1823	6842±1804	0,878
	12.ay	6644±1604	7276±1946	0,223
PLT (x10 ³ /μL) **	0.ay	230±64,1	207±40,6	0,223

	12.ay	226±64,9	220±38,7	0,752
PT (sn) *	0.ay	13,7(11,1-20)	14,3(12,7-16,2)	0,385
	12.ay	13,9(11,8-23,5)	14,4(12,8-16,8)	0,147
INR *	0.ay	1,03(0,8-1,47)	1,06(0,9-1,20)	0,328
	12.ay	1,04(0,8-1,85)	1,07(0,9-1,20)	0,149
aPTT (sn) *	0.ay	29,7(26,7-36,1)	29,6(28,2-33,6)	0,854
	12.ay	29,8(24-37)	29,6(28,3-34,8)	0,908
LDL (mg/dL)**	0.ay	128,06±40,46	124,08±39,16	0,751
	12.ay	133,5±43,01	120,08±39,18	0,325
HDL (mg/dL)*	0.ay	50(32-85)	48(30-73)	0,235
	12.ay	50(29-85)	41(32-71)	0,077
TG (mg/dL)*	0.ay	105(56-293)	107(39-511)	0,706
	12.ay	117(45-308)	120(40-336)	0,919
Total-k	0.ay	202,66±48,61	202,0±45,01	0,965
(mg/dL)**	12.ay	210,74±50,86	185,9±42,88	0,122
Spot pro/krea*	0.ay	0,10(0,04-2,6)	0,07(0,04-0,53)	0,085
	12.ay	0,09(0,04-1,03)	0,06(0,04-0,15)	0,011

*Veriler normal dağılıma uymadığından ortanca (min-max) değerleri verilmiştir. ** veriler normal dağılıma uyduğu için ortalama, ± standart sapma değerleri verilmiştir. #p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, T. bil: total bilirubin, D. bil: direkt bilirubin, t. prot: total protein, alb: albümin, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, AFP: alfa fetoprotein, HB: Hemoglobin, WBC: Beyaz küre, PLT: platelet, PT: protrombin zamanı, INR: International Normalized Ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserit, total-k: total kolesterol, spot pro/krea: spot idrar protein/ kreatinin oranı.

Tedavi başlangıcındaki ortanca ALT ve AST değerleri naif grupta, TDF deneyimli gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (sırasıyla p=0,002; p=0,008) tedavinin 12. ayında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,192; p=0,848). Spot idrar pro/krea oranında ise; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmazken tedavinin 12. ayında naif grupta ortanca spot idrar pro/krea oranı TDF deneyimli gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,011). TAF tedavisinin başlangıcında ve 12. ayında ölçülen bunun dışındaki laboratuvar verilerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (tablo 8).

Tablo 11. TAF tedavisinin başlangıcında ve 12. ayda saptanan DEXA skorlarının TDF deneyimli ve naif gruplara göre dağılımı

DEXA			TDF deneyimli (n=53)	Naif (n=10)	p#
Femur skoru	T	0.ay	-0,74±0,84	-0,42±0,87	0,273
		12. ay	-0,1 (-2,2-1,1)	0,0 (-1,9-3)	0,644
Spine skoru	T	0.ay	-0,7 (-2,1-2,4)	0,0 (-1,4-1)	0,258
		12. ay	-0,1 (-1,7-2,6)	0,0 (-1,4-1,3)	0,529
Femur skoru	Z	0.ay	-0,27±0,81	-0,27±0,75	0,991
		12.ay	0,0 (-2,1-1,4)	0,0 (-1,9-0,3)	0,946
Spine skoru	Z	0.ay	-0,05 (-2,2-2,5)	0,0 (-0,7-1,3)	0,453
		12.ay	0,0 (-1,2-2,6)	0,0 (-1-1,8)	0,992

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TAF tedavisi başlangıcında ve 12. ayında ölçülen DEXA skorları TDF deneyimli ve naif gruplara göre dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (tablo 9).

4.3 Hastaların Kategorik Verilerinin Analizi

Hastaların DEXA skoruna göre normal ve osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdesi incelenerek Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 12. Tüm hastaların tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre)

Spine T 12. ay			p#
Spine T 0. ay	Normal n (%) Osteopeni / osteoporoz n (%)		0,013
	Normal n (%)	Osteopeni / osteoporoz n (%)	
	Osteopeni/osteoporoz n (%)		
	39 (95,1)	2 (4,9)	
	12 (44,4)	15 (55,6)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında spine T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 27 hastanın 12'sinde (%44,4) 12. ayda spine T skoru normal aralıkta saptandı ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0,013$).

Tablo 13. Tüm hastaların tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre)

	Femur T 12. ay		p#
	Normal n (%)	Osteopeni/osteoporoz n (%)	
Femur T 0. ay	Normal n (%)	39 (95,1)	0,004
	Osteopeni/osteoporoz n (%)	14 (48,3)	
		15 (51,7)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında femur T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 29 hastanın 14'ünde (%48,3) 12. ayda T skoru normal aralıkta saptandı ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0,004$).

Tablo 14. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve 12. ayında normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre)

	Spine T 12. ay		p#
	Normal n (%)	Osteopeni/osteoporoz n (%)	
Spine T 0. ay	Normal n (%)	28 (96,6)	0,006
	Osteopeni/osteoporoz n (%)	11 (47,8)	
		12 (52,2)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli grup değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında spine T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 23 hastanın 11'inde (%47,8) 12. ayda T skoru normal aralıkta saptandı ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0,006$).

Tablo 15. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre)

	Femur T 12. ay		p#
	Normal n (%)	Osteopeni/osteoporoz n (%)	
Femur T 0. ay	Normal n (%)	30 (100)	<0,001
	Osteopeni/osteoporoz n (%)	13 (52)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli grup değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında femur T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 25 hastanın 12'sinde (%48) 12. ayda T skoru normal aralıkta saptandı ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (p<0,001).

Tablo 16. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (spine T skoruna göre)

	Spine T 12. ay		p#
	Normal n (%)	Osteopeni/osteoporoz n (%)	
Spine T 0. ay	Normal n (%)	7 (87,5)	1,000
	Osteopeni/osteoporoz n (%)	1 (50)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif grup değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında spine T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 2 hastanın 1'inde (%50) 12. ayda T skoru normal aralıkta saptandı ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Tablo 17. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda normal, osteopeni/osteoporoz olanların sayısı ve yüzdeleri (femur T skoruna göre)

		Femur T 12. ay		p#
		Normal n (%)	Osteopeni/osteoporoz n (%)	
Femur T 0. ay	Normal n (%)	5 (83,3)	1 (16,7)	1,000
	Osteopeni/osteoporoz n (%)	2 (50)	2 (50)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif grup değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında femur T skorunda osteopeni veya osteoporoz saptanan 4 hastanın 2'sinde (50) 12. ayda T skoru normal aralıkta saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Tablo 18. Tüm hastaların TAF tedavisinin başında ve 12.ayındaki spot idrarda protein/kreatinin oranına göre proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Spot idrar proteinüri 12. ay		p#
		Yok n (%)	Var n (%)	
Spot idrar proteinüri 0. ay	Yok n (%)	65 (98,5)	1 (1,5)	0,070
	Var n (%)	7 (77,8)	2 (22,2)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında spot idrarda proteinüri olmayan 66 hastanın 1'inde (%1,5) 12. ayda proteinüri saptanırken tedavi başlangıcında proteinüri olan 9 hastanın 7'sinde (%77,8) 12.ayda proteinüri saptanmadı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,070).

Tablo 19. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda spot idrarda proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Spot idrar proteinüri 12. ay		p#
		Yok n (%)	Var n (%)	
Spot idrar proteinüri 0. ay	Yok n (%)	47 (97,9)	1 (2,1)	0,125
	Var n (%)	6 (75)	2 (25)	

TDF deneyimli hastalarda da tedavi başlangıcında spot idrarda proteinüri olmayan 48 hastanın 1'inde (%2,1) 12. ayda proteinüri saptandı, tedavi başlangıcında proteinüri olan 8 hastanın 6'sında (%75) 12.ayda proteinüri saptanmadı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,125).

Tablo 20. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda spot idrarda proteinüri saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Spot idrar proteinüri 12. ay		p#
		Yok n (%)	Var n (%)	
Spot idrar proteinüri 0. ay	Yok n (%)	12	0	NA
	Var n (%)	1	0	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif hasta grubunda tedavi başlangıcında spot idrarda poteinüri olan 1 hasta vardı, tedavinin 12. ayında ise proteinürisi olan hasta saptanmadı.

Tablo 21. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Total-k 12. ay		p#
		Normal n (%)	Yüksek n (%)	
Total-k 0. ay	Normal n (%)	26 (76,5)	8 (23,5)	0,791
	Yüksek n (%)	6 (16,2)	31 (83,8)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar içinde 4 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 71 hasta analiz edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında total kolesterol seviyesi normal olan 34 hastanın 8'inde (%23,5) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında total kolesterol yüksekliği olan 37 hastanın ise 6'sında (%16,2) 12.ayda kolesterol yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,791$).

Tablo 22. TDF deneyimli grupta tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	Total-k 12. ay		p#
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	
Total-k 0. ay	Normal n(%)	17(68)8(32)	0,388
	Yüksek n(%)	4(14,3)24(85,7)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli grupta 3 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 53 hasta analiz edildi. TDF deneyimli hastalarda TAF tedavisinin başlangıcında total kolesterol seviyesi normal olan 25 hastanın 8'inde (%32) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında total kolesterol yüksekliği olan 28 hastanın 4'ünde (%14,3) 12.ayda kolesterol yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,388$).

Tablo 23.Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda total kolesterol yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	Total-k 12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
Total-k 0. ay	Normal n (%)	5 (100)	0,500
	Yüksek n (%)	2 (28,6)	
		5 (71,4)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif grupta 1 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 12 hasta değerlendirildi. Naif hasta grubunda tedavi başlangıcında total kolesterol seviyesi normal olan 5 hastanın hepsinin 12. ayda da normal idi, tedavi başlangıcında total kolesterol yüksekliği olan 7 hastanın

2'sinde (%28,6) 12.ayda kolesterol yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,500$).

Tablo 24. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		LDL 12. ay		p#
		Normal n (%)	Yüksek n (%)	
LDL 0. ay	Normal n (%)	32 (84,2)	6 (15,8)	1,000
	Yüksek n (%)	5 (15,6)	27 (84,4)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar içinde 5 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 70 hasta analiz edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında LDL seviyesi normal olan 38 hastanın 6'sında (%15,8) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında LDL yüksekliği olan 32 hastanın 5'inde (%15,6) 12.ayda LDL yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=1,000$).

Tablo 25. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		LDL 12. ay		p#
		Normal n (%)	Yüksek n (%)	
LDL 0. ay	Normal n (%)	19 (76)	6 (24)	0,754
	Yüksek n (%)	4 (14,8)	23 (85,2)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli grupta 4 hastanın eksik verisi olması nedeniyle 52 hasta değerlendirildi. TDF deneyimli grupta tedavi başlangıcında LDL seviyesi normal olan 25 hastanın 6'sında (%24) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında LDL yüksekliği olan 27 hastanın 4'ünde (%14,8) 12.ayda LDL yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,754$).

Tablo 26. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda LDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	LDL 12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
LDL 0. ay	Normal n (%)	8 (100)	1,000
	Yüksek n (%)	0 (0)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif hasta grubunda 1 hastanın eksik verisi olması nedeniyle 12 hasta değerlendirildi. Naif grupta LDL düzeyi tedavi başlangıcında normal olan hastaların hepsi 12. ayda da normal, yüksek olan hastaların hepsi 12. ayda da yüksek saptandı (p=1,000).

Tablo 27. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda HDL yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	HDL 12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
HDL 0. ay	Normal n (%)	9 (100)	0,250
	Yüksek n (%)	3 (4,8)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar içinde 4 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 71 hasta değerlendirildi. Tüm hastalar incelendiğinde tedavi başlangıcında HDL seviyesi normal olan 9 hastanın hepsi 12. ayda da normaldi, tedavi başlangıcında HDL yüksekliği olan 62 hastanın 3'ünde (%4,8) 12.ayda HDL yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,250).

Tablo 28. Toplam hasta grubunda tedavi başında ve sonunda TG yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	TG 12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
TG 0. ay	Normal n (%)	42 (84)	0,791
	Yüksek n (%)	6 (30)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalar içinde 5 hastanın verisi eksik olması nedeni ile 70 hasta analiz edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında TG seviyesi normal olan 50 hastanın 8'inde (%16) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında TG yüksekliği olan 20 hastanın 6'sında (%30) 12.ayda TG yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,791$).

Tablo 29. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda TG yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	TG 12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
TG 0. ay	Normal n (%)	33 (84,6)	6 (15,4)
	Yüksek n (%)	4 (30,8)	9 (69,2)

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli grupta 4 hastanın verisi eksik olması nedeniyle 52 hasta analiz edildi. TDF deneyimli grupta tedavi başlangıcında TG seviyesi normal olan 39 hastanın 6'sında (%15,4) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında TG yüksekliği olan 13 hastanın 4'ünde (%30,8) 12.ayda TG yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. Ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,754$).

Tablo 30. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda trigliserit yüksek saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	TG *12. ay		p#
	Normal n (%)	Yüksek n (%)	
TG * 0. ay	Normal n (%)	6 (85,7)	1 (14,3)
	Yüksek n (%)	2 (40)	3 (60)

*TG: Trigliserit. # $p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif grupta 1 hastanın eksik verisi olması nedeni ile 12 hasta analiz edildi. Naif grupta tedavi başlangıcında TG seviyesi normal olan 7 hastanın 1'inde (%14,3) 12. ayda yüksek saptandı, tedavi başlangıcında TG yüksekliği olan 5 hastanın 2'sinde (%40) 12.ayda

TG yüksekliği saptanmadı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=1,000$).

Tablo 31. Tüm hastaların tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve grade 1 /grade 2/grade 3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Yağlanma 12. ay				p#
		Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Yağlanma 0. ay	Yok	37 (77,1)	8 (16,7)	2 (4,2)	1 (2,1)	0,051
	Grade 1	2 (12,5)	7 (43,8)	7 (43,8)	0 (0)	
	Grade 2	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75)	0 (0)	
	Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastaların 0. ve 12. aydaki hepatobiliyer USG'deki yağlanma varlığı ve dereceleri tablo 27'de verildi. Tedavinin 0 ve 12. ayı arasında yağlanma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,051$).

Tablo 32. TDF deneyimli hasta grubunda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve grade 1/grade 2/grade 3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Yağlanma 12. ay				p#
		Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Yağlanma 0. ay	Yok	28 (77,8)	5 (13,9)	2 (5,6)	1 (2,8)	0,259
	Grade 1	2 (16,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	0 (0)	
	Grade 2	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0 (0)	
	Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	

$p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

TDF deneyimli hastaların 0. ve 12. aydaki hepatobiliyer USG'deki yağlanma varlığı ve dereceleri tablo 28'de verildi, 0 ve 12. ay arasında yağlanma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,259$).

Tablo 33. Naif hasta grubunda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide yağlanma olmayan ve g1 /g2/g3 yağlanma olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		Yağlanma 12. ay			p#
		Yok	G1	G2	
Yağlanma 0. ay	Yok	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)	0,082
	G1	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	
	G2	0 (0)	0 (0)	2 (100)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Naif gruptaki hastaların tedavinin 0. ve 12. Aydaki hepatobiliyer USG'deki yağlanma varlığı ve dereceleri tablo 29'da verildi, tedavinin 0 ve 12. ayı arasında yağlanma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,082).

Tablo 34. Tüm hastalarda tedavi başında ve sonunda hepatobiliyer ultrasonografide parankimi homojen/ince granüler olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

		parankim 12. ay		p#
		homojen n (%)	İnce granüler n (%)	
parankim 0. ay	Homojen n (%)	53 (93)	4 (7)	0,549
	İnce granüler n (%)	7 (43,8)	9 (56,3)	

#p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm hastalarda tedavi başlangıcında karaciğer parankimi homojen olan 57 hastanın 4'ünde (%7) 12. ayda karaciğer parankimi ince granüler saptandı, tedavi başlangıcında karaciğer parankimi ince granüler olan 16 hastanın 7'sinde (%43,8) 12.ayda karaciğer parankimi homojen saptandı; istatistiksel açıdan tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayı arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,549). TDF deneyimli hasta grubu ve naif hasta grubunda da tedavinin başlangıcı ve 12. ayı arasında karaciğer parankim özellikleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (sırası ile p=0,289; p=0,500).

Tablo 35. Tüm hastalarda tedavi başında ve 12.ayında hepatobiliyer ultrasonografide hepatosplenomegali saptanan hastaların sayısı ve yüzdeleri

	HSM* 12. ay		p#
	Yok n (%)	var n (%)	
HSM* 0. ay	Yok n (%)	4 (92,3)	0,375
	Var n (%)	1 (4,8)	

*HSM: hepatosplenomegali. #p<0,05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Toplam hasta grubunda; tedavi başlangıcında USG' de HSM saptanmayan 52 hastanın 4'ünde (7,7) 12. ayda HSM saptandı, tedavi başlangıcında USG' de HSM saptanan 21 hastanın sadece 1'inde (4,8) 12. ayda HSM görülmedi. İstatiksel açıdan toplam hasta grubunda, TDF deneyimli grupta ve naif hasta grubunda 0. ve 12. ayda fark saptanmadı (p değerleri sırası ile: 0,375; 0,625; 1,000).

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü enfeksiyonu birçok aşılama politikasına rağmen ciddiyetini koruyan global bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde ve tüm dünyada siroz ve HCC gelişiminde en önemli nedendir (20). Kronik hepatit B de tedavi amacı HBV DNA replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ve bu sayede HBV enfeksiyonuna bağlı siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini artırmaktır. Bununla birlikte günümüz tedavi seçenekleri ile hepatosit nükleusundaki cccDNA'ya etki edilemediğinden tam olarak eradike edilememektedir. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunda tedavi süresi belirsizdir ve genellikle hayat boyu tedaviye devam edilmektedir (1). Uzun tedavi süresi ilaç etkinliği, güvenliği, yan etki profili, ilaç etkileşimleri ve daha birçok yönden takip gerektirmektedir.

Günümüzde HBV direncine karşı yüksek bariyerle ilişkilendirilen antiviral tedaviler; entekavir (ETV), tenofovirdisoproksilfumarat (TDF) ve tenofoviralafenamid (TAF) tedavileridir (89). TDF alan hastalarda antiviral direnç belirtisi şimdiye dek gösterilememekle birlikte; yan etki gelişimi değerlendirildiğinde proksimal tubulopati, hipofosfatemi, asidoz, kemik mineralizasyonunda azalma gibi yan etkiler gelişebileceği tespit edilmiştir. Entekavir güvenli yan etki profiline sahip olmasına rağmen düşük oranda da olsa direnç bildirilmiştir (5, 6). TAF günümüzde kemik ve böbrek üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle giderek ön plana çıkmaktadır. TAF, TDF ye kıyasla daha düşük sistemik tenofovir maruziyetine sahip tenofovir ön ilacı olup yüksek intrahepatik aktif ilaç konsantrasyonuna ulaşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük sistemik doz maruziyeti sonucu böbrek tübüler sistem harabiyeti ve kemik mineral yoğunluğunun azalması gibi sistemik yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (7). Ülkemizde; kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde TAF tedavisi diğer seçeneklere göre daha yenidir. TAF tedavisi alan hastaların uzun süreli gözlemlerinin yer aldığı çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda farklı bir antiviral almakta iken çeşitli nedenlerle TAF tedavisine geçilen ve naif TAF başlanan hastaların, retrospektif 12 aylık takip süresi içindeki verilerini sunarak literatüre katkıda bulunmak hedeflendi. Bu amaçla TAF tedavisi başlangıcında ve 1. Yılında ALT, AST, GGT, ALP, amilaz, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, üre, kreatinin, eGFR, fosfor, kalsiyum, total kolesterol, LDL, HDL, TG, total kolesterol düzeyleri, DEXA skorları değerlendirildi.

Ülkemizdeki literatür değerlendirildiği kadarıyla çalışmamızdaki parametrelerin tümünün bir arada değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılabilmektedir.

Literatür incelendiğinde; ALT düzeyi ile ilgili çalışmamızla benzer ve farklı sonuçlara sahip çalışmalara ulaşılmıştır. Liang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; TDF tedavisi almakta iken TAF tedavisine geçilen ve 12 aydan daha uzun süre takip edilen 393 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada TDF deneyimi sonrası TAF'a geçişte medyan ALT anlamlı olarak 12. ayda daha düşük saptanmıştır (21,0 [16,0-29,9] U/L' ye karşılık 25,0 [19,0-34,0] U/L; $p<0,001$) (90). Toyoda ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada da TDF den TAF'a geçildikten sonra ALT normalizasyonu önemli ölçüde artmıştır ($p=0,003$) (91). Ülkemizden bildirilen Sargın ve arkadaşlarının yaptığı TDF, TAF ve entekavir tedavisi alan 469 KHB hastası incelendiği çalışmada da TDF sonrası TAF'a geçen hastalarda yine ALT düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$) (92). Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmaların aksine; TDF tedavisi altında iken TAF tedavisine geçen hastalarda ortalama ALT değeri istatistiksel açıdan önem arz eden bir değişiklik göstermemiştir. Hasta sayısı az olması, hastaların komorbidite durumları, öncesinde alınan TDF tedavi sürelerinin farklı veya kısa süreli oluşu çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu nedenle çalışmamızın; literatürdeki bu çalışmaları desteklemediğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte Su ve arkadaşlarının yaptığı gerçek yaşam verilerinin olduğu retrospektif bir çalışma bizim araştırmamızı desteklemekteydi. Su ve arkadaşlarının çalışmasında; TDF başlangıcı ile TAF' a geçiş tarihi arasında ALT normalizasyon yüzdesi %26,3 ten %81,4 yükseldiği görülmüştür ($p<0,001$). TAF a geçiş sonrası 48 hafta sonunda ise ALT normalizasyonu %89,2 ye yükselse de bizim çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığı gösterilmiştir ($p=0,428$) (93). Çalışmamızda TDF deneyimli grupta TAF tedavisi sonrası ALT düzeyinin anlamlı değişmemiş olması; TAF başlangıcında ALT düzeyinin normal aralıkta olmasından kaynaklanmış olabilir. Sargın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da naif TAF başlanan hasta grubunda serum ALT düzeylerinde istatistiksel anlamlı gerileme görülmüştür (92). Bizim çalışmamızda da Naif grupta ALT düzeyi açısından TAF başlangıcı ile 12. ayı arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür ($p=0,023$)

Literatüre baktığımızda üre, kreatinin, eGFR değerleri takibi değerlendirildiğinde bizim çalışmamız ile benzer ve aksi yönde sonuçları olan çalışmalara ulaşılmıştır. Farag ve arkadaşları tarafından Kanada'da yapılan 11 akademik kurumun katıldığı bir çalışmada TAF

alan 176 hasta bir yıldan uzun süre izlenmiştir. 176 hastanın 143'ü nükleozid analogu ile tedavi deneyimli (%88 TDF) deneyimli, 33'ü naif olan bu çalışmada; TDF tedavisi sırasında renal bozulma saptanan ($eGFR < 60$ mL/dk) hastaların çoğunluğu (%76) TAF 'tan bir yıl sonra $eGFR$ artışı yeniden sağlandığı görülmüştür. ($p=0,009$). Ayrıca evre 2 kronik böbrek hastalığı olan ($eGFR=60-89$) hastalarda TDF tedavisi sırasında tahmin edilen $eGFR$ düşüşü, TAF'a geçtikten sonra durmuştur ($p=0,09$) (94). Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada da daha önce TDF, entekavir ve kombinasyon tedavisi alan 391 hastanın 144 haftalık verileri retrospektif değerlendirilmiştir. Bu çalışmada başka bir nükleozit analogundan TAF'a geçiş yapan hastaların 144 hafta sonraki izleminde $eGFR$ değerlerinde iyileşme görülmüştür (87). Surial ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada HIV/HBV koinfekte, $gfr < 90$ ve HIV viral yükü < 200 copy olan hastaların verileri incelenmiştir. TDF den TAF geçildikten 1 yıl sonra GFR, idrar protein/kreatinin oranı, ALT düzeyi değerlendirilmiştir. 106 hastanın yer aldığı çalışmada 84 (%79,2) hastanın GFR si 60-89 mL/dk/1,73 m arasında, 22 (%20,8) hastanın GFR si < 60 mL/dk/1,73 m olduğu gösterilmiştir. TDF den TAF' a geçildikten 1 yıl sonra GFR si 60-89 mL/dk/1,73 m arasında olan hastaların GFR değeri 3,2 mL/dk/1,73 m (%95 güven aralığı 1,2-5,2) lik artış gösterirken , GFR si < 60 mL/dk/1,73 m olan hastaların GFR si 6,2 mL/dk/1,73 m (%95 güven aralığı 2,4-10,0) lik artış göstermiştir (95). Bizim çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak üre, kreatinin ve $eGFR$ düzeyleri tüm hastalarda TAF a geçiş sonrası 0. ve 12. aylar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların bazal $eGFR$ değerlerinde iyileşme olmamakla beraber herhangi bir kötüleşme de görülmedi. Çalışmamıza kronik böbrek hastalığı olan hastalar dahil edilmediği için $eGFR$ de bir yükselme görmediğimizi düşünmekteyiz. Ayrıca TDF tedavisi süresi değişkenlik göstermekte olup TDF'ye bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen hastalar olmaması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Sargın ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli bir çalışmada TDF, TAF ve entekavir tedavisi alan 469 KHB hastası incelenmiştir. Bu çalışmada TDF sonrası TAF'a geçiş yapan 77 hastanın GFR değerleri bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı değişiklik göstermemiştir. ($p=0,51$) (92).

Literatür incelendiğinde; spot idrarda protein/kreatinin oranı karşılaştırılması açısından daha çok HIV hastalarında yapılan çalışmalar olduğu görülmüştür. Hepatit B hastalarında az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Çalışmamız Hepatit B hastalarında spot idrarda protein/kreatinin oranı değerlendirilen ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Gupta

ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde TAF bazlı rejim ve TDF bazlı rejimi karşılaştırmak için HIV enfeksiyonuna sahip hastaların yer aldığı 26 klinik çalışma incelenmiş ve verileri bir havuzda toplanmıştır. Bu çalışmalardan 7 büyük randomize çalışma (2 si tedavi naif, 5 i tedavi değişikliği yapılan) seçilerek tedaviye bağlı proteinüri, serum kreatinin, kreatinin klirensi, üriner biyobelirteç değişiklikleri sunulmuştur. 9322 HIV li hastanın yer aldığı bu meta-analizde 6360 hasta TAF bazlı rejim almakta iken 2962 hasta TDF bazlı rejim almıştır. TAF alan hastalarda proksimal renal tübülopati vakası yokken TDF bazlı rejim alanlarda 10 vaka bildirilmiştir ($p<0,001$). Renal yan etki nedeni ile ilacı bırakma durumu TAF bazlı rejim alanlardan 3 vaka (3/6360), TDF bazlı rejim alanlarda 14 vaka(14/2962) bildirilmiştir. ($p<0,001$). TAF bazlı rejim alanlarda, TDF bazlı rejim alanlara göre 96 haftalık izlem sonrası daha olumlu renal biyobelirteç değişiklikleri olmuştur (6). Surial ve arkadaşlarının yaptığı, HIV/HBV koinfekte hastaların yer aldığı prospektif bir çalışmada TDF den TAF geçildikten 1 yıl sonra spot idrar protein/kreatinin oranı genel olarak azalmıştır (-6,3 mg/mmol %95 güven aralığı -10,0- -2,7) (95). Bizim çalışmamızda da spot idrarda protein/kreatinin oranı; TDF tedavisi sonrası TAF' a geçilen hastalarda tedavi değişikliğinin 1. yılında anlamlı gerilemiştir ($p=0,022$). Bu açıdan literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca naif grupta TAF tedavisi sonrası spot idrarda protein/kreatinin oranında anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p=0,477$).

TDF tedavisinin renal proksimal tübülopati yaparak hipofosfatemiyi yaptığı düşünülmektedir. Ancak Sandmann ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif kohort çalışmada 102 HIV tanılı hasta değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastalar hipofosfatemisi olan ancak başka tübüler disfonksiyon göstergesi olmayan hastalardan seçilmiştir. TDF bazlı rejim sonrası TAF tedavisine geçilen hastalarda geçişten 6 ay önce ve 9 ay sonra fosfat ölçümü yapılarak serum fosfor düzeyinde anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. (TAF :0,91'e karşı TDF: 0,92 mmol/l $p=0,579$) (96). Bizim çalışmamızda da TDF tedavisinden TAF a geçen hastalarda serum fosfor seviyesinde literatürdeki bu çalışmaya benzer şekilde anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,276$). Ayrıca tedavi naif grupta da serum fosfor seviyesinde de TAF başlangıç ve 12. ayında anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,062$).

Sano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; farklı bir nükleozit analogu tedavisi altında iken TAF' a geçilen hastaların 6 aylık biyokimyasal ve virolojik belirteçleri değerlendirilmiştir. 33 Japon hastanın yer aldığı bu çalışmada TDF'den TAF'a geçiş, NA ile tedavi öyküsünden bağımsız olarak serum alkalen fosfataz düzeyi anlamlı ölçüde gerilediği

görülmüştür (320 ± 126 'dan 283 ± 124 'e $p=0,028$) (97). Shokoohi ve arkadaşlarının Kanada merkezli yaptığı bir çalışmada 6 aydan uzun süreli TDF bazlı ilaç kullanım öyküsü olan 651 HIV tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların TAF a geçiş ten 12 ay sonraki verileri değerlendirildiğinde ALP düzeyi geçiş sonrası önemli ölçüde gerilediği görülmüştür (98). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde TDF den TAF tedavisine geçildikten sonra ALP düzeyi anlamlı ölçüde gerilemiştir ($p<0,01$). Naif grupta ise TAF tedavisinin 12. ayında ALP düzeyinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

TDF in kemik mineral dansitesi üzerine negatif etkisi bilinmektedir. TAF'ın TDF'ye kıyasla daha düşük sistemik tenofovir maruziyeti nedeniyle KMD üzerine daha az yan etkisi olacağını öngören çalışmalar mevcuttur. Fong ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptığı bir çalışmada TDF tedavisi sonrası TAF tedavisine geçen 75 kronik hepatit B hastası değerlendirilmiştir. Hastalar daha önce en az 12 ay TDF alan ve geçiş sırasında HBV DNA <21 IU/mL olan hastalar arasından seçilmiştir. Kalça ve omurga kemik mineral yoğunluğu geçiş gününde, 12 ve 24 haftalık TAF tedavisi sonrası değerlendirilmiştir. Kemik mineral dansitesi başlangıçtan 12. Haftaya kadar önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. (kalça için $+ \%12,9$ ve omurga için $+ \%2,4$ $p<0,01$)(99). Seto ve arkadaşlarının yaptığı çift kör bir çalışmada TDF ve TAF'ın uzun dönem sonuçları karşılaştırılmıştır. TDF alan 432, TAF alan 866 hastanın dahil edildiği çalışmada 96 hafta sonunda TAF grubunda TAF grubuna kıyasla anlamlı olarak kalça ve omurga T skorlarında daha az düşüş görülmüştür ($p<0,001$)(10). Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede çok merkezli, randomize, çift kör iki faz 3 çalışma incelenmiştir. 96 hafta boyunca TAF ya da TDF' den biri ile tedavi alan hastaların tümü 96. Haftada TDF ve TAF grubu şeklinde açık etiketlenmiştir. Tüm hastalara 48 hafta daha TAF tedavisi verilerek toplam tedavi 144 haftaya tamamlanmıştır. TAF grubu 866, TDF grubu 432 hasta olmak üzere toplam 1298 hastanın değerlendirildiği çalışmada kalça ve omurga KMD sindeki düşüşler TAF grubunda anlamlı olarak daha az saptanmıştır. ($p<0,001$) (100). Chan ve arkadaşları tarafından yapılan ve hala devam eden, uluslararası, çok merkezli bir çalışmada 1473 kronik HBV hastası taranarak uygun bulunan 873 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 581'i TAF 292'si TDF alan hastaların tedavinin 48. haftasındaki visitinde TAF grubunda kalça ve omurga T skorları TDF'ye kıyasla anlamlı olarak daha az düşüş göstermiştir (kalça $p<0,0001$, omurga $p<0,0001$) (101). Ülkemizde, Karaşahin ve arkadaşları tarafından çok merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada 480 TAF alan hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 340'ı TDF deneyimli, 140'ı naif olduğu bu çalışmada TDF

deneyimli olanların TAF'a geçtikten 6 ay sonra kalça ve omurga T skorlarında önemli ölçüde iyileşmeler görülmüştür. ($p<0,05$)(102). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde TDF tedavisinden TAF tedavisine geçen hastalarda kalça ve omurga T skorları 1 yılın sonunda belirgin yükselmiştir. (kalça için $p<0,001$ omurga için $p=0,008$). Bununla birlikte naif grupta TAF tedavisi 1. Yılında T skorlarında anlamlı değişiklik olmamıştır (kalça için $p=1,000$; omurga için $p=0,575$) Bu bize TAF tedavisinin T skoru üzerine olumsuz etkisinin az olduğunu düşündürmüştür ancak kısıtlı sayıda hastamız olduğundan bu açıdan daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

TDF'in lipid düşürücü etkisi bilinmektedir. TAF tedavisinde daha düşük sistemik doz nedeni ile bu olumlu etkinin daha az olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle TDF'den TAF'a değişim yapılan hastalarda kolesterol artışı öngörülmektedir. Literatür incelendiğinde TAF'ın lipid profili etkisi açısından farklı sonuçlara sahip çalışmalara ulaşılmıştır. Mallon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TDF bazlı rejimden TAF bazlı rejime geçiş yapan 6451 HIV tanılı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların TAF'a geçişten önce ve sonraki ziyaretlerinde seri lipid ölçümleri yapılmıştır. TAF'a geçişten sonra 3. ay ve 9. ay ölçümlerinde LDL ve TG anlamlı ölçüde arttığı, 9. ayda platoya ulaştığı, 16. aya kadar artışın devam ederek, 16. aydan sonra azaldığı gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak KHB'li hastalar üzerinde yapılmış olup çalışmamızda TDF'den TAF'a geçenlerde değişikliğin 12. ayında lipid profilinde kötüleşme olmayıp; TDF ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik gösterilmemiştir ($p>0,05$). Hastaların ana tanıları farklı oluşu, komorbidite durumları ve kullandıkları ek ilaçlar nedeni ile bizim çalışmamızda aynı sonuca ulaşmadığımızı düşünmekteyiz. Jeong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; TAF alan KHB tanılı 237 hasta; TDF alan KHB li hastalar, tedavi almayan inaktif KHB'li hastalar ve HBV ile enfekte olmayan hastalar ile karşılaştırılarak TAF'ın lipid profili üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada TDF grubunda 48. haftada total kolesterol düzeyinde önemli düşüş gösterilmiştir ($p<0,001$). TAF grubunda, inaktif KHB'li hasta grubunda ve HBV ile enfekte olmayan grupta ise total kolesterol düzeyinde belirgin değişiklik görülmemiştir. Ayrıntılı lipid profili değerlendirildiğinde; TAF grubu, inaktif KHB'li hasta grubu ve HBV ile enfekte olmayan grup arasında LDL, total-k, TG düzeyleri ve LDL/HDL, total-k/HDL oranları açısından fark gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda TDF in lipid düşürücü etkisi kabul edilmiş bununla birlikte TAF'ın da tedavi almayan inaktif KHB'li hastalar ve HBV ile enfekte olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında lipid profilini kötüleştirmediği düşüncesine

ulaşılmıştır (104). Bu çalışmada TAF alan ile tedavi almayan KHB grubu arasında fark olmayışı ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da tedavi naif olan grupta TAF sonrası lipid profilinde herhangi bir kötüleşme görülmemiştir. Ancak çalışmamız daha fazla hasta sayısını içeren ve kontrol grubunun olduğu çalışmalarla desteklenmelidir. Ülkemizde, Güner ve arkadaşları tarafından yapılan ve kendi kliniğimizin de katıldığı çok merkezli bir çalışmada tedavi deneyimli, TAF başlanan 509 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların farklı bir tedaviden TAF'a geçiş tarihinde, TAF'ın 6. ayında ve 12. ayındaki verileri karşılaştırılmıştır. HDL , LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri TAF başlangıcı ve 1. Yılı arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$) (105). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TDF tedavisinden TAF'a geçen hastalarda TAF başlangıç ve 12. ayı arasında LDL, HDL, TG, total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bektaş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 39'u naif 186'sı tedavi deneyimli toplam 225 hasta incelenmiştir. Ortalama 22 ay takip edilen hastaların TAF tedavisi sonrası bizim çalışmamızla benzer şekilde toplam grupta LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir. (106)

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda KHB tanılı, TDF tedavisinden TAF'a geçen ve naif olup TAF başlanan hastalarda TAF tedavisinin biyokimyasal, serolojik, radyolojik, moleküler yanıtları ile etkinlik ve güvenliği araştırıldı. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif karakterde olması en önemli kısıtlayıcı yönleridir. Hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması diğer kısıtlayıcı faktörler arasında yer aldı. Bununla birlikte; çalışmamızda gerçek yaşam verilerinin sunulması, ülkemizde TAF tedavisinde diğer nükleo(z)it analoglarına göre daha az deneyim ve çalışma olması, literatüre katkı sağlaması açısından önemli sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları:

1. TDF'den TAF'a geçiş yapan tüm hastalarda HBV DNA negatifliği devam etti, naif TAF başlanan hastaların hepsinde 3. aydan önce virolojik yanıt sağlandı.
2. TDF'den TAF'a geçiş yapan hastaların 12. ayında ALT ve AST düzeyinde anlamlı değişiklik olmadı.
3. TDF'den TAF'a geçiş yapan hastaların 12. ayda üre, kreatinin, eGFR gibi renal biyobelirteçleri değişmezken spot idrarda protein/kreatinin oranı anlamlı ölçüde geriledi. Naif TAF başlananlarda üre, kreatinin, eGFR, spot idrarda protein/kreatinin oranı değişmedi.
4. TDF'den TAF'a geçiş yapan ve naif hasta grubunda serum fosfor düzeyinde anlamlı değişiklik olmadı.
5. ALP düzeyi, TDF deneyimli grupta TAF tedavisi 12. ayın sonunda belirgin geriledi, naif grupta anlamlı değişiklik olmadı.
6. TDF deneyimli grupta TAF tedavisi 12. ayında hem kalça hem de omurga T skorlarında literatürle uyumlu şekilde istatistiksel anlamlı düzeyde yükselme görüldü.
7. TDF deneyimli grupta ve naif grupta TAF tedavisinin 12. ayında lipid profilinde kötüleşme olmayıp anlamlı bir değişiklik görülmedi. Total-k, TG, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı.

Günümüzdeki antivirallerle KHB'de antiviral tedavi uzun süre ve çoğu zaman yaşam boyu devam etmektedir. Bu nedenle hastaların ilaç etkinlik ve güvenlik açısından belli

aralıklarla sürekli takip edilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda TAF tedavisinin TDF'e bağı toksisite riski fazla olan ve lamuvidin maruziyeti olup da entekavir direnç riski nedeni ile tercih edilmediğı hastalarda iyi bir seçenek olacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile uzun vadede yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HL, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. 2017;67(2):370-98.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 Ankara2018 [Son erişim tarihi: 15.12.2022]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar>.
3. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans A, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. 2006;101(8):1797-803.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. 2009;50(3):661-2.
5. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim Y-S, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. 2018;68(4):672-81.
6. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron Jr JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. 2019;33(9):1455.
7. Lee BT, Chang M, Lim C, Bae HS, Fong TL. Bone and renal safety profile at 72 weeks after switching to tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients. 2021;5(2):258-63.
8. Ma Z, Zhang E, Gao S, Xiong Y, Lu MJ. Toward a functional cure for hepatitis B: the rationale and challenges for therapeutic targeting of the B cell immune response. 2019;10:2308.
9. Rajoo AS, Lim S-G, Phyo WW, Tun T, Dan Y-Y, Lee Y-M, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: A comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver definitions. 2017;9(28):1133.
10. Seto W-K, Asahina Y, Brown TT, Peng C-Y, Stanciu C, Abdurakhmanov D, et al. Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection. 2018.
11. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. 2016;10:1-98.

12. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. 2015;386(10003):1546-55.
13. World Health Organization. (2017). Hepatitis B 2017 [Son erişim tarihi: 11.12.2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/hepatitis>.
14. ÜNAL HÜ, SARUÇ M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış.
15. Tülek, N. (2019). Hepatit B İnfeksiyonlarının İmmünopatogenezi. *FLORA*, 24(1), 1-10.
16. Ozacar T. SA. Hepatit B Virusu, in Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi,. Ozacar T. SA, editor2017.
17. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. 2009;49(S5):S13-S21.
18. Locarnini S, editor Molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in liver disease; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, USA
19. Christian T, Henry L, Anna LJL. Hepatitis B virus infection. 2014;384:2053-63.
20. Thio CL, Hawkins C, Bennett J, Dolin RJM, Douglas,, principles Bs, diseases poi. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. 2015;8:1815-39.
21. Hu J, Seeger CJ. Hepadnavirus genome replication and persistence. 2015;5(7):a021386.
22. Douglas M, Mandell GJP. Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2005;1:40.
23. Tseng T-C, Kao J-H. Elimination of hepatitis B: is it a mission possible? 2017;15:1-5.
24. Tzeng H-T, Tsai H-F, Liao H-J, Lin Y-J, Chen L, Chen P-J, et al. PD-1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. 2012;7(6):e39179.
25. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. 2011;11:1-12.
26. Yapali S, Talaat N, Lok AS, hepatology. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. 2014;12(1):16-26.

27. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. 2007;132(4):1287-93.
28. Chang K-M. Hepatitis B immunology for clinicians. 2010;14(3):409-24.
29. Chang K-M, Liu MJ. Chronic hepatitis B: immune pathogenesis and emerging immunotherapeutics. 2016;30:93-105.
30. Inan N. Hepatit B Patogenezi, in Viral Hepatit 2018 1. Baskı R.Güner, F.Tabak, Editors.2021:p. 157-165
31. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma SJV. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. 2012;30(12):2212-9.
32. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. 2016;2:163.
33. Lok AS, Lai CL. α -Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. 1989;9(1):110-5.
34. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. 2022;28(2):216.
35. Akhan S, Aymioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşısı raporu. 2014;27(Suppl 1):2-18.
36. Amarapurkar DN, Amarapurkar AJ. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. 2002;1(4):192-5.
37. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-book: Elsevier health sciences; 2019.
38. Cacoub P, Saadoun D, Bourlière M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. 2005;43(5):764-70.
39. Penagos L, Calle L, Santos ÓJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis B. 2016;31(3):283-7.
40. Kappus MR, Sterling RK, hepatology. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. 2013;9(2):123.
41. TABAK, Ö. F., & SALTOĞLU, N. (2013). Viral Hepatit 2013.

42. Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. 2012;143(3):637-45.
43. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. 2016;151(5):986-98. e4.
44. Cornberg M, Wong VW-S, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL-YJ. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. 2017;66(2):398-411.
45. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei LJ. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. 2016;228:39-47.
46. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. Int J Clin Pract. 2021;75(12):e14812.
47. Trépo C, Chan HL, Lok AJ. Hepatitis B virus infection. 2014;384(9959):2053-63.
48. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. 2013;1:161-80.
49. Afyon M, Artuk CJ. Hepatit B virüs enfeksiyonunda atipik serolojik profiller. 2016;15(3).
50. Zhang J-M, Xu Y, Wang X-Y, Yin Y-K, Wu X-H, Weng X-H, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and heterologous subtype-specific antibodies to HBsAg among patients with chronic hepatitis B virus infection. 2007;44(9):1161-9.
51. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, de Paula Scalioni LJWjov. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. 2015;4(4):323.
52. Vivekanandan P, Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. 2010;10(7):921-35.
53. Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorelama Sistemlerinin Yeri. 2022;35(3).
54. Yılmaz G, Kostakoğlu U. Hepatit B Tanısında Noninvaziv Yöntemler, in Viral Hepatit 2018 1. Baskı R.Güner, F.Tabak, Editors.2021:p. 110-113.
55. Bataller R, Brenner D. Liver fibrosis. 2005;115(2):209-18.
56. Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A, et al. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. 2005;22(9):769-74.

57. Lu L-G, Zeng M-D, Wan M-B, Li C-Z, Mao Y-M, Li J-Q, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. 2003;9(11):2574.
58. Marcellin P, Chang T-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. 2003;348(9):808-16.
59. Chen C-J, Yane H, Iloeje U, Jen C-L, You S-L, Liaw YJ. 489 Predicting liver disease complications (HCC and cirrhosis) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: The REVEAL-HBV study. 2006(44):S182.
60. Ishak K. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. 2000;113(1):40-55.
61. AYDIN O, Yildiz L, Kefeli M, BARIŞ S, Kandemir B. Reproducibility of the Ishak Modified Histologic Activity Index in the evaluation of chronic viral hepatitis. 2005;21(3-4):058-61.
62. Ms C, Reddy K. Review article: the evolving role of liver biopsy. 2004;20(3):249-59.
63. Li J, Mao R-C, Li X-L, Zheng J-W, Qi X, Yuan Q, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. 2018;50(5):482-9.
64. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra SJ. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. 1998;93(1):44-8.
65. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. 2003;38(2):518-26.
66. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. 2007;46(1):32-6.
67. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. 2016;43(4):458-69.
68. Varbobitis I, Papatheodoridis G, hepatology m. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. 2016;22(3):319.

69. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. 2013;58(3):872-80.
70. Sonneveld MJ, Brouwer WP, Van der Meer AJ. Posttreatment hepatitis B surface antigen seroreversion: the bane of combination therapy in chronic hepatitis B? 2016;150(5):1254-5.
71. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elakashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. 2016;150(1):134-44. e10.
72. Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in Korean patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-alpha 2a (pegasys): TRACES study. 2016;95(14).
73. Palumbo EJ. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. 2008;12:355-7.
74. Fung J, Lai C-L, Seto W-K, Yuen M-F. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. 2011;66(12):2715-25.
75. 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. 2009;136(2):486-95.
76. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Bresadola F, Rocca Gd, Viale P. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient. 2005;5(3):634-.
77. Song X, Hu Z, Zhang H. Acute Dystonia Induced by Lamivudine. 2005;28(4):193-4.
78. Matthews S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. 2006;28(2):184-203.
79. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. 2009;50(6):2001-6.
80. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? 2015;211(3):374-82.

81. Wong GLH, Tse YK, Wong VWS, Yip TCF, Tsoi KKF, Chan H. Long-term safety of oral nucleos (t) ide analogs for patients with chronic hepatitis B: a cohort study of 53,500 subjects. 2015;62(3):684-93.
82. Abdul Basit S, Dawood A, Ryan J, Gish RJ. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. 2017;10(7):707-16.
83. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist E-I, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. 2015;59(6):3563-9.
84. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. 2016;1(3):196-206.
85. Papatheodoridis GV, Chan HL-Y, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. 2015;62(4):956-67.
86. Tekin S. Kronik Hepatit B'de Antiviral Tedavi Kesilme Zamanı. 2019;32(1).
87. Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, Ooho A, Furusyo N, Kajiwarra E, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos (t) ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. 2022;56(4):713-22.
88. ME EEV, DERNEĞİ A. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 2021.
89. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad M. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. 2016;63(1):261.
90. Liang LY, Yip TCF, Lai JCT, Lam ASM, Tse YK, Hui VWK, et al. Tenofovir alafenamide is associated with improved alanine aminotransferase and renal safety compared to tenofovir disoproxil fumarate. 2022;94(9):4440-8.
91. Toyoda H, Leong J, Landis C, Atsukawa M, Watanabe T, Huang DQ, et al. Treatment and renal outcomes up to 96 weeks after tenofovir alafenamide switch from tenofovir disoproxil fumarate in routine practice. 2021;74(2):656-66.
92. Celik U, Dusunceli I, Ustundag YJ. Comparison of the side effects of antivirals in chronic hepatitis B patients: a single-center experience. 2022;85(4):587-92.

93. Su P-Y, Su W-W, Hsu Y-C, Huang S-P, Yen H-H. Real-world experience of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: a retrospective study. 2021;9:e12527.
94. Farag MS, Fung S, Tam E, Doucette K, Wong A, Ramji A, et al. Effectiveness and renal safety of tenofovir alafenamide fumarate among chronic hepatitis B patients: real-world study. 2021;28(6):942-50.
95. Surial B, Béguelin C, Chave J-P, Stöckle M, Boillat-Blanco N, Doco-Lecompte T, et al. Brief report: switching from TDF to TAF in HIV/HBV-Coinfected individuals with renal dysfunction—a prospective cohort study. 2020;85(2):227.
96. Sandamann L, Stoll M, Behrens G. Hypophosphatemia in people living with HIV: No benefit when switching from TDF to TAF. 2021.
97. Sano T, Amano K, Ide T, Kawaguchi T, Kuwahara R, Arinaga-Hino T, et al. Short-term efficacy after switching from adefovir dipivoxil and tenofovir disoproxil fumarate therapy to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B. 2021;14(1):1-.
98. Shokoohi M, Gupta M, Crouzat F, Smith G, Kovacs C, Brunetta J, et al. Changes in renal and metabolic indices after switching from tenofovir disoproxil fumarate—to tenofovir alafenamide—containing ART among individuals with HIV in Canada: A retrospective study. 2021;32(9):861-71.
99. Fong TL, Lee BT, Tien A, Chang M, Lim C, Ahn A, et al. Improvement of bone mineral density and markers of proximal renal tubular function in chronic hepatitis B patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. 2019;26(5):561-7.
100. Ogawa E, Furusyo N, Nguyen M, development, therapy. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy. 2017;3197-204.
101. Chan H, Fung S, Seto W, Chuang W, Chen C, Kim H, et al. GS-US-320-0110 Investigators Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. 2016;1:185-95.
102. Karasahin O, Kalkan IA, Dal T, Toplu SA, Harputoğlu M, Mete AO, et al. Real-life data for tenofovir alafenamide fumarate treatment of hepatitis B: the Pythagoras cohort. 2021;21(2).

103. Mallon PW, Brunet L, Fusco JS, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP, et al., editors. Lipid changes after switch from TDF to TAF in the OPERA Cohort: LDL cholesterol and triglycerides. Open Forum Infectious Diseases; 2022: Oxford University Press US.
104. Jeong J, Shin JW, Jung SW, Park EJ, Park N, Hepatology M. Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: a propensity score-matched analysis. 2022;28(2):254.
105. Guner R, Yoruk G, Karabay O, Yamazhan T, Baykam N, Yildirim M, et al. Real life efficacy, renal and lipid profile data of tenofovir alafenamide in switched chronic hepatitis B patients. 2022;11:2.
106. Bektaş E, Yılmaz A, Kıkılı C, Nuriyev K, İstemihan Z, Şenkal İ, et al. Real-World Data Of Tenofovir Alafenamide In Treatment-Naive And Experienced Patients With Chronic Hepatitis B: More Efficacy, Less Side Effects. 2022.