T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KULLANILAN TENOFOVİR MONOTERAPİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Gonca DEMİRBÜKEN

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KULLANILAN TENOFOVİR MONOTERAPİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Gonca DEMİRBÜKEN

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Elif DOYUK KARTAL

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gonca DEMİRBÜKEN'e ait 'Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Kullanılan Tenofovir Monoterapisinin Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Nurettin ERBEN Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ……..
Tarih ve …../….. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ.Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Gaye USLUER'e, Prof.Dr.İlhan ÖZGÜNEŞ'e, Prof.Dr.Elif DOYUK KARTAL'a, Prof.Dr.Nurettin ERBEN'e, Doç.Dr.Saygın NAYMAN ALPAT'a ve Dr.Öğretim Üyesi Hasip KAHRAMAN'a, tez çalışmamın istatistik değerlendirme aşamasında yardımcı olan Prof.Dr.Fezan ŞAHİN'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Hayatım boyunca, maddi ve manevi varlıklarını her zaman yanımda hisettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demirbüken, G. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Kullanılan Tenofovir Monoterapisinin Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2022. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, evrensel önemli bir halk sağlığı sorunudur. Retrospektif bu tez çalışmasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde KHB enfeksiyonu tanısıyla, yüksek direnç bariyerli potent ajan olan tenofovir monoterapisi (Tenofovir Disoproksil Fumarat) ile en az 12 ay takip edilmiş ve edilmekte olan, ilaç kullanımı düzenli, 18 yaş ve üzeri hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. HBeAg durumuna göre tedavi başı verileri karşılaştırıldığında, HBeAg – olguların tedavi başı HBV DNA ortanca değeri, HBeAg+ olgulara kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.009). Tenofovir tedavisinin 36. ayında 47 hastanın 43 (%91.5)'ünün, 48. ayında değerlendirilen 41 hastanın 37 (%90)'sinin, 60. ayında 33 hastanın 32 (%97)'sinin, 72. ayında 24 hastanın 23 (%96)'ünün, 84. ayında 22 hastanın 21(%95)'inin, 120. ayında 11 hastanın tamamının virolojik yanıtı mevcuttu. Olguların, tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36 ay eGFR ortanca değerlerinin giderek azalma eğiliminde olduğu; ancak normal sınırlarda kaldığı görüldü. Tedavi başı ile 24. ve 36.ay, 3. ay ile 24. ve 36 ay arasında eGFR değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.006, p=0.002, p=0.012 ve p=0.004). Tedavi başı eGFR≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR ≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 43 (%79.6), 10 (%18.5), ve 1 (%1.9) hasta mevcutken; tedavinin 36. ayına gelindiğinde, sırasıyla 34(%63), 18(%33) ve 2(%4) hasta mevcuttu. Sonuç olarak; tenofovir monoterapisi, virolojik yanıt ve takip süresince virolojik baskılanma açısından etkin; yan etki açısından güvenilir ajandır. Kreatin yanında, doz veya ajan değişiminde de yol göstermesi bakımından eGFR de takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir, Uzun Dönem

ABSTRACT

Demirbuken, G. Evaluation of Long-Term Results Tenofovir Monotherapy Used in Chronic Hepatitis B Infection. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Specialization Thesis in Medicine;2022. Chronic hepatitis B (CHB) infection is an important global public health problem. This retrospective study was conducted at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic. It was aimed to evaluate the long-term results of patients aged 18 years and older, who were followed up for at least 12 months with CHB infection, tenofovir monotherapy (Tenofovir Disoproxil Fumarate), a potent agent with a high resistance barrier, and whose drug use was regular. When the data at the beginning of the treatment were compared according to the HBeAg status, the median HBV DNA value at the beginning of the treatment in HBeAg – cases was found to be significantly lower than in the HBeAg+ cases (p=0.009). In the 36th month of tenofovir treatment, 43 (91.5%) of 47 patients, 37 (90%) of 41 patients at 48th month, 32 (97%) of 33 patients at 60th month, and 23 (96%) of 24 patients at 72nd month of treatment, 21 (95%) of 22 patients at month 84, and all 11 patients at month 120 had virological response. The median values of 0-3-6-12-24-36 months, eGFR tended to decrease gradually; but remained within normal limits. Significant difference was found between the beginning of the treatment and the 24th and 36th months, and between the 3rd and 24th and 36th months in terms of eGFR values (p=0.006, p=0.002, p=0.012 and p=0.004, respectively). At the beginning of the treatment, there were 43 (79.6%), 10 (18.5%), and 1 (1.9%) patient in the groups with eGFR≥90 ml/min, eGFR 90-60 ml/min, and eGFR ≤60 ml/min, respectively; by the 36th month of treatment, there were 34 (63%), 18 (33%) and 2 (4%) patients, respectively. As a result, tenofovir monotherapy is an effective agent in terms of virological response and virological suppression during follow-up and a safe agent in terms of side effects. In addition to creatine, eGFR should also be monitored to guide dose or agent changes.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Tenofovir, Long-Term

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xiii
TABLOLAR DİZİNİ xiv
GRAFİKLER DİZİNİ xv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tarihçe 3
2.2. Viroloji 3
2.2.1. Virüsün Yapısı 3
2.2.2. Virüsün Genomu 4
2.2.3. Virüsün Subtipleri ve Genotipleri 5
2.2.4. Virüsün Replikasyonu 7
2.3. Kronik Hepatit B Epidemiyolojisi 9
2.4. Bulaş Yolları 11
2.5. İmmünpatogenez 13
2.6. Hastalığın Doğal Seyri ve Klinik 16
2.6.1. Akut Enfeksiyon 16
2.6.2. Kronik Enfeksiyon 17
2.7. Tanı 21
2.7.1. Serolojik 22
2.7.2. Moleküler 26
2.7.3. Biyokimyasal 26
2.7.4. Histopatolojik 28
2.7.5. Noninvaziv 29

2.8. Tedavi 30
2.8.1. Amaç 30
2.8.2. Endikasyon 30
2.8.3. Antiviral Ajanlar 34
2.8.4. Antiviral Direnç 36
2.8.5. Tedaviye Yanıt Tanımlamaları 36
2.8.6. Tedavi Sonlanım Noktaları 37
2.9. Korunma 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi 40
3.2. Araştırma Grubu 40
3.3. Çalışmada Kullanılan Tanımlamalar 40
3.4. Verilerin Elde Edilmesi 41
3.5. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1. Demografik Özellikler ve Tenofovir Tedavi Başı Verileri 42
4.1.1. 36 Aylık Tedavi Süresini Tamamlayan Olguların Analizi 42
4.2. Virolojik Yanıt 61
4.2.1. Tedavinin 36. Ayını Tamalamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi 61
4.2.2. Tedavinin 48. Ayını Tamamlamış Olguların Violojik Yanıt Analizi 63
4.2.3. Tedavinin 60. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi 63
4.2.4. Tedavinin 72. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi 63
4.2.5. Tedavinin 84. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi 63
4.2.6. Tedavinin 120. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi 63
4.2.7. Tedavinin 36. Ayındaki Virolojik Yanıtın Olguların HBeAg Durumuna Göre Analizi 64
4.2.8. Tedavinin 36. Ayındaki Virolojik Yanıtın Olguların Tedavi Başı Viral Yük Durumuna Göre Analizi 65
4.3. Serolojik Yanıt 66
4.4. Biyokimyasal Yanıt 66

4.5. Böbrek Toksisite Değerlendirmesi 68
4.6. Noninvaziv İnflamatuar Parametreler 72
4.6.1. 36 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv İnflamatuar Parametrelerin Analizi 72
4.6.2. 60 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv İnflamatuar Parametrelerin Analizi 75
4.6.3. 84 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv İnflamatuar Parametrelerin Analizi 78
5. TARTIŞMA 80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 94
KAYNAKLAR 95

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD: *''American Association fort he Study of Liver Disease''* Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

ACIP: *''Advisory Committee on Immunization Practices''* Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu

ADV: Adefovir

AFP: Alfa Fetoprotein

AHB: Akut Hepatit B

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

Anti-HAV IgG: HAV IgG Antikoru

Anti-HBc: HBV Kor Antikoru

Anti-HBe: HBeAg Antikoru

Anti-HBs: Hepatit B Yüzey Antikoru

Anti-HCV: HCV Antikoru

Anti-HDV: HDV Antikoru

Anti-HIV: HIV Antikoru

APASL: *''Asian Pacific Associationfor the Study of the Liver''* Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği

AST: Aspartat Aminotransferaz

AuAg: Avustralya Antijeni

bp: Baz Çifti

C: Kor

cccDNA: *''Covalently Closed Cirular DNA''* Kovalent Kapanmış Sirküler DNA

Cp: Prekor/kor Başlatıcı

CTL: *''Cytotoxic T Lymphocytes''* Sitototksik T Lenfosit

dk: Dakika

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DR1: *''Direct Repeats 1''* Direkt Tekrar 1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: *''European Association of the Study of Liver Disease''* Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği

Enh: *''Enhancer* '' Düzenleyici

ER: Endoplazmik Retikulum

ETV: Entekavir

GGT: Gamma Glutamil Transferaz

HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

HAV: Hepatit A Virüsü

HBcAg: Hepatit B Kor Antijeni

HBeAg: Hepatit B e Antijeni

HBeAg+: HBeAg pozitif

HBeAg–: HBeAg negatif

HBIG: Hepatit B Immunglobulin

HBsAg: Hepatit B Yüzey Antijeni

HBsAg+: HBsAg pozitif

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: Hepatoselüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

HIV: *''Human Immundeficiency Virus''* İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

IFN-α: İnterferon Alfa

IFN-β: İnterferon Beta

IFN-γ: İnterferon Gamma

Ig G: İmmünglobulin G

Ig M: İmmünglobulin M

INR: *''International Normalization Ratio''* Uluslararası Normalizasyon Oranı

IU: İnternasyonel Ünite

kb: Kilobaz

KHB: Kronik Hepatit B

LAM: Lamivudin

log: Logaritma

µg: Mikrogram

ml: Mililitre

mRNA: Mesajcı RNA

NA: Nükleozit/Nükleotid Analoğu

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

Nm: Nanometre

NÜS: Normalin Üst Sınırı

ORF: *'' Open Reading Frame''*Açık Okuma Çerçevesi

P: Polimeraz

P-C: Porta-sentral

PCR: *''Polimerase Chain Reaction''* Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Peg IFN: Pegile Interferon

pgRNA: Pregenomik RNA

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

P-P: Porta-portal

Pre-C: Pre-kor

PTZ: Protrombin Zamanı

rcDNA: *''Relaxed Circular DNA''* Gevşek Sirküler DNA

RNA: Ribo Nükleik Asit

rt PCR: *''Real Time''* Gerçek Zamanlı PCR

sn: Saniye

S1p: Pre S1 Başlatıcı

S2p: Pre S2 Başlatıcı

SS: Standart Sapma

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TBV: Telbivudin

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TKAD: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

VHSD: Viral Hepatitle Savaş Derneği

Xp: X başlatıcı

ŞEKİLLER

2.1. Hepatit B Virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler 5

2.2. KHB enfeksiyonunun doğal seyri 21

2.3. Akut ve kronik HBV enfeksiyonunda serolojik işaretlerin seyri 26

TABLOLAR

2.1. HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyada coğrafik dağılımı 6
2.2. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaş şekilleri 11
2.3. Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi 15
2.4. HBV'ye ait serolojik tetkiklerin yorumu 25
2.5. HBV enfeksiyonu evrelerinin değerlendirilmesinde tanısal testler 27
4.1. HBeAg– ve HBeAg+ grupların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri 45
4.2. Tedavi naif ve tedavi deneyimli grupların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri 49
4.3. HBV DNA düzeyine göre grupların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri 53
4.4. HAİ skoruna göre grupların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri 56
4.5. Fibrozis skoruna göre grupların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri 60
4.6. HBV DNA düzeyinin 36 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi 61
4.7. Tenofovir tedavisi altında virolojik yanıta ulaşan hasta sayıları ve oranları 61
4.8. eGFR değerinin 36 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi 69
4.9. 36 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre eGFR sınıf dağılımları 70
4.10. eGFR değerinin 60 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi 72
4.11. 36 aylık tenofovir tedavisi altında PLO değerinin aylara göre değişimi 73
4.12. 36 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi 74
4.13. 36 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değerinin aylara göre değişimi 75
4.14. 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre NLO değişimi 76
4.15. 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre PLO değişimi 76
4.16. 60 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi 77
4.17. 60 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değerinin aylara göre değişimi 78
4.18. 84 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi 79

GRAFİKLER

4.1. HBeAg durumuna göre virolojik yanıta ulaşma grafiği 65

4.2. Tedavi başı viral yüke göre grupların virolojik yanıta ulaşma grafiği 66

4.3. 36 aylık tenofovir tedavisi altında ALT normalizasyon grafiği 67

4.4. 36 aylık tenofovir tedavisi altında AST normalizasyon grafiği 68

4.5. 36 aylık tenofovir tedavisi altında eGFR ≥90 ml/dk'dan 90-60 ml/dk seviyesine gerileyen hastaların eGFR durum grafiği 71

1.GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV); *Hepadnaviridae* ailesi, *Orthohepadnavirüs* genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1). Hepatit B enfeksiyonu, hepatoselüler inflamasyon ve nekroz oluşturabilen zarflı bir Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsü olan HBV tarafından oluşturulan bir tablodur. HBV enfeksiyonu; akut veya kronik seyir gösterebilir. Klinik spektrumu, asemptomatik hastalıktan progresif fulminan hastalığa kadar değişir. Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) 6 ay veya daha uzun süre kalıcılığı olarak tanımlanan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, evrensel önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2019 yılı itibariyle Dünya'da 296 milyon insan KHB enfeksiyonu ile yaşamakta ve her yıl 1.5 milyon yeni enfeksiyon olduğunu tahmin edilmektedir. KHB enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz ve hepatoselüler karsinomdur (HCC). 2019'da hepatit B enfeksiyonu, çoğunlukla siroz ve HCC olmak üzere tahmini 820.000 ölümle sonuçlanmıştır (2, 3).

Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu ile izlenen hastalarda, akut ve subakut karaciğer yetmezliği gelişmesinin önlenmesi ana tedavi hedefidir. Hastalık ilişkili semptomların süresinin azaltılmasıyla hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin yanı sıra kronikleşme riski de azalmaktadır; bunlar da tedavinin diğer ilgili hedefleri olarak kabul edilebilir.

KHB enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda, sağ kalım ve yaşam kalitesini artırmak, HCC'ye ilerlemeyi engellemek tedavinin temel amacıdır. Ayrıca anneden bebeğe bulaşın, hepatit B reaktivasyonun önlenmesi, HBV ilişkili ekstrahepatik belirtilerin önlenmesi ve tedavisi de diğer hedefler olarak kabul edilir.

KHB enfeksiyonunun tedavisinde temel olarak iki ana ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar İnterferon-alfa (IFN-α) ve Nükleozid/Nükleotid Analogları (NA)'dır. Günümüzde İnterferon bazlı tedavi rejimlerinin kullanımı uygun şartların sağlandığı sınırlı hasta popülasyonunda önerilirken, hastaların oldukça önemli bir kısmında yüksek direnç bariyerine sahip olan NA'ların kullanımı önerilmektedir. Bunlar; tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir (ETV) ve tenofovir alafenamid (TAF)'dir (4).

Bu tez çalışmasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde kronik hepatit B

enfeksiyonu tanısıyla, yüksek direnç bariyerli potent ajan olan tenofovir (TDF) monoterapisi ile en az 12 ay takip edilmiş ve edilmekte olan hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatitler ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmıştır. Kan ve kan ürünleri ile salgın oluşturduğu, 1883'de Bremen'deki tersane işçilerinin çiçek aşısı sırasında belgelenmiştir (5).

Viral hepatit üzerine modern araştırmalar ilk defa 1963 yılında Nobel Ödüllü Baruch S. Blumberg'in Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini açıklaması ile başlamıştır (6). Birkaç yıl sonra AuAg'nin, HBsAg olduğu kabul edilmiştir (7).

Dane ve arkadaşları (8), 1970 yılında hepatit B virionlarını, enfekte kişilerin serumlarında elektron mikroskobu ile tanımlamışlardır. "Dane parçacıkları" olarak bilinen virionların dışı bir zarf ile çevrelenmiştir. Avustralya antijenini içeren, daha yoğun 27 nanometre (nm) çapında bir çekirdekten oluşan, 42 nm küresel parçacıklar olarak görülmüştür (8). Magnius ve Espmark (9),1972 yılında virüsün 'e antijeni'ni tanımlamışlardır.

Virüsün DNA'sı 1979 yılında *''Polimeraz Chain Reaction''* Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çoğaltılmıştır ve tam nükleotid dizisi çıkarılmıştır (10). Virüs DNA'sının PCR yöntemi ile çoğaltılması da Nobel Ödülü kazanmış çalışmalardandır.

Virüsün yapısının anlaşılmasıyla başlayan; HBV'nin moleküler biyolojisi, epidemiyolojisi, tanı ve tedavisi ile korunma yönünden çok önemli çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

2.2. Viroloji

2.2.1. Virüsün Yapısı

HBV; *Hepadnaviridae* ailesi, *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı virüstür. Replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (Hepatotrop) bir virüstür (1). HBV; 3200 baz çifti (bp) uzunluğunda halkasal ancak kovalent olarak kapalı olmayan formda, kısmen çift sarmallı ''*Relaxed Circular DNA*''gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılan genom içeren, 42 nm çapında zarflı bir virüstür (11). Fosfoprotein yapısında 240 viral kapsid proteinin ikozahedral simetri ile bir araya gelmesiyle oluşan 27 nm çapındaki nükleokapsid,

viral genomik DNA ve DNA polimerazı paketlemektedir. Bu basit protein yapı, hepatit B kor antijeni (HBcAg) olarak bilinir (12). Nükleokapsid, endoplazmik retikulumda (ER) tomurcuklanma sırasında zarf kazanır ve bu lipoprotein yapıdaki zarf üzerinde HBsAg bulunur. HBsAg'nin; büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olmak üzere üç formu mevcuttur (13, 14). HBV ile enfekte hastaların serumunda elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Enfeksiyöz virüs partikülleri, "Dane partikülü" olarak adlandırılır ve viral DNA genomunun bir kopyasını içeren, küresel yapılardır. Filamentöz yapılar ve küçük yuvarlak partiküller ise viral nükleik asit içermezler; dolayısıyla enfeksiyöz değildir (15, 16).

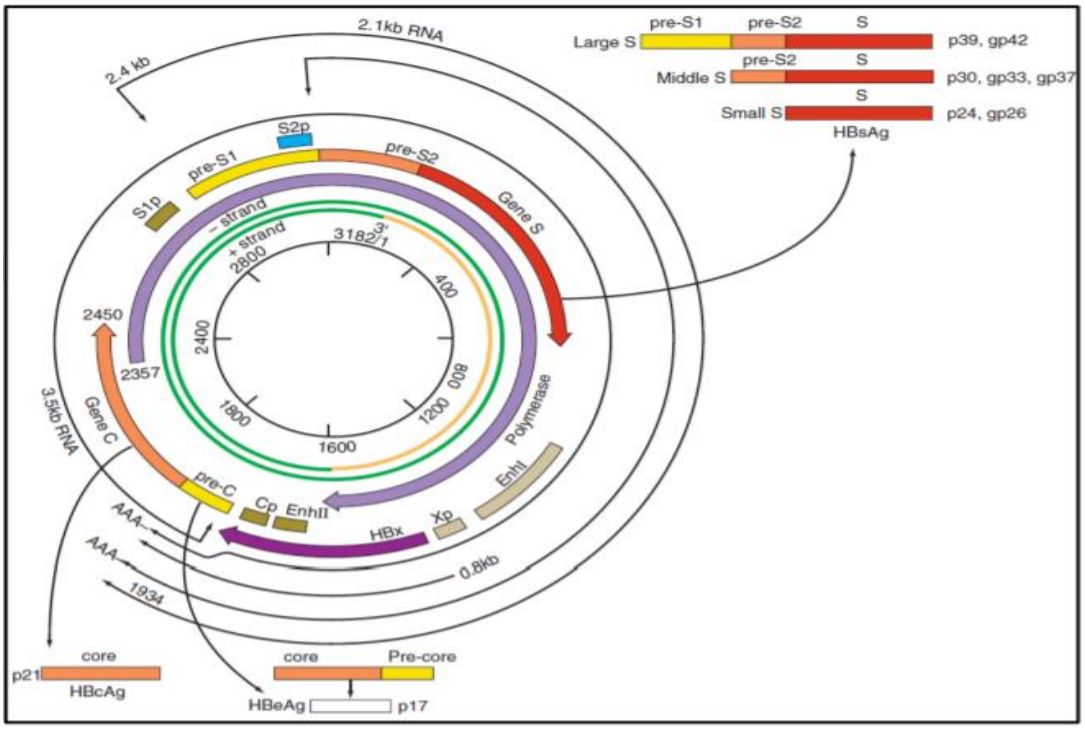
2.2.2. Virüsün Genomu

HBV genomu, 3200 bp uzunluğunda halkasal ancak kovalent olarak kapalı olmayan formda, kısmen çift sarmallı rcDNA olarak adlandırılır. Viral DNA'nın negatif iplikçiği tam uzunluktadır. Buna karşılık pozitif iplikçiğin 3' ucu değişken uzunluktadır ve tüm genomun 2/3'ü kadardır. Negatif iplikçiğin 5' ucuna kovalent olarak viral DNA polimeraz bağlıdır. Pozitif iplikçiğin 5' ucunda pregenomik Ribo Nükleik Asit (pgRNA)'den arta kalan ve pozitif iplikçik sentezinde primer olarak kullanılan kısa bir RNA oligomeri bulunur (11).

HBV, proteinleri sentezlerken kayan çerçeveler esasına göre aynı genomik dizileri, farklı *''Open Reading Frame''* açık okuma çerçevesi (ORF) olarak kullanır. Nükleotid dizilerinin yarısı birden fazla mesajcı RNA (mRNA) sentezi için kullanılır. Aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Böylece birbiri ile ilişkili birden fazla protein sentezlenir (17). "Prekor/kor" ya da "C" geni, nükleokapsidin oluşumu için gerekli nükleokapsid proteini ile yapısal olmayan ve hepatit B e antijeni (HBeAg) olarak bilinen prekor proteinini kodlar. "Polimeraz" ya da "P" geni, revers transkriptaz ve RNase H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini; "preS/S" geni, viral yüzey proteinleri olan zarf proteinlerini, "X" geni de küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar (16). X proteini '*covalently closed circular DNA*' kovalent kapanmış sirküler DNA (cccDNA) transkripsiyonu için gereklidir (18).

HBV'nin mRNA sentezini yöneten 4 transkripsiyon başlatıcı bölgesi bulunmaktadır. Bunlar; prekor/kor başlatıcı (Cp), preS1 başlatıcı (S1p), preS2/S

başlatıcı (S2p), X başlatıcı (Xp) bölgelerdir. Bu başlatıcı bölgeler, RNA polimeraz 2 enziminin yardımıyla, farklı başlangıç kodonlarını kullanarak 7 farklı protein sentezlenmesini sağlar. Bu bölgelerin aktivitesi de 2 düzenleyici *(enhancer)* (Enh 1 ve Enh 2) genom bölgesi tarafından düzenlenir (19). Hepatit B virüsünün genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve protein yapıları şematik olarak Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler -Thio ve Hawkins (20)'den alınmıştır.

2.2.3. Virüsün Subtipleri ve Genotipleri

HBV, HBsAg antijenik determinantlarına göre subtiplere ayrılır. HBsAg' nin tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantından başka 122. aminoasitte "d" (lizin) ya da "y" (arjinin), 160. aminositte "w" (lizin) ya da "r" (arjinin) özgüllüğünde olan toplam üç determinantının kombinasyonu ile dört ana subtip oluşur. "w" determinantının 127. Pozisyonundaki aminoasite göre dört ayrı tipinin bulunmasıyla ve "q" determinantının saptanması ile toplamda dokuz subtip (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq-) oluşmuştur (19). Dünya

genelinde 10 adet A'dan J'ye kadar harflendirilen HBV genotipi tanımlanmıştır. Bu genotiplerin ve subgenotiplerin coğrafik dağılımları tablo 2.1'de gösterilmiştir**.**

Tablo2.1. HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyada coğrafik dağılımı- Kurbanov ve ark. (21)'dan uyarlanmıştır.

Genotip	**Subgenotip**	**Coğrafik dağılım**
A	A1	Sahra altı Afrika
	A2	Kuzey Avrupa
	A3	Batı Afrika
B	B1	Japonya
	B2-B5	Çin, Doğu Asya, Endonezya, Filipinler, Tayvan, Vietnam
	B6	Alaska, Grönland, Kuzey Kanada
C	C1-C3	Çin, Kore, Tayvan, Güney Asya
	C4	Avustralya
	C5	Filipinler, Vietnam
D	D1-D5	Afrika, Avrupa, Hindistan, Akdeniz ülkeleri
E		Batı Afrika
F	F1-F4	Sentral Amerika, Güney Amerika
G		Fransa, Almanya, İngiltere
H		Amerika
I		Laos, Vietnam
J		Japonya, Ryukyu

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, ön planda D genotipi ile karşılaşılmıştır (22, 23).

Genotip ile tedavi yanıtı ve hastalık seyri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcut olup; interferon tedavisine yanıt oranlarının genotip C ve D'ye kıyasla genotip A ve B' de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (24, 25). Genotip C'nin, genotip B'ye kıyasla daha ciddi karaciğer hasarı ile birlikteliği gösterilmiştir (26).

2.2.4. Virüsün Replikasyonu

Virüsün plazma yarı ömrü 4 saattir ve hepatosite girdikten sonra replikasyon 17 saat ile 1.5 gün kadar sürer (27). HBV replikasyonu sitopatik değildir ve hücrede belirgin morfolojik değişiklik yapmaz (15). Virüsün preS proteini ile henüz tanımlanmamış olan hepatosit reseptörünün etkileşimiyle viral tutunma meydana gelir. Takibinde membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer ve pasif difüzyon ya da tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Viral polimeraz enzimi, pozitif iplikçiğin 5' ucuna tutunmuş olan kısa Ribo Nükleik Asit (RNA) dizisinden başlayarak pozitif iplikçiği tamamlar; daha sonra polimeraz, oligonukleotid RNA ve negatif iplikçikteki 8 bp fazla diziler molekülden ayrılır. Her iki iplikçik 3' ve 5' uçlarından birbirine bağlanarak cccDNA yapısı oluşur. Virüs enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA varlığı gösterilmiştir. Oldukça stabil bir yapı olan cccDNA, hepatosit içinde DNA giraz ve topoizomeraz enzimlerinin etkisiyle süpersarmal bir yapı oluşuturarak mini kromozom haline dönüşür. Enfekte hepatositlerde yaklaşık 25-50 kopya bulunan cccDNA'nın yarı ömrü 14-50 gün kadardır. Hepatosit çekirdeğindeki bu cccDNA rezervuarı, enfeksiyonun persistan olmasındaki en önemli faktördür (28). Çünkü persistan viral enfeksiyonlarda, viral genomun, enfekte hücrede hücre bölünmesi sırasında kaybolmayacak stabil formda bulunması ve böylece progeni genomların sürekli olarak üretebilmesi gereklidir. Çekirdek içine girdikten sonra viral yaşam döngüsünün sağlanması ve HBV enfeksiyonunun gelişmesi, yani enfeksiyonun sürdürülebilir olması cccDNA'nın oluşmasıyla olanaklıdır (11, 13). cccDNA'nın negatif iplikçiği hücresel mRNA sentezinden sorumlu olan RNA polimeraz 2 tarafından transkripsiyon şablonu olarak kullanılır ve genomdan daha uzun olan pgRNA ile daha kısa diğer subgenomik transkriptler sentezlenir. pgRNA, translasyon ve revers transkripsiyon şablonu olarak

kullanılır. cccDNA, viral pgRNA için kalıp görevi gördüğünden enfeksiyonun başladığını göstermektedir (11, 28, 29).

HBV genomu üzerinde 4 adet ORF bölgesi vardır. Bu bölgeler HBV'nin mRNA sentezini yöneten başlatıcı bölgeleridir (S1p, S2p, Cp, Xp) ve RNA polimeraz 2 enziminin yardımıyla, farklı başlangıç kodonlarını kullanarak 7 farklı protein sentezletir (19). Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler; "Prekor/kor" ya da "C" geni, "Polimeraz" ya da "P" geni, "preS/S" geni ve "X" geni'dir.

C geni, nükleokapsidin oluşumu için gerekli nükleokapsid proteini ile yapısal olmayan ve HBeAg olarak bilinen prekor proteinini kodlar.

P geni, revers transkriptaz ve RNase H aktivitelerine sahip olan viral polimeraz ile terminal proteini kodlar.

S geni, viral yüzey proteinleri olan zarf proteinlerini kodlar.

X geni de küçük, düzenleyici bir protein olan ve viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar (16).

S1p, 2.4 kilo baz (kb) transkriptlerin sentezini sağlar ve bu mRNA molekülü L zarf polipeptidini kodlar. S2p, M ve S zarf proteinlerini kodlayan 2.1 kb mRNA transkripsiyonunu yönlendirir. S2p, S1p'den daha güçlüdür; dolayısıyla majör S proteini sentezi her zaman L ve M'den çok daha fazla olur (16). Cp ise 3.5 kb, iki adet genomdan daha uzun pre-kor (pre-C) ve kor (C) RNA transkriptlerinin ekspresyonunu kontrol eder. Biraz daha uzun olan pre-C mRNA'nın translasyonuyla pre-C polipeptidi üretilir ve bu protein proteolitik yolla işlenerek HBeAg oluşur. C mRNA ise kor ve polimeraz proteinlerinin translasyonu için kullanılır (13). Xp ile sentezi düzenlenen 0.7 kb mRNA, X proteininin translasyonunu sağlar (16).
Transkripsiyon sürecinin ardından hem pgRNA hem de mRNA transkriptleri, progeni genom üretimi için şablon olarak kullanılacakları ya da translasyona uğrayacakları sitoplazmaya giderler (30).

pgRNA'nın translasyonuyla kor proteini ve viral polimeraz, subgenomik RNA'ların translasyonu ile 3 zarf proteini ve X proteini sentezlenmektedir (31).
pgRNA, reverz transkriptaz ile birlikte yeni oluşan kapsidler içinde paketlenir. Viral DNA replikasyonu sitoplazmada, henüz olgunlaşmamış nükleokapsidler içinde, bir

RNA ara molekülünün revers transkripsiyonu ile gerçekleşir (11, 16). Replikasyon süreci 5 adımda anlatılabilir:

1.Viral polimeraz, pgRNA'ya 5' epsilon sekansından bağlanır ve nükleokapsid moleküllerinin bir araya gelmesi sürecini başlatır. pgRNA epsilon sekansı, polimeraz ve nükleokapsid arasındaki etkileşim ribonükleoprotein kompleksinin oluşumuna yol açar. HBV kapsidi, replikasyonun gerçekleştiği bir partikül haline gelir. DNA polimerazın terminal protein bölgesi revers transkripsiyonun başlaması için primer olarak fonksiyon görür ve bu sürece "protein" ya da "nükleotid başlangıçlı revers transkripsiyon" adı verilir.

2.DNA polimeraz negatif polariteli DNA iplikçiğinin sentezini başlatır ve 3 nükleotid kadar ilerler.

3.Ardından polimeraz ve polimeraza kovalent olarak bağlı yeni oluşan DNA molekülü, pgRNA'nın 3' ucundaki Direkt Tekrar 1 (DR1) *(direct repeats 1)* bölgesine transloke olur ve pgRNA'nın kopyalanmasıyla negatif iplikçikli DNA sentezi devam eder.

4.Negatif iplikçikli DNA sentezi ile eşzamanlı olarak RNase H tarafından pgRNA degrade edilir. Ancak pozitif iplikçikli DNA sentezini başlatmak üzere pgRNA'nın 5' ucundaki DR1 sekansını içeren 15-18 nükleotidlik bir RNA oligomeri parçalanmaz.

5.Negatif iplikçiğin sentezinin tamamlanmasından sonra, pgRNA'nın 5' ucundaki degrade edilmeyen nükleotidler, pozitif iplikçik sentezinin başlaması için primer görevi görür ve pozitif iplikçiğin senteziyle çift iplikçikli lineer genom, rcDNA oluşturulur. rcDNA oluştuğunda nükleokapsidler matüre olur ve zarflanarak hücreden salınacak hale gelirler (11, 13, 32-34).

Matür kapsidler oluştuktan sonra ya ER'ye gider ve zarflanarak HBsAg polipeptidlerini edinir, ardından da 42 nm çapında Dane partikülleri olarak membrandan tomurcuklanır ya da hücre çekirdeğine dönerek cccDNA molekülü havuzunun artmasını sağlar (35).

2.3. Kronik Hepatit B Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılı itibariyle Dünya'da 296 milyon insanın KHB enfeksiyonu ile yaşamakta ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon vakası

olduğunu tahmin etmektedir. 2019'da hepatit B enfeksiyonu, çoğunlukla siroz ve HCC olmak üzere tahmini 820.000 ölümle sonuçlanmıştır (3).

HBsAg prevalansı dünya genelinde coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. KHB prevalansının %0-2 aralığında olduğu bölgeler düşük prevalanslı, %2-8 arasındaki bölgeler orta prevalanslı, %8 ve üzerindeki bölgeler yüksek prevalanslı olarak sınıflandırılmıştır (36, 37).

Yüksek endemisite bölgelerinde enfeksiyon sıklıkla kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Bu dönemde asemptomatik enfeksiyon geçirilmesi nedeni ile akut hastalık tanısı az ancak; kronik karaciğer hastalığı ve HCC oranı yüksektir.

Orta endemisite bölgelerinde, enfeksiyon tüm yaş gruplarında, sıklıkla erişkin ve adolesanlarda oluşur ve bu sebeple akut enfeksiyon görülmektedir. Erişkinlerdeki akut enfeksiyonlar risk gruplarında görülmektedir.

Düşük endemisite bölgelerinde enfeksiyonların çoğu erişkinlerde ve risk gruplarında görülür (38).

HBV enfeksiyonu için risk grupları (5);

- Damar içi yoldan uyuşturucu kullananlar
- Homoseksüel erkekler, çok eşli heteroseksüeller
- Sık invaziv girişime maruz kalanlar
- Sık kan ve kan ürünü tarnsfüzyonu yapılanlar
- Hemofili ve hemodiyaliz hastaları
- HBV prevelansının yüksek olduğu ülkelere seyahat edenler
- Sağlık çalışanları ve mesleksel temas riski olanlar
- HBV taşıyıcısı kişilerin cinsel eşleri ve aile bireyleri
- HBV taşıyıcısı anneden doğan bebekler ve bakımevinde yaşayanlar.

Tablo 2.2.'de HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaş şekilleri gösterilmiştir.

Tablo 2.2. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve bulaş şekilleri (36, 37, 39).

	Yüksek	Orta	Düşük
HBV taşıyıcılık oranı	≥%8	%2-7	≤%2
Coğrafi dağılım	Güney Doğu Asya Çin Pasifik Adaları Alaska Sahraaltı Afrika	Akdeniz havzası Doğu Avrupa Japonya, Güney Amerika Ortadoğu	ABD Kanada Batı Avrupa Avustralya Yeni Zelanda
Enfeksiyonun kazanılma yaşı	Perinatal ve erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Enfeksiyonun bulaş yolu	Anneden bebeğe ve perkütan	Perkütan ve cinsel temas	Cinsel temas ve perkütan

HBV:Hepatit B Virüs

Türkiye'de 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ülkemizde HBsAg prevalansı %4.57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon kronik HBV ile enfekte kişi bulunduğu tahmin edilmiştir. Popülasyon genişliğine göre bölgesel HBsAg prevalans oranları ise Batı bölgelerde %3.47, İç Anadolu'da %4.86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6.72 olarak hesaplanmıştır (40). Gene ülkemizde, Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yapılan bir çalışmada, 2008-2011 yılları arasında 5460 hastada prevalans taraması yapılmış ve bu hastalarda HBsAg pozitifliğinin %4 olduğu saptanmıştır (41) . Viral Hepatit ile Savaş Derneği (VHSD) tarafından yürütülen çalışmada ise 150.298 hasta değerlendirilmiş, HBsAg pozitiflik oranı %2,7 olarak saptanmıştır (42).

2.4. Bulaş Yolları

Enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik

içermeyen yakın temas (horizontal) olmak üzere HBV'nin 4 ana bulaş yolu bulunmaktadır.

Anneden Çocuğa Bulaş: Yüksek endemik bölgelerdeki bulaşın başlıca sebebi vertikal yolla bulaştır (38). HBsAg pozitif (HBsAg+) bir anneden vertikal yolla bulaş; en sık doğum sırasında olmaktayken, doğum öncesi ya da doğum sonrası dönemde de geçiş meydana gelebilmektedir. HBV immunglobulin ve aşılama uygulamasından önce; HBsAg +, HBeAg negatif (HBeAg–) anneden doğan bebeklerde bulaşma oranının %10-30; HBsAg ve HBeAg'nin birlikte pozitif olduğu annelerden doğan bebeklerde ise bu oranın %70-90'lar civarında olduğu bildirilmiştir (43).

Perinatal bulaşmanın önlenmesinde, doğum sonrası bebeğe uygulanan aktif ve pasif immunizasyon uygulanması klasik korunma yoludur. Ancak viral yükü yüksek olan (HBV DNA>10^6 İnternasyonel Ünite (IU)/ mililitre (ml)) ve HBeAg pozitif (HBeAg+) annelerde, bebeğe doğum sonrası efektif olarak uygulanan aktif ve pasif immünizasyona rağmen vertikal geçişin >%10 olduğu saptanmış ve bu sebeple uygun immünizasyonun yanında viral yükün düşürülmesi için antiviral kullanımı önerilmektedir (4). Anne sütünde HBV DNA saptanmakla birlikte, özellikle uygun profilaksi alan bebeklerde, emzirme yoluyla hepatit B bulaşma ihtimali olası görülmemiş, yapılan çalışmalarda da bebeğe virüs geçişi saptanmamıştır (44, 45).

Cinsel Yolla Bulaş: Özellikle düşük endemik bölgelerdeki bulaşın başlıca sebebidir (38). Homoseksüel birliktelik, çok partnerli ilişkili, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bulaş riskini arttıran önemli faktörlerdir (46). HBV'nin cinsel yolla bulaşının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılanması, çok eşlilik durumu var ise aşıya ek olarak kondom kullanımı önerilmektedir (30).

Parenteral/Perkütanöz Bulaş: Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, akupunktur, dövme gibi işlemlerde ayrıca terapötik enjeksiyon veya sağlık bakımı ilişkili prosedürlerde kullanılan enfekte kanla kontamine olmuş ekipmanların kullanımıyla bulaş görülebilmektedir (46). Bu grupların eğitimi, strerilizasyon önlemlerine uyum, tek kullanımlık enjektör gibi uygulamalarla bu yolla gerçekleşen bulaş engellenmeye çalışılmaktadır.

Parenteral/perkutan yolla bulaşta bir alt başlık olan nozokomiyal bulaş; hastadan hastaya ya da hastadan sağlık personeline enfekte kontamine materyalle

temas ya da iğne batması sonucu gerçekleşmektedir. Sağlık çalışanlarından hastalara bulaşma, hastalardan sağlık çalışanlarına bulaşmadan daha nadirdir. Bulaşma genellikle uygun asepsi şartları sağlanmadan yapılan enjeksiyon uygulamaları sonrasında oluşmaktadır. Nozokomiyal bulaşma sıklıkla uzun süreli sütür atma işlemleri sırasında cerrahların parmaklarındaki kesiler ve eldivendeki yırtıklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında diyabetik hastalardaki kan şekeri takibi sırasında, elektroensefalografi (EEG) için kullanılan subdermal elektrotlar ve ilaç uygulamaları sırasındaki güvenli olmayan girişimler, HBV bulaşmasındaki diğer riskli uygulamalardır (47).

Horizontal Bulaş: Aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında, diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı durumlarda olan bulaş; horizontal bulaş olarak adlandırılmaktadır (48, 49). Bulaş mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olup; HBV ile enfekte kişinin deri çizikleri ya da diğer lezyonlarından, tükrük ya da idrardan bulaş olduğu düşünülmektedir (50). Cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilen HBV ile kontamine diş fırçası, traş makinesi, havlu, cımbız, tırnak makası gibi aletlerin ev halkı tarafından ortak kullanımı sonucunda da bulaş olabilmektedir (51).

2.5. İmmünpatogenez

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında konak immün yanıtının rolü önemlidir. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren ancak; normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisinin olmadığını desteklemektedir. Viral yayılımı belirleyen durumlar ile konak immun sistem yanıtı arasındaki denge, HBV enfeksiyonunda hastalığın sonucunu belirlemektedir. Akut enfeksiyonda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları görülmektedir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır (52). HBV ilişkili karaciğer hasarının temel nedeninin *''Cytotoxic T Lymphocytes''* sitotoksik T lenfosit (CTL) aracılı lizis ile ilgili olduğu düşünülmektedir (53). CTL'lerin sayısı, viral enfekte hücre sayısına göre oldukça azdır ve bu nedenle virüsün klirensinde inflamatuar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-α) ve İnterferon-gamma (IFN-γ) HBV klirensinde etkili olmaktadır. Bu sitokin yanıtları karaciğerde Kuppfer hücreleri

tarfından güçlendirilmekte ve karaciğer hücrelerine zarar vermeden virüsün klirensi sağlanmaktadır (54).

Akut HBV enfeksiyonunda, sitokinlerin etkisiyle HBV DNA düzeyi düşürüldükten sonra doğal ve özgül immun yanıt hücreleri karaciğere göç eder ve hepatit gelişir. CD8+ T lenfositlerinin enfekte hepatositleri temizlemesi ve Alanin Aminotransferaz (ALT) yükselmesi görülür ve sonrasında antikor yanıtı gelişir. Bu akut yanıtta yetersizlik olması halinde kronik enfeksiyon oluşmakta ve zayıf olan enflamatuar yanıt nedeniyle hepatik fibrozis aktive edilmektedir. Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) yapımı T hücre bağımlıdır ve zayıf T hücre yanıtında, anti-HBs düşük titrelerde kalır. HBV spesifik CD4+ T hücreleri aynı zamanda HBV spesifik CTL'leri aktive ederler. HBV spesifik CTL'ler, hem enfeksiyonun kontrolünden hem de karaciğer doku hasarından sorumludur. KHB enfeksiyonunda, CTL yanıtı periferde zayıf olmasına karşın; karaciğer dokusunda devam etmektedir ve bu sürekli ancak etkin olmayan CTL yanıtı, karaciğer hasarına neden olmaktadır. (55-57).

Bu immun mekanizmalar oluşurken, virüsün da immun yanıttan kaçmakta kullandığı mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalar 5 maddede özetlenebilir (58);

1) Gizli bölgeler ve antijenik özellik kaybı: HBV'nin enfekte ettiği hücreler, immun yanıtın güçlükle ulaşabildiği alanlarda olup; CTL istilasından kaçabilmesinde etkilir. Karaciğer tıkız dokusu, pankreas ve böbrek dokusunda viral persistans gerçekleşmektedir. Prekor/kor mutasyonlarında HBeAg sentezi durmakta, immun tanıma için önemli olan HBeAg yokuluğunda virüse karşı yanıt zayıflamaktadır.
2) Antikorlardan kaçma: Akut HBV enfeksiyonunda yüzey antijenine karşı oluşan antikorlar nötralizan özelliktedir. "a" mutantları, nötralizan antikor varlığında virüsün persistansını sağlar.
3) Antijen işlenmesi ve T lenfosite sunumunun etkilenmesi: Viral antijenlerde değişikliğe yol açan mutasyonlar, antijen sunumunu, hücre tanınmasını engellemekte; hatta farklı bağlanma bölgeleri ile değişik T hücre gruplarını aktive ederek immün yanıtı antagonize ettiği gösterilmiştir.
4) Aktive T hücre yanıtlarının değiştirilmesi: Virüs yükünün çok fazla olduğu durumlarda uzun süreli ve şiddetli T hücre uyarısı sonucu T hücrelerde

yanıtsızlık gelişebilmekte; subdominant epitoplarca aktive dilen T hücre yanıtı da enfeksiyon kontrolünde yetersiz kalmaktadır.

5) İmmun yanıtı değiştiren viral proteinler: HBcAg, İnterferon-beta (IFN-β) transkripsiyonunu inhibe etmekte; terminal kısmı İnterferon-alfa (IFN-α) ve IFN-β'ya hücresel yanıtları baskılamaktadır.

Hepatit B enfeksiyonu tanısında ve takibinde, karaciğerde gelişen histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi için fibrozis ve hastalık aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar; Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir. Günümüzde en sık kullanılan, Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir (59).

Tablo 2.3'te Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi- Ishak ve ark. (60)'dan uyarlanmıştır.

Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) Derecelendirmesi: Nekroinflamatuar skor	
	Skor
A.Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt yada septaların %50'den azında)	3
Şiddetli (trakt yada septaların %50'den fazlasında)	4
B.Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz+ seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+ çok sayıda P-C köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6

Tablo 2.3- ‘’Devam’’ Modifiye Knodell (Ishak) Skorlama Sistemi- Ishak ve ark. (60) ‘dan uyarlanmıştır.

C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100’lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100’lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100’lük büyütmede)	3
10’dan fazla odak (x100’lük büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
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
Modifiye HAİ Evrelendirmesi: Yapısal Değişiklikler, Fibrozis ve Siroz	
	Skor
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 portaportal (P- P) köprüleşme	3
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve belirgin P-P ve P-C köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme (P-P +/- P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

2.6. Hastalığın Doğal Seyri ve Klinik

Hastalarda görülen klinik tablo, asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite ve HCC’ye kadar uzanır.

2.6.1. Akut Enfeksiyon

İnkübasyon dönemi 45-120 gün arasında değişmektedir. Bu süre, kişinin immun durumu ve alınan virüs miktarı ile ilişkilidir. Virüsün alınmasından 6 hafta

sonra HBsAg ve diğer aktif replikasyon işaretleri pozitifleşir, biyokimyasal testlerde bozulma ve klinik belirtiler ortaya çıkar. Akut enfeksiyon asemptomatik enfeksiyondan sarılıklı kolestatik hepatit ve nadiren de fulminan hepatite kadar farklı klinik görünümler sergileyebilir. Semptomatik akut hepatit tablosunu görülmesi kişinin yaşı ile ilişkilidir. Çocukluk çağında genellikle asemptomatik seyrederken; yetişkinlerde %25 oranında yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları, hafif ateş, kokulardan rahatsız olma, bulantı, sarılık gibi belirtiler görülebilir. Nadiren fulminan seyreden enfeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir. Fulminan hepatitte, mortalite %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar. Çoğu olguda yeterli immun yanıt ile virüsün karaciğerden klirensi gerçekleşir ve iyileşme görülür. Oluşan anti-HBs antikorları, kişiyi yeni enfeksiyondan korur (38).

2.6.2. Kronik Enfeksiyon

Altı aydan daha uzun HBsAg pozitifliğinin olması, kronik enfeksiyon yönünden hastanın izlemini gerektirir. KHB enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immun yanıtı arasında ilişkiyi yansıtan dinamik bir süreçtir ve genellikle asemptomatiktir. Kronik olguların %25'inde, orta- belirgin derecede karaciğer enzimlerinde yükselme ve biyopside "piecemeal" nekrozu, lobüler enflamasyon ve asidofilik "councilman inklüzyon cisimcikleri" görülür. Böyle olgular da kronik aktif hepatit olarak tanımlanır. Kronik aktif hepatit olgularında, kliniğin ağırlığına göre değişen sürelerde karaciğer sirozuna ilerleme görülebilir. Siroz gelişiminden sonra 5 yıl sağ kalım oranı %50 olarak bildirilmiştir (17, 38).

Siroza progresyon ve HCC gelişme riski değişkendir ve kişinin immün sistemi ile de yakından ilişkilidir. Tedavi olmamış KHB enfeksiyonunda, 5 yıllık kümülatif siroz gelişme insidansı %8 ile %20 arasında değişmektedir ve bu sirotik vakalar içinde de 5 yıllık kümülatif hepatik dekompansasyon riski %20'dir (4). Bununla birlikte; uygun tedavi almakta olan kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda HCC gelişebilir; takipte bu durum mutlaka akılda tutulmalıdır. Tedavi olmamış KHB enfeksiyonunda HCC gelişme riski, konağa ve HBV 'ye bağlı faktörlerin bir ya da birkaçının bulunmasıyla artmaktadır.

Konağa ve HBV'ye bağlı olmak üzere iki ana başlık altında toplanan bu faktörler (61);

1) Konağa bağlı faktörler:

- Kronik hepatik nekroinflamasyon
- Siroz varlığı
- İleri yaş, erkek cinsiyet
- Afrika kökenli olma
- Alkol kullanımı, aktif sigara içiciliği
- Diğer hepatit virüsleri ya da *''Human Immundeficiency Virus''* insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile eş zamanlı enfekte olma

2) HBV'ye bağlı faktörler:

- Yüksek HBV DNA ve/veya yüksek HBsAg düzeyi
- HBV genotipi ve özel mutasyonlar

Gene bu benzer faktörler, tedavi olmamış KHB enfeksiyonunda siroza gidişi etkilemektedir (4).

Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri; HBeAg varlığı, HBV DNA seviyeleri, ALT değerleri ve karaciğer dokusunda inflamasyonun olup olmamasına göre 5 faza ayrılmıştır. Yeni isimlendirmede, kronikleşmenin iki ana özelliği olan "enfeksiyon" ve "hepatit" tanımlamaları esas alınmıştır. Bu fazların, birbirini takip eder şekilde gelişmesi gerekmemektedir (4).

HBeAg+ Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski adlandırma ile "immün toleran dönem" olarak tanımlanan dönemdir. Serumda HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA düzeyleri ve sürekli normal aralıkta seyreden ALT değerleriyle karakterizedir. Karaciğer dokusunda nekroinflamasyon ve fibroz yoktur ya da minimaldir. Ancak yüksek düzeydeki HBV DNA entegrasyonu, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir. Bu evrede spontan HBeAg kaybı oldukça düşüktür ve enfekte kişiler yüksek düzeylerde HBV DNA seviyesine sahip oldukları için oldukça bulaştırıcıdırlar (4, 62).

Bu evredeki hastalar 3-6 ay aralıklarla tedavisiz takip edilmelidir. ALT düzeylerinde yükselme halinde takip aralığı sıklaştırılmalıdır. HBV DNA>20 000 IU/ml olup; 3-6 aylık takiplerinde ALT'nin referans değerin 2 kat üzerine çıkması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır. ALT düzeylerinin sınır değerde ya da hafif yükselmiş olduğu özellikle de 40 yaş üzerindeki kişilerde karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Karaciğer biyopsisinde orta/ağır inflamasyon (A2-3) veya fibroz skoru 2 ve üzeri olması halinde antiviral tedavi başlanmalıdır (63).

HBeAg+ Kronik Hepatit B

Eski adlandırma ile "immün aktif dönem" olarak tanımlanan dönemdir. Serumda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ile yüksek ALT değerleriyle karakterizedir. Karaciğerde orta-ileri derecede nekroinflamasyon ve fibroz gelişim sürecinde hızlanma mevcuttur. Bu faz yetişkin dönemde enfekte olanlarda daha sık görülmekle birlikte birinci fazdan birkaç yıl sonra da görülebilir. Hastaların çoğunda HBeAg serokonverisyonu ve HBV DNA supresyonu sağlanarak "HBeAg– kronik HBV enfeksiyonu" fazına geçiş gözlenir. Hastalığın kontrol altına alınamadığı kişilerde ise yıllar içerisinde "HBeAg– kronik hepatit B" fazına geçiş gözlenmektedir (4).

HBeAg– Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski adlandırma ile "inaktif HBV taşıyıcılığı dönemi" olarak tanımlanan dönemdir. Serum HBeAg antikoru (anti-HBe) pozitifliği, takiplerinde normal sınırda olan ALT, 2000 IU/ml'nin altında HBV DNA seviyeleri ile karakterizedir. Ancak bazı kişilerde, sürekli normal sınırlarda seyreden ALT seviyeleri, karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük düzeyde fibrozla birlikte HBV DNA düzeyleri 2.000- 20.000 IU/ml arasında seyredebilir. Bu hastalarda siroz ya da HCC'ye progresyon ihtimali, eğer bu fazda kalırlarsa, oldukça düşüktür; ancak genellikle HBeAg– kişilerde kronik hepatit B'ye progresyon görülebilir. Hastaların yıllık %1-3'ünde ise kendiliğinden HBsAg kaybı görülmektedir (4).

HBeAg– kronik HBV enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalar; ilk yıl, 3 ay aralıklarla takip edilmeli; bu fazın doğrulanması halinde, takipler 6-12 aylık aralıklarla sürdürülmelidir. Hastanın seri takiplerinde HBV DNA >2000 IU/ml, ALT düzeyi normal değerin 2 katının üzerinde seyretmesi halinde antiviral tedavi

başlanması gerekmektedir. HBV DNA ve ALT düzeylerinin sınır aralıkta olduğu, hastalık evresinin ayırt edilemediği hastalarda kantitatif HBsAg değerinin bakılması önerilmektedir (63). Liu ve ark. (64), HBsAg<1000 IU/ml, HBV DNA<2000 IU/ml olması halinde, %71 sensitivite % 85 spesifite ile HBeAg– KHB enfeksiyonu tanısının öngörülebileceğini tespit etmiştir.

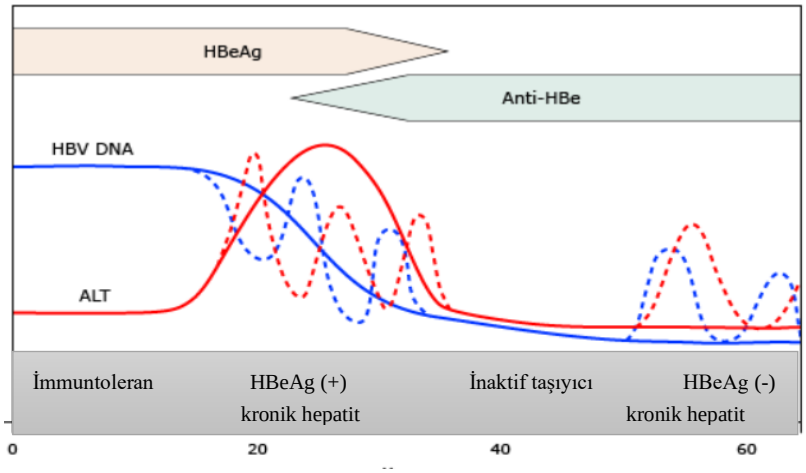
HBeAg– Kronik Hepatit B

Eski adlandırma ile "reaktivasyon dönemi" olarak tanımlanan dönemdir. Serum HBeAg negatifliği ile genellikle saptanabilen anti-HBe pozitifliği, aralıklı ya da sürekli yüksek seyreden ALT ve gene aralıklı ya da sürekli orta ila yüksek düzeyde seyreden HBV DNA değerleriyle (HBeAg+ hastalardan sıklıkla daha düşük seviyelerde) karakterizedir. Bu grupta HBV DNA düzeyleri, genellikle HBeAg+ kişilere göre daha düşük düzeylerde saptanmaktadır. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibroz mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg salınımını bozan ya da bu ekspresyonu ortadan kaldıran prekor veya bazal kor başlatıcı bölgede mutasyona sahip HBV varyantları bulunmaktadır. Bu fazda hastalığın spontan remisyon oranı oldukça düşüktür (4).

HBsAg Negatif Faz (*"Occult"* HBV Enfeksiyonu)

Serum HBsAg negatifliği ve HBV kor antikoru (anti-HBc) pozitifliği ile karakterizedir. Bu fazda anti-HBs antikorları negatiftir. Bu faz "*occult* HBV enfeksiyonu" olarak da bilinmektedir. HBV replikasyonu sırasında oluşan cccDNA, hepatosit çekirdeğinde kromatinize epizom halinde uzun süre kalabilmektedir. Güçlü konak immun yanıtı, diğer virüslerle ko-enfeksiyonlar ya da epigenetik faktörler cccDNA varlığına karşın HBsAg negatif olmasından sorumlu olabilir. Nadir vakalarda, HBsAg tespiti için kullanılan testin duyarlılığının düşük olması sebebiyle yalancı negatiflik de görülebilmektedir. Hastalar normal aralıkta ALT ve genellikle saptanamayan HBV DNA değerlerine sahiptir. cccDNA ise karaciğer dokusunda sıklıkla saptanabilmektedir. İmmünsüpresif ajan kullanımının da bu hastalarda reaktivasyona sebep olabilmektedir. "*Occult''* HBV enfeksiyonu kan, organ nakli ile başkalarına bulaştırılabildiği gibi, reaktivasyonunda tipik HBV serolojik profili de gelişebilir (4, 65, 66).

Şekil 2.2.'de KHB enfeksiyonunun doğal seyri gösterilmiştir.



HBeAg:Hepatit B e Antijeni Anti-HBe: HbeAg antikoru HBV DNA:Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit ALT:Alanin Aminotransferaz

Şekil 2.2. KHB enfeksiyonunun doğal seyri- Yim ve Lok (67)'dan uyarlanmıştır.

2.7. Tanı

Serolojik, moleküler, biyokimyasal, histopatolojik ve noninvaziv incelemeler ile hastalığın tanısı, klinik evrelemesi ve seyri değerlendirilmektedir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene yanında karaciğer hastalığı aktivitesi/ciddiyetinin değerlendirilmesi ve HBV'nin serolojik ve moleküler işaretlerin değerlendirilmesi, tanıya yönelik yaklaşımın temelini oluşturur. Tedavi ihtiyacı ve HCC sürveyansı açısından hastaları belirlemek için karaciğer hasarının ciddiyetinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla fizik muayene ve biyokimyasal parametreler (ALT, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gamma Glutamil Transferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, protrombin zamanı (PTZ), *'' International normalization ratio''* uluslararası normalizasyon oranı (INR), Alfa fetoprotein (AFP) ve tam kan sayımı) ile birlikte değerlendirilir. Karaciğer biyopsisi veya noninvaziv testler, hastalığın aktivitesini değerlendirmek için önerilmektedir. HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik ve moleküler testler (anti-HBc İmmunglobulin M (IgM), HBeAg, anti-HBe, HBV DNA), eş zamanlı enfeksiyonları dışlamak için hepatit D virüsü (HDV) antikoru (anti-HDV), hepatit C virüsü (HCV) antikoru (anti-HCV) ve hastaya bilgi verilerek anti-HIV antikoru, Hepatit A virüs (HAV) bağışıklığının belirlenmesi için HAV İmmunglobulin G (IgG) antikoru (anti-HAV IgG) çalışılmalı; alkolik, otoimmun,

metabolik karaciğer hastalıkları, steatohepatit ve diğer kronik karaciğer hastalık sebepleri ekarte edilmeli ve ayrıca tüm hastalar karın ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Kişi HAV yönünden seronegatif ise aşılama önerilmelidir. Ayrıca hastanın birinci derece akrabalarına ve cinsel partnerlerine HBV'ye yönelik serolojik testler (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) önerilmeli, eğer karşılaşmamışlarsa aşılanma önerilmelidir (4, 68, 69).

2.7.1. Serolojik Testler

HBsAg: Akut enfeksiyonda semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda saptanabilir düzeye ulaşır. İyileşme ile sonlanan hastalık tablosunda, akut dönemde tepe düzeye ulaşır ve 4-6 ay içinde tedrici azalarak saptanamayacak düzeye iner (70). HBsAg miktarı, hepatositlerdeki cccDNA'nın transkripsiyonu ile ilişkilidir ve serum HBV DNA düzeyi ile koreledir. İnaktif taşıyıcılığın belirlenmesinde ve tedavi yanıtının izleminde kullanılması öngörülmüştür (71). HBsAg miktarındaki azalma, IFN tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıtsızlığı değerlendirerek tedavi kesilmesi ya da değişimi konusunda erken dönemde karar verilmesinde kullanılabilir; ancak NA ile tedavi edilen hastalarda kullanımı konusunda sonuçlar henüz net değildir (72).

Fulminan seyreden akut hepatitlerde HBsAg, kan dan hızla temizlenir ve virüsün üreyebileceği hepatosit kalmaması nedeniyle kanda antijen saptanamayabilir. HCV ve HDV eş zamanlı enfeksiyonlarında da HBsAg salınımı baskılanır ve kanda saptanamayacak düzeylere inebilir (73). Yüzey proteinlerinde değişikliğe neden olan mutant HBV enfeksiyonlarında bazı test kitleriyle HBsAg saptanamayabilir. Şu duurmlarda "tanısal kaçak HBV mutantları" akla gelmelidir (74);

- İzole anti-HBc pozitifliği
- Farklı test kitlerinde HBsAg sonuçlarında uyumsuzluk
- HBeAg+ ancak HBsAg negatif olan olgular
- Anti-HBc ve anti-HBs ile beraber HBV DNA pozitif olan olgular
- HBsAg ve anti-HBs (genellikle düşük titrede) pozitif olgular
- Zayıf pozitif ancak; nötralizasyon testi ile doğrulanamayan HBsAg sonuçları.

HBeAg: Akut enfeksiyonda, HBsAg'yi izleyerek pozitifeşir ve genellikle HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg+ olması, aktif viral replikasyonu göstermektedir.

HBeAg+ hastaların bulaştırıcılığı fazladır. “a” determinantı mutasyonu dışında, HBsAg negatif iken HBeAg saptanamaz. Akut enfeksiyonda HBeAg pozitifliğinin 8-10 haftadan uzun sürmesi, hastalığın kronikleştiğini gösterir. Kronik enfeksiyonda ise HBeAg+ olarak devam etmesi, ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırır (38).

Anti-HBe: HBeAg’nin kaybolmasını takiben hemen veya 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönem HBeAg ile birlikte pozitif bulunabilir (75). Akut enfeksiyonda, anti-HBe’nin saptanması, viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye yönlendiğinin göstergesidir. Anti-HBe antikorları hastaların 1/3’ünde 6 ay içinde saptanamayacak düzeye iner; diğerlerinde ise 4-6 yıl kadar devam eder. Anti-HBe antikorunun Anti-HBs ve Anti-HBc antikorları ile birlikte saptanması, yakında geçirilmiş AHB enfeksiyonunu gösterir. KHB enfeksiyonunda anti-HBe antikorlarının oluşması (prekor muatntları hariç) enfektivitenin ve viral replikasyonun azaldığının göstergesidir (76). Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi ile HBeAg’nin kaybolması, anti-HBe antikorlarının oluşması hedeflenmektedir; bu nedenle anti-HBe tedavi izleminde HBsAg ve HBV DNA ile birlikte önemli bir göstergedir (38).

Anti-HBc IgM: Akut HBV enfeksiyonu göstergesidir ve hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir ve 3-12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra saptanır ve bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. “Pencere dönemi” olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş ancak bu antijenlere karşı oluşan antikorlar henüz saptanabilir düzeylere ulaşmamıştır. Bu dönemde HBV enfeksiyonunun tek göstergesi anti-HBc IgM pozitifliğidir (70). Pencere döneminin 1 haftadan 1 yıla kadar değişken sürelerde olabileceği bildirilmekle beraber ortalama 2-8 hafta kadar sürer (75). Ayrıca kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında anti-HBc IgM antikorları tekrar artarak saptanabilir. Kronik enfeksiyon boyunca anti-HBc IgM antikorları düşük düzeyde salgılanmaya devam etmektedir ancak; günümüzde kullanılan kitler akut enfeksiyondaki yüksek düzeydeki anti-HBc IgM antikorlarını saptayabilecek şekilde düzenlenmiştir. Daha duyarlı kitler kullanıldığında, kronik enfeksiyonlarda anti-HBc

IgM dalgalanmalar olduğu ve bunun da virüse karşı immun yanıtın tetiklenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (77).

Anti-HBc IgG ve total anti-HBc: Anti-HBc IgG akut enfeksiyon döneminde pozitifleştiği ve ömür boyu saptanabildiği için akut, kronik veya önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesi olabilir ve kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Diğer serolojik göstergeler olmaksızın saptanan izole anti-HBc IgG antikorları; uzamış pencere dönemini, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik enfeksiyonları, mutant virüslerle oluşmuş ve bu nedenle ticari kitler ile HBsAg saptanamayan kronik enfeksiyonları gösterebileceği gibi serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı da olabilir (78).

Çok eskiden geçirilmiş ve iyileşmiş HBV enfeksiyonlarından sonra anti-HBs antikorlarının saptanamayacak düzeye inmesi sonucunda da izole anti-HBc pozitifliği saptanabilir. Böyle olgularda tek doz uygulanan HBV aşınına karşı 7-10 gün içinde yüksek titrede anti-HBs yanıtı alınması, eski enfeksiyonun anımsanmasının kanıtı olarak kabul edilir (79, 80). HIV enfeksiyonu gibi bağışıklık siteminin etkilendiği hastalıklarda da anti-HBs kaybolarak, HDV ve HCV eş zamanlı enfeksiyonlarında HBsAg salınımının baskılanmasıyla izole anti-HBc pozitifliği saptanabilir (81, 82).

Anti-HBs: İyileşme ile sonlanan akut enfeksiyonda HBsAg kaybolduktan sonra saptanabilir düzeye ulaşır. 1 IU anti-HBs, 0.9 mikrogram (µg) HBsAg nötralize eder (83). Anti-HBs antikorlarının oluşması, hastalığın iyileşme ile sonlandığını ve bağışıklığı gösterir. Anti-HBc antikorları ile birlikte genellikle yaşam boyu saptanabilir düzeyde kalmakla birlikte %15 olguda 6 yıl içinde kaybolduğunu bildiren raporlar da vardır (75). HBV aşılamasından sonra da anti-HBs antikorları gelişir ve bu durumda anti-HBc antikorları negatiftir. Aşılamadan sonra saptanan 10 IU/ml'nin üzerindeki anti-HBs düzeyleri koruyucudur (70). KHB enfeksiyonunda, HBsAg ile immunkompleksler oluşturduğundan, genellikle anti-HBs saptanmaz. Kronik olgularda düşük düzeyde saptanan anti-HBs antikorları, test koşullarında immunkomplekslerin ayrışmasına ya da "a" determinantı mutantlarına bağlı olabilir (84).

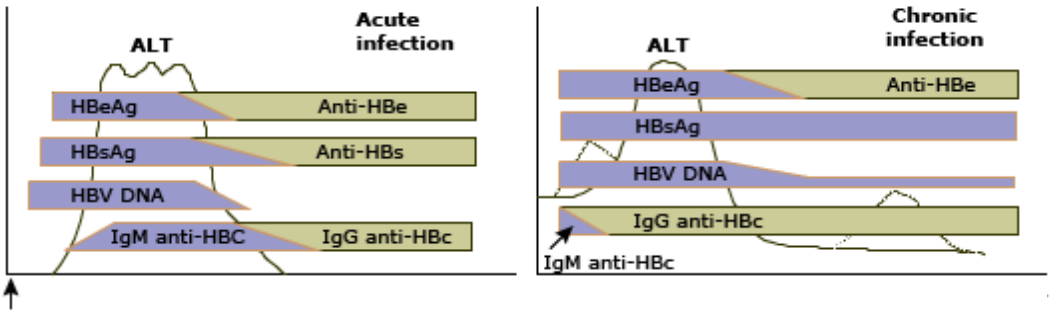
Tablo 2.4.'de HBV'ye ait serolojik panellerin yorumu gösterilmiştir.

Tablo 2.4. HBV'ye ait serolojik tetkiklerin yorumu- Weinbaum ve ark. (85)'dan uyarlanmıştır.

Tetkik	**Sonuç**	**Yorum**
HBsAg	Negatif	Hepatit B aşılı
Anti-HBc	Negatif	
Anti-HBs	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Akut hepatit B enfeksiyonu
Anti-HBs	Negatif	
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Kronik hepatit B enfeksiyonu
Anti-HBs	Negatif	
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Negatif	
HBsAg	Negatif	1. Yalancı anti-HBc pozitifliği 2. Akut enfeksiyonun iyileşme dönemi 3. Düşük düzeyde anti-HBs saptanamayacak kadar eski doğal bağışık 4. Kronik HBV enfeksiyonu ancak saptanamayacak HBsAg düzeyleri
Anti-HBs	Negatif	
Anti-HBc	Pozitif	

HBsAg:Hepatit B Yüzey Antijeni, Anti-HBc:Hepatit B Kor Antikoru, Anti-HBs:Hepatit B Yüzey Antikoru, Anti-HBc IgM:Anti-HBc Immunglobulin M, HBV:Hepatit B Virüs

Şekil 2.3.' de akut ve kronik HBV enfeksiyonunda serolojik işaretlerin seyri gösterilmiştir.



A B

ALT:Alanin Aminotransferaz, HBeAg:Hepatit B e Antijeni, Anti-HBe: HBeAg antikoru, HBsAg:Hepatit B Yüzey Antijeni, Anti-HBs:Hepatit B Yüzey Antikoru, HBV DNA:Hepatit B Virüs Deoksiribo Nükleik Asit, IgM anti-HBc: Hepatit B Kor Immunglobulin M antikor, IgG anti-HBc: Hepatit B Kor Immunglobulin G antikor

Şekil 2.3. A, Akut HBV Enfeksiyonunda serolojik işartlerin seyri. B, Kronik HBV Enfeksiyonunda serolojik işaretlerin seyri- Esteban R (86)'den uyarlanmıştır.

2.7.2. Moleküler Testler

HBV enfeksiyonunda , tedaviye başlama kararı vermede ve yanıtın izleminde, *''Occult''* HBV enfeksiyonunda ya da mutant virüs enfeksiyonlarında viral replikasyonun gösteriminde HBV DNA tayini önemlidir (87). Günümüzde en yaygın kullanılan HBV DNA saptama yöntemi *'' real time''*gerçek zamanlı PCR (rt PCR)'dır. Bu yöntemde amplifikasyon gerçekleştirilirken işaretli problardan elde edilen sinyal ile döngüler izlenebilmektedir. Amplifikasyon tamamlandığında toplanan sinyal ile kantitasyon gerçekleştirilmektedir (38). Testlerin standardizasyonu amacıyla DSÖ tarafından içeriği IU/ml olarak tanımlanan uluslararası bir standart geliştirilmiştir (88).

2.7.3. Biyokimyasal Testler

ALT, AST, ALP, GGT, bilirübin, albümin, PTZ, INR kullanılmaktadır. ALT, asıl olarak karaciğer hücrelerinde ve sitozolde bulunur. Karaciğer hücre hasarında

doğal olarak seruma salınır ve düzeyleri artar. AST, ALT'den farklı olarak karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunur. ALT, AST'ye göre karaciğer hastalığının daha özgül bir göstergesidir. Serum ALT düzeyinin artması karaciğerdeki nekroinflamatuar aktivitenin bir göstergesidir; ancak ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozun olmadığı anlamına da gelmez. ALP, karaciğerde safra kanaliküllerinin villuslarında bulunur ve karaciğer hasarında, safra yolu tıkanıklıklarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri yükselir. Karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunan GGT, bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda artabilir. ALP ve GGT'nin birlikte artışı hastalığın karaciğer kaynaklı olduğunu göstermesi bakımından önem taşımaktadır (89).

Tablo 2.5'te HBV enfeksiyonunu evrelerindeki serolojik, biyokimyasal ve virolojik sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 2.5. HBV enfeksiyonu evrelerinin değerlendirilmesinde tanısal testler-

Terrault ve ark.(90)'dan uyarlanmıştır.

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT	Yorum
Akut HBV enfeksiyonu								
+	+	+	±			+++	Yüksek	Erken dönem
		+	±			+	Yüksek	Pencere dönemi
			+	+	+	±	Normal	İyileşme dönemi

Tablo 2.5- ‘’Devam’’ HBV enfeksiyonu evrelerinin değerlendirilmesinde tanısal testler- Terrault ve ark. (90)’dan uyarlanmıştır.

Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg +> 6 ay)								
+	+		+	-	-	+++ $>10^6$ IU/ml	Normal/ hafif yüksek	HBeAg + Kronik HBV Enfeksiyonu
+	+		+	-	-	+++ >20 000 IU/ml	Sürekli yüksek	HBeAg + Kronik Hepatit B
+	-		+	-	+	++ >2 000 IU/ml	Yüksek	HBeAg– Kronik HBV Enfeksiyonu
+	-		+		+	++ ≤2 000 IU/ml	Normal/ hafif yüksek	HBeAg– Kronik Hepatit B
-	-		± (genellikle +)	±	±	Karaciğerde + Serumda ±	Normal	*’’Occult’’* HBV

2.7.4. Histopatolojik Tetkikler

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, KHB enfeksiyonu tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuar aktiviteyle fibrozun belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Aynı zamanda karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında yararlıdır (4).

Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiyasyonu gösterir ve bu hasarın fibrozise ilerleyebileceğini düşündürür. Evre ise fibrozisin varlığı ve yaygınlığını gösterir (91). Fibrozis ve hastalık aktivite derecesini gösteren çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar; Knodell skorlama sistemi, Scheuer skorlama sistemi, Metavir skorlama sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemleridir. Günümüzde en sık kullanılan, Modifiye Knodell (Ishak) skorlama (Bkz. Tablo 2.2) sistemidir (59).

Karaciğer biyopsi kontraendikasyonları mutlak ve göreceli kontraendikasyonlar olarak 2 başlık altında sınıflanabilir (92);

1) Mutlak kontraendikasyonlar

- PTZ'nin normalden 4 saniye (sn) uzun olması
- Trombosit sayısının 60.000/mm³ altında olması
- Kanama eğilimi
- Uyumsuz hasta
- Hemanjiyom veya damar kökenli tümör varlığı
- Son 7-10 gün içinde non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı (aspirin dahil)
- Kan transfüzyonu imkânı olmayışı
- Karaciğer kist hidatiği
- Ekstrahepatik biliyer tıkanıklık
- Perküsyon veya ultrasonografi ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması.

2) Göreceli kontraendikasyonlar

- Morbid obezite
- Peritoneal assit mayi
- Hemofili
- Amiloidoz
- Sağ plevral bölgede enfeksiyon varlığı
- Sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı.

2.7.5. Noninvaziv Testler

Karaciğer biyopsisinin invaziv işlem olması, öte yandan biyopsiye kontrendike durumlar olabilmesi nedeniyle karaciğer histolojisinin düzeyini tanımlamak için son yıllarda noninvaziv yöntemler ile çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler tekrarı daha kolay, tedavi öncesi ve sonrasında seri izlemlere olanak veren yöntemlerdir. AST/PLT, AST/ALT oranı, Fibro Test, Acti Test, Hepascore, FIB-4 indeks, Fibro indeks, Elastografi, Transient Elastografi bu testlerden bazılarıdır.

2.8. Tedavi

2.8.1. Amaç

AHB enfeksiyonu ile izlenen hastalarda akut ve subakut karaciğer yetmezliği gelişmesinin önlenmesi, ana tedavi hedefidir. Hastalık ilişkili semptomların süresinin azaltılmasıyla hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin yanı sıra kronikleşme riski de azalmaktadır; bunlar da tedavinin diğer ilgili hedefleri olarak kabul edilebilir.

KHB enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda sağ kalım ve yaşam kalitesini artırmak, HCC'ye ilerlemeyi engellemek tedavinin temel amacıdır. Ayrıca anneden bebeğe bulaşın, hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi ve HBV ilişkili ekstrahepatik bulguların önlenmesi ve tedavisi de diğer hedefler olarak kabul edilir.

Bu hedeflere ulaşmada, hastalığın doğal seyri esnasında ne zaman tedaviye başlandığı, tedavi başlandığında hastanın yaşı ve hastalığın evresi gibi faktörler etkilidir (4).

2.8.2. Endikasyon

'' European Association of the Study of Liver Disease''Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (EASL), ''Asian Pacific Association for the Study of the Liver'' Asya Pasifik Karaciğer Çalışma Derneği (APASL), ''American Association fort he Study of Liver Disease'' Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) kılavuzları ve Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi klavuzunda önerilen tedavi şekilleri mevcuttur.

HBeAg– veya HBeAg+ KHB enfeksiyonu olan hastalarda kılavuzlara göre değişiklikler olmakla birlikte tedavi endikasyonları benzerdir. Serum HBV DNA, ALT ve karaciğer hasarının ciddiyeti temel alınarak bu 3 kriterin kombinasyonu ile belirlenir.

EASL 2017 kılavuzuna göre (4);

- HBV DNA >2000 IU/mL, ALT>Normalin üst sınırı (NÜS) ve/veya en azından orta dereceli karaciğer nekroinflamasyonu ya da fibrozis şeklinde tanımlanan HBeAg+/– KHB hastalarının tümü tedavi edilmelidir.
- Kompanse veya dekompanse siroz bulunan hastalar tespit edildiğinde, HBV DNA pozitif olanlarda, ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.

- HBV DNA>20000 IU/mL ve ALT>2×NÜS saptanan hastalar fibrozis derecesinden bağımsız olarak tedaviye başlanmalıdır.
- Otuz yaşından büyük, persistan şekilde normal ALT ve yüksek HBV DNA düzeyleri olan HBeAg+ KHB enfeksiyonu bulunan hastalar karaciğerdeki histolojik lezyonların şiddetinden bağımsız olarak tedavi edilebilir.
- KHB enfeksiyonunun yanında ekstrahepatik bulgular olan veya HCC ya da sirozla ilgili aile öyküsü bulunan hastalar, tedavi endikasyonları karşılanmasa da tedavi edilebilir.

Tedavi edilmeyen hastalar da mutlaka takipte olmalıdır. EASL 2017 kılavuzuna göre;

- Otuz yaşın altında HBeAg+ KHB enfeksiyonu olan, tedavi endikasyonlarını karşılamayan hastalar en az 3-6 ay ara ile takip edilmelidir.
- HBV DNA <2000 IU/mL, tedavi endikasyonlarını karşılamayan HBeAg– KHB enfeksiyonu bulunan hastalar 6-12 ay ara ile takip edilmelidir.
- HBV DNA ≥2000 IU/mL, tedavi endikasyonlarını karşılamayan HBeAg– KHB enfeksiyonu bulunan hastalar, ilk yıl 3 ayda bir sonrasında 6 ayda bir takip edilmelidir (4).

APASL 2015 klavuzuna göre (93);

- ALT düzeyine bakılmaksızın, saptanabilir HBV DNA olması durumunda dekompanse siroz tablosundaki tüm hastalar histolojik inceleme aranmaksızın tedavi edilmelidir.
- Kompanse sirozu olan HBV DNA<2000 IU/ml olan hastalar ALT düzeyine bakılmaksızın histolojik incelemeyle birlikte tedavi edilmelidir.
- Yüksek ALT düzeyi, saptanabilir HBV DNA olan KHB reaktivasyonunda acilen tedavi başlanmalıdır.
- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA>20000 IU/ml ve 3 aylık izlemlerde ALT >2*NÜS ve histolojik incelemede orta-ileri inflamasyon ve belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA>20000 IU/ml olan ve ALT 1-2*NÜS olan hastalar 3 aylık aralıklarla izlenmelidir; ancak hasta 35 yaş üzerinde, ALT değeri sürekli yüksek, HCC ve siroz için aile öyküsü mevcut ve noninvaziv

testler belirgin fibrozisi destekliyorsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon ya da belirgin fibrozis mevcutsa tedavi edilmelidir.

- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA>20000 IU/ml olan ve sürekli normal sınırlarda olan 30 yaşın altındaki hastalar 3 aylık aralıklarla izlenmelidir. HCC veya sizroz açısından aile öyküsü varsa, noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa karaciğer biyopsisi yapılıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA 2000-20000 IU/ml olan ALT normal/yüksek olan hastalar ALT yüksekliğine sebep olabilecek diğer nedenler ekarte edilip 3 ay aralıklarla izlenmelidir. Noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa, hasta 35 yaş üzerinde ise, ALT sürekli yüksek seyrediyor ya da HCC veya siroz açısından aile öyküsü mevcutsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA<2000 IU/ml, ALT <NÜS olan hastalar 3 aylık aralıklarla izlenmelidir. ALT yüksekliği gelişirse, hasta 35 yaşından büyükse, HCC veya sizroz açısından aile öyküsü varsa, noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa karaciğer biyopsisi yapılıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg+ KHB, HBV DNA<2000 IU/ml, ALT >NÜS olan hastalar ALT yüksekliğine sebep olabilecek diğer nedenler ekarte edilip 3 ay aralıklarla izlenmelidir. Noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa, hasta 35 yaş üzerinde ise, ALT sürekli yüksek seyrediyor ya da HCC veya siroz açısından aile öyküsü mevcutsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg– KHB, HBV DNA>2000 IU/ml ve 3 aylık izlemlerde ALT >2*NÜS ve histolojik incelemede orta-ileri inflamasyon ve belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg– KHB, HBV DNA>2000 IU/ml, ALT 1-2*NÜS olan hastalar ALT yükseklği yapabilecek diğer nedenler ekarte edilip 3 ay aralıklarla izlenmelidir. Noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa, hasta 35 yaş üzerinde ise, ALT sürekli yüksek seyrediyor ya da HCC veya siroz açısından aile

öyküsü mevcutsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.

- Sirotik olmayan HBeAg– KHB, HBV DNA>2000 IU/ml, ALT normal sınırlarda olan hastalar 3 aylık aralarla izlenmelidir. ALT yüksekliği gelişirse, hasta 35 yaşından büyükse, HCC veya sizroz açısından aile öyküsü varsa, noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa karaciğer biyopsisi yapılıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg– KHB, HBV DNA<2000 IU/ml, ALT >NÜS olan hastalar ALT yüksekĺği yapabilecek diğer nedenler ekarte edilip 3 ay aralıklarla izlenmelidir. Noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa, hasta 35 yaş üzerinde ise, ALT sürekli yüksek seyrediyor ya da HCC veya siroz açısından aile öyküsü mevcutsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.
- Sirotik olmayan HBeAg– KHB, HBV DNA<2000 IU/ml, ALT normal sınırlada olan hastalar 3-6 aylık aralarla ALT takibi ve/veya 6-12 ay ara ile HBV DNA takibi yapılmalı. Noninvaziv testler belirgin fibrozisi destekliyorsa, hasta 35 yaş üzerinde ise, ALT yüksekliği gelişir ya da HCC veya siroz açısından aile öyküsü mevcutsa karaciğer biyopsi işlemi uygulanıp orta-ileri inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi edilmelidir.

AASLD 2018 klavuzuna göre (63);

- HBeAg+ hastalar, normal ALT seviyesi ile seyrediyorsa;3-6 ay ara ile ALT değeri ile takip edilmelidir. ALT>NÜS, ALT ile birlikte sık aralıklarla HBV DNA çalışılmalıdır. Her 6-12 ayda bir HBeAg durumu çalışılmalıdır.
- HBeAg+ ve HBV DNA>20000 IU/ml, ALT değeri kadın hastalar için <50 U/L, erkek hastalar için >70 U/L olması durumunda ve özellikle 40 yaş üzeri ve uzun süre enfekte olma halinde; karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmelidir. Orta-ağır inflamasyon veya belirgin fibrozis durumunda tedavi önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi dışında, noninvaziv tetkikler belirgin fibrozisi gösteriyorsa tedavi önerilmektedir.
- HBeAg– ve HBV DNA>2000 IU/ml, yüksek ALT ancak ALT<2*NÜS, 40 yaş üstü ve uzun süreli enfeksiyon durumunda, karaciğer biyopsi işlemi önerilmekte ve orta ve ciddi inflamasyon veya belirgin fibrozis olması halinde tedavi

önerilmektedir. Bunun yanında noninvaziv testler de belirgin fibrozisi gösteriyorsa tedavi önerilmektedir.

- HBeAg– ve normal sınırlarda ALT (kadın hastalarda <25 U/L ve erkek hastalarda 35 U/L) ve HBV DNA<2000IU/ml olan hastalarda ALT ve HBV DNA değerleri inaktif KHB olduğundan emin olmak için ilk yılda 3 ayda bir çalışılması önerilmektedir. Sonrasında 6-12 ayda bir ALT ve HBV DNA çalışılması önerilmektedir. Takiplerde ALT yüksekliği tespit edilirse, HBV DNA ile birlikte 3-6 ay aralıklarla daha sık olarak izlenmesi önerilmektedir.
- HBV DNA<2000 IU/ml, fakat yüksek ALT saptanması durumunda, sebep olabilecek diğer karaciğer kaynaklı nedenler değerlendirilmelidir.
- İnaktif KHB olguları HBsAg kaybı açısından yıllık izlenmelidir.
- HBsAg seroklirensi sağlandıktan sonra, rutin ALT ve HBV DNA çalışılmasına gerek yoktur. Ancak hasta sirotik ise, birinci derece aile üyelerinde HCC öyküsü varsa, uzun süre HBV maruz kalma durumu ve erkek hastalar için 40 yaş üzeri ve kadın hastalar için 50 yaş üzeri olması durumunda HCC için sürveyans devam etmelidir.

2.8.3. Tedavide Kullanılan Ajanlar

Günümüzde, KHB hastaları için başlıca iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar NA veya pegile interferon (peg-IFN)'dur. NA'lar içinde düşük direnç bariyerine sahip olanlar lamivudin (LAM), adefovir disoproksil (ADV), telbivudin (TBV) iken; ETV, TDF, TAF ise yüksek direnç bariyerine sahiptir. KHB hastalarının tedavisinde uzun dönem antiviral etkinliğin yüksek olması (HBV DNA baskılanması) ve yan etki profilinin güvenli olması nedeniyle yüksek genetik direnç bariyere sahip potent bir NA tercih edilmelidir (4, 63, 94).

1) İnterferon/ Pegile İnterferon

Pegile interferon bazlı tedavi yaklaşımının mantığı, belli bir süre kullanılan tedavi ile uzun vadeli immün yanıtı indüklemektir. Yanıtta yüksek değişkenlik olması ve ciddi yan etkiler bu tedavinin dezavantajlarıdır. Hastalık aktivitesine göre hasta seçimi, HBV genotipi, hastalığın evresi, HBV DNA ve HBsAg düzeyi, HBeAg durumu bireysel yanıt olasılığını tahmin etmede yardımcı olabilecek göstergelerdir. Erken tedavi öngörücüleri belirlenerek, uzun vadeli yanıt olasılığı düşük durumlarda

tedavi stratejisini bireyselleştirerek peg-IFN tedavisine devam etmeme kararı için ek araçlar olarak kullanılabilir (4, 63).

2) Nükleozid/Nükleotid Analogları

Uzun süreli antiviral etki (HBV DNA saptanamayacak şekilde) ve güvenli yan etki profili, yüksek direnç bariyeri, NA'lar ile tedavide en önemli avantajlardır. Bu ilaçlar tüm HBV ile enfekte hastalarda güvenle kullanılabileceği gibi, dekompanse karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonu, ekstrahepatik bulgular olması durumunda, akut hepatit ve ciddi kronik HBV alevlenmelerinde tek tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (4, 63, 94-98).

a) **Lamivudin**: Sistidin analoğudur. Kullanımının kolay olması, ciddi yan etkilerinin olmaması gibi avantajlara sahip olmakla birlikte lamivudin teavisine hızlı ve yüksek oranda direnç gelişmesi önemli bir sorundur (99, 100).
b) **Adefovir:** Adenozin monofosfat analoğudur. Kullanımında direnç gelişiminin lamivudine göre daha geç olması ve lamivudine dirençli olgularda kullanılabilmei avantajlarıdır. Fakat doza bağımlı nefrotoksik etkisi nedeni ile suboptimal dozda kullanılması ve viral baskılanmanın yavaş olması sorun oluşturmaktadır (101).
c) **Telbivudin:** Timidinin L-nükleozid analoğudur. Etkili antiviral etkiye rağmen üç yıllık tedavi sonunda yaklaşık %30 direnç gelişmektedir. Myopati ve nöropati gibi yan etkileri mevcuttur (102).
d) **Entekavir:** Guanozin analoğudur. Lamivudine göre viral baskılanmanın daha etkili olması ve direnç gelişiminin zor olması avantajlarıdır. Entekavire direnç gelişimine neden olan mutasyonlardan ikisi lamivudin direncine de yol açan mutasyonlar olması nedeni ile lamivudine direnç mutasyonlarının varlığı, entekavir direncini kolaylaştıran faktördür (102). Karaciğer fonksiyonları ciddi derecede bozuk olgularda uygulanan entekavir tedavisi sırasında laktik asidoz ortaya çıkabilecek yan etkiler arasındadır (103).
e) **Tenofovir:** Adenozin analoğu olup; tek başına KHB enfeksiyonu olan olgularda primer direnç saptanmamış olması en önemli avantajıdır (102). Tenofovir, intraselüler metabolizma ile reverz transkriptaz inhibisyon özelliğine sahip, aktif metaboliti olan tenofovir difosfata dönüşür (104). Tenofovirin oral biyoyararlanımlı ön ilaç formu olan TDF, 2008 yılında hepatit B enfeksiyonu

tedavisi için onay almıştır. KHB enfeksiyonlu hastalarda 8 yıllık kullanım boyunca direnç göstermeden güçlü antiviral etkinlik göstermiş olsa da uzun süreli kullanımda nefrotoksik ve kemik mineral dansitesine olumsuz yan etkileri belirtilmiştir (105-107). Tenofovirin yeni bir ön ilacı olan TAF, plazmada TDF'den daha fazla stabiliteye sahiptir ve böylece aktif metabolitin hedef hücrelere önemli ölçüde daha düşük dozda daha verimli şekilde ulaşmasını sağlamaktadır (108, 109).

2.8.4. Antiviral direnç

Genotipik direnç gelişimi, viral yükte artışa, hepatitte alevlenmeye ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açar. Bu nedenle bir ilaca direnç geliştiğinde, çapraz direnç göstermeyen diğer bir ilaca geçilmesi ya da tedaviye eklenmesi önerilmektedir (110).

Antiviral direnç gelişim oranları, LAM kullananlarda 5. yılda %80, ADV kullanan HBeAg– hastalarda %29, HBeAg+ hastalarda %42 olarak bildirilmiştir. TBV kullananlarda iki yıllık kullanım sonrası HBeAg– ve HBeAg+ hastalarda sırasıyla %11 ve %25'tir. ETV tedavisinde, NA naif hastalarda altı yıl sonrası direnç oranı %1.2'dir. TDF için üç yıllık tedavi çalışmalarında direnç bildirilmemiştir (111). Benzer şekilde Kitrinos ve ark (112), 288 haftalık TDF monoterapisi altında direnç gelişimi saptamamışlardır.

2.8.5. Tedaviye Yanıt Tanımlamaları

Virolojik yanıt; NA tedavisi altında, saptama değeri 10 IU/ml olan hassas PCR metodu ile HBV DNA'nın saptanamaması olarak tanımlanır.

Primer virolojik yanıtsızlık; tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinde 1 logaritma (log)'dan daha az düşüş olması olarak tanımlanır.

Kısmi virolojik yanıtsızlık; tedavi ile 1 log'dan fazla düşüş olması ancak tedavinin 12. ayında halen saptanabilir HBV DNA değeri olması olarak tanımlanır. Virolojik kırılma; tedavi altında en az saptanan HBV DNA değerinden 1 log artış olması olarak tanımlanır ve bu durum serum ALT değerinde artış ile karakterize biyokimyasal kırılma öncüsü olabilir.

Tedavi bitimi sonrası kalıcı viral yanıt; NA tedavi kesilmesi sonrası en az 12 ay HBV DNA<2000 IU/ml olması olarak tanımlanır.

Peg-IFN tedavisinin 6. ayında ve tedavi sonunda serum HBV DNA<2000 IU/ml olması virolojik yanıt olarak tanımlanır. Tedavi bitimimden en az 12 ay sonra halen serum HBV DNA<2000 IU/ml olması tedavi bitimi sonrası kalıcı virolojik yanıt olarak değerlendirilir.

Serolojik yanıt; HBeAg+ hastalar için HBeAg kaybı ve HbeAg serokonversiyonu olarak tanımlanır. HBsAg için bu tanım, HbsAg kaybı ve serokonversiyonu gerçekleşmesidir.

Biyokimyasal yanıt; serum ALT değerinin normal sınırlara (40 IU/L) gelmesi olarak değerlendirilir. Tedavi bitimi sonrası kalıcı biyokimyasal yanıt diyebilmek için hastanın serum ALT değerinin 3 ay aralıklarla tedavi bitimi sonrası en az 1yıl takip edilmesi gerekmektedir. Ancak uzun dönem biyokimyasal yanıt oluşmasından önce tedavi kesiminin ilk 1 yılı içinde ALT dalgalanmaları olabileceğinden tedavi bitimi sonrası kalıcı biyokimyasal yanıtı değerlendirmenin zor olabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle durumlarda ALT yüksekliğinden sonra 2 yıl yakın ALT takibinde olmak tedavi bitimi sonrası kalıcı biyokimyasal yanıt diyebilmek için makul bir yaklaşımdır.

Histolojik yanıt; tedavi öncesi histolojik bulgulara kıyasla fibrozis düzeyinde kötüleşme olmadan nekroinflamatuar aktivitede azalma olması (≥2 histolojik aktivite indeksi-Ishak sisteminde) olarak değerlendirilir (4).

2.8.6. Tedavi Sonlanım Noktaları

HBV DNA seviyelerinin uzun süreli baskılanmasının indüksiyonu, tüm tedavilerin ana sonlanım noktasını temsil eder.

HBeAg+ KHB enfeksiyonu olan hastalarda antiHBe serokonversiyonu olsun ya da olmasın; HBeAg kaybı değerli bir sonlanım noktasıdır ve bu durum sıklıkla KHB enfeksiyonunda kısmi immun kontrolü temsil eder.

HBV replikasyonu uzun dönem baskılanmış hastaların çoğunda elde edilen ALT normalizasyonu ile tanımlanan biyokimyasal yanıt ek bir sonlanım noktası olarak kabul edilebilir.

Anti-HBs serokonverisyonu olsun ya da olmasın HBsAg kaybı, HBV replikasyonu ve protein ekspresyonunun ciddi şekilde baskılandığını gösteren optimal sonlanım noktasıdır (4).

2.9. Korunma

HBV enfeksiyonundan korunmada özgül korunma ve bulaşmanın azaltılmasına yönelik önlemler uygulanmaktadır. Özgül korunma aktif ve pasif immunizasyon ile sağlanabilir. Hepatit B aşılaması, HBV bulaşını önleme çabalarının temelidir. Hepatit B immunglobulin (HBIG) ise genellikle HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde Hepatit B aşısına ek olarak ve bazı diğer temas sonrası profilaksi durumlarında kullanılır (113).

a) Pasif immunizasyon: HBV ile temas sonrası kısa süre içinde, yüksek titrede anti-HBs antikor içeren hepatit B hiperimmunglobulin uygulanması enfeksiyondan korunmada etkili olmaktadır. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde, HBsAg pozitif kan veya vücut sıvılarıyla perkutan veya mukozal temaslılarda HBV aşısı ile uygulanan HBIG; HBV enfeksiyonundan korunmada etkili olmaktadır. HBIG; anti-HBs antikoru sağlayarak genellikle 3 ila 6 aya kadar HBV enfeksiyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Standart yetişkin dozu 0,06 mL/kg olup intramusküler uygulanır. Temastan sonra ilk yedi gün verilebilmekle birlikte; ideal yaklaşım, temas sonrası ilk 24 saat içinde uygulanmasıdır (114).
b) Aktif immunizasyon: Aşılama ile sağlanmaktadır. *''Advisory Committee on Immunization Practices''* Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu (ACIP)'in önerilerine göre hepatiti B aşısının standart uygulaması; 20 yaş ve üzerindekilere 20 µg, 19 yaş ve altındakilere 10 µg olacak şekilde 0-1-6. Aylarda uygulanmak üzere toplam 3 dozdur. Enfekte olma risk yüksek kişilere 0-1-2-12. Aylarda uygulanan şema önerilmektedir (113). Tam bir hepatit B aşı serisini tamamladıktan 1-2 ay sonra anti-HBs ≥10 mIU/mL olan bağışıklığı yeterli çocuk ve yetişkinler, aşıya yanıt vermiş, serokorumalı olarak kabul edilir (115).

Hepatit B virüsü aşılanması önerilen gruplar (113):

- Tüm yenidoğanlar
- 19 yaşından küçük aşılanmamış çocuklar
- Cinsel maruziyet nedeni ile enfeksiyon riski taşıyan kişiler
- HBsAg pozitif kişilerin seks partnerleri
- Uzun süreli, karşılıklı olarak tek eşli bir ilişki içinde olmayan cinsel olarak aktif kişiler (örneğin, son 6 ay içinde birden fazla seks partneri olan kişiler)

- Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon için değerlendirme veya tedavi arayan kişiler
- Erkeklerle seks yapan erkekler
- Perkütan veya mukozal maruziyet nedeniyle enfeksiyon riski taşıyan kişiler
- Mevcut veya yeni enjeksiyon ilacı kullanıcıları
- HBsAg pozitif kişilerin hane halkı temaslıları
- Gelişimsel engelli kişiler için tesis sakinleri ve personeli
- Kan veya kanla kontamine vücut sıvılarına maruz kalma riski makul olarak tahmin edilen sağlık ve kamu güvenliği personeli
- Hemodiyaliz hastaları ve prediyaliz, periton diyalizi ve ev diyalizi hastaları
- 19-59 yaş arası diyabetli kişiler; tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak ≥60 yaş diyabetli kişiler
- Yüksek veya orta düzeyde endemik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan ülkelere uluslararası seyahat edenler (HBsAg prevalansı ≥%2)
- HCV enfeksiyonu olan kişiler
- Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler (siroz, yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve bir ALT veya AST düzeyi NÜS iki katından fazla olanlar dahil)
- HIV enfeksiyonu olan kişiler
- Mahkumlar
- HBV enfeksiyonundan korunmak isteyen diğer tüm kişiler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Tipi

KHB tedavisinde kullanılan tenofovir monoterapisinin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla planlanan bu retrospektif çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. 14/12/2021 tarihli, 19 onay numaralı Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.2. Araştırma Grubu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde Ocak 2008- Kasım 2021 yılları arasında takip edilmiş ve edilmekte olan, en az 6 ay HBsAg pozitif olan, KHB tanısı ile en az 12 ay tenofovir monoterapisi alan, ilaç kullanımı düzenli olan 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi.

18 yaş altı, 12 aydan daha kısa süre tonofovir kullanımı olan, düzensiz ilaç kullanımı olan, tenofovirle kombine diğer antivaral kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Çalışmada Kullanılan Tanımlamalar

Virolojik yanıt; NA tedavisi altında, saptama değeri 10 IU/ml olan hassas PCR metodu ile HBV DNA'nın saptanamaması olarak tanımlandı.

Primer virolojik yanıtsızlık; tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinde 1 log'dan daha az düşüş olması olarak tanımlandı.

Kısmi virolojik yanıtsızlık; tedavi ile 1 log'dan fazla düşüş olması ancak tedavinin 12. ayında halen saptanabilir HBV DNA değeri olması olarak tanımlandı.

Virolojik kırılma; tedavi altında en az saptanan HBV DNA değerinden 1 log artış olması olarak tanımlanır

Serolojik yanıt; HBeAg+ hastalar için HBeAg kaybı ve HbeAg serokonversiyonu olarak tanımlandı. HBsAg için bu tanım, HbsAg kaybı ve serokonversiyonu gerçekleşmesi şeklinde kabul edildi.

Biyokimyasal yanıt; serum ALT değerinin normal sınırlara gelmesi (kadın 0-33 U/L, erkek 0-41 U/L) olarak değerlendirildi.

3.4. Verilerin Elde Edilmesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde Ocak 2008- Kasım 2021 yılları arasında takip edilmiş ve edilmekte olan hastaların verilerine hastane otomasyon sistemi olan ENLIL programı üzerinden ve hastaların poliklinikteki dosyaları retrospektif olarak taranarak ulaşıldı. Veriler oluşturulan izlem formlarına aktarıldı.
Hastaların yaş, cinsiyet özellikleri, tenofovir tedavisi öncesi ve rutin kontroller sürecinde çalışılan AST, ALT, ALP, GGT, total/direkt bilirubin, total protein, albumin, kreatin, *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), nötrofil, lenfosit, platelet, *'Mean Platelet Volume'* ortalama platelet hacmi (MPV), PTZ, INR, HBV DNA, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV, anti-HIV, HAV IgG, tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisindeki HAİ ve Fibrozis değerleri kaydedilmiştir. Fibrozis ve hastalık aktivitesini öngörmede kullanılan biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerden nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) hesaplanıp izlem formlarına kaydedilmiştir.
HBV DNA, artus HBV RG PCR kitiyle (QIAGEN, Almanya, alt sınır 10 IU/ml) ölçülmüştür.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile analiz edildi ve ortalama ± standart sapma (SS) olarak gösterildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U test, Friedman S Testi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi uygulandı ve ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson Chi-Square, Continuity Correction Chi-Square ve Fisher's Exact Test ile analiz edildi ve frekans ve yüzde olarak gösterildi. Kümülatif oranlar Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistikler IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ve MedCalc 15.2 (Ostend, Belgium) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde KHB tanısıyla, yüksek direnç bariyerli potent ajan olan tenofovir (TDF) monoterapisi ile en az 12 ay takip edilmiş ve edilmekte olan 18 yaş ve üzeri 80 hasta analiz edildi. Bu 80 hasta içinden 26 hasta çeşitli nedenlerle (tedavi başı verilerine ulaşılamadı, takip süresince aralıklı olarak dış merkezde tetkikleri yapılan hastaların dış merkez tetkiklerine ulaşılamadı) çalışma dışı bırakıldı. 36 aylık tedaviyi tamamlamış 54 hasta, 60 aylık tedaviyi tamamlamış 30 hasta ve 84 aylık tedaviyi tamamlamış 19 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. Demografik Özellikler ve Tenofovir Tedavi Başı Verileri

4.1.1. 36 Aylık Tedavi Süresini Tamamlayan Olguların Analizi

Bu gruba 36 aylık tedaviyi tamamlamış 54 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 24 (%44)'ü kadın 30 (%56)'u erkek cinsiyetti. Hastanın yaş ortalaması 51.52±12.23 bulundu.

HAV IgG serolojik verilerine ulaşılabilen 46 hastadan 43 (%93.5)'ünde anti-HAV IgG antikoru pozitif idi.

Anti-HCV serolojik verilerine ulaşılabilen 52 hastadan 1 (%0.01)'inde anti-HCV pozitif idi.

Anti-HIV serolojisine ulaşılan 40 hastanın hepsi anti-HIV antikoru negatifti.

HBeAg Durumuna Göre Olguların Analizi

36 aylık tedavisini tamamlamış 54 hasta, tenofovir tedavi başı HBeAg durumuna göre HBeAg – ve HBeAg+ olarak iki alt grupta incelendi.

HBeAg – olan 43 hasta mevcut iken, HBeAg+ olan 11 hasta mevcuttu.

HBeAg – grubun yaş ortalaması 52.84 ± 11.62 iken, HBeAg+ grubun 46.36 ± 13.71 idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.11).

HBeAg –grupta 27 (%63) erkek, 16 (%37) kadın hasta bulunurken; HBeAg+ grupta 3 (%27) erkek, 8 (%73) kadın hasta bulunmaktaydı. Cinsiyet ile HBeAg durumu arasında ilişki bulunmadı (p=0.46).

Hastalar toplam tenofovir tedavi süresi açısından farklılık göstermekteydi. HBeAg – grupta tenofovir ortanca tedavi süresi 5 (3-7) yıl; HBeAg+ grupta 4 (3-7) yıl olarak bulundu ve iki grup arasında tenofovir tedavi süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.75).

HBeAg – grupta tedavi başı ALT ortanca değeri 21 (15-50) U/l iken HBeAg+ grupta 25 (19-58) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.43).

HBeAg – grupta tedavi başı AST ortanca değeri 22 (17-33) U/l iken HBeAg+ grupta 28 (23-38) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı AST değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.09).

HBeAg – grupta tedavi başı total bilirubin ortanca değeri 0.55 (0.44-0.76) mg/dl iken HBeAg+ grupta 0.41 (0.34-0.72) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.31).

HBeAg – grupta tedavi başı direkt bilirubin ortanca değeri 0.19 (0.12-0.27) mg/dl iken HBeAg+ grupta 0.16 (0.11-0.21) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı direkt bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.27).

HBeAg – grupta tedavi başı ALP ortanca değeri 98 (68-178) U/l iken HBeAg+ grupta 182 (119-218) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.02). Fakat iki grupta da ortanca ALP değeri normal sınırlarda idi.

HBeAg – grupta tedavi başı GGT ortanca değeri 19 (13-30) IU/l iken HBeAg+ grupta 18 (12-20) IU/l idi. İki grup arasında tedavi başı GGT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.65).

HBeAg – grupta tedavi başı total protein ortalama değeri 7.41±0.48 g/dl iken HBeAg+ grupta 7.12±0.54 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total protein değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.09).

HBeAg – grupta tedavi başı albumin ortalama değeri 4.58±0.33 g/dl iken HBeAg+ grupta 4.43±0.45 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.23).

Tedavi başı AFP verilerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. 35 HBeAg– ve 7 HBeAg+ hastanın ortanca AFP değerleri sırasıyla 2.6 (2-3.94) ng/dl ve 2.1 (1.44-3.6)

ng/dl idi. İki grup arasında tedavi başı AFP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.42).

HBeAg – grupta tedavi başı kreatin ortanca değeri 0.79 (0.7-0.9) mg/dl iken HBeAg+ grupta 0.8 (0.58-1) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı kreatin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.54).

HBeAg – grupta tedavi başı eGFR ortanca değeri 103 (93-111) ml/dakika (dk) iken HBeAg+ grupta 100 (84-128) ml/dk idi. İki grup arasında tedavi başı eGFR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.94).

HBeAg – grupta tedavi başı platelet ortanca değeri 213000 (177000-245000) uL iken HBeAg+ grupta 229000 (219000-245000) uL idi. İki grup arasında tedavi başı platelet değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.23).

HBeAg – grupta tedavi başı NLO ortanca değeri 1.78 (1.42-2.28) iken HBeAg+ grupta 2.42 (1.91-2.78) idi. İki grup arasında tedavi başı NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.11).

HBeAg – grupta tedavi başı PLO ortanca değeri 95.5 (77.8-122.5) iken HBeAg+ grupta 119.5 (102.1-142.2) idi. İki grup arasında tedavi başı PLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.11).

Tedavi başı MPV değerlerine ulaşılan 46 hasta mevcuttu. 36 HBeAg– ve 10 HBeAg+ hastanın ortalama MPV değerleri sırasıyla 9.15±1.27 fL ve 8.59±0.83 fL idi ve gruplar arasında tedavi başı MPV değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p=0.19).

Tedavi başı PTZ değerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. 34 HBeAg– ve 8 HBeAg+ hastanın ortanca PTZ değerleri sırasıyla 11.9 (11.47-12.62) sn ve 12.25 (11.7-12.77) sn idi. İki grup arasında tedavi başı PTZ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.43).

Tedavi başı INR değerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. 34 HBeAg– ve 8 HBeAg+ hastanın ortanca INR değerleri sırasıyla 1.04 (1-1.1) sn ve 1.07 (1-1.1) sn idi. İki grup arasında tedavi başı INR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.56).

Karaciğer biyopsi verilerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. 35 HBeAg– ve 7 HBeAg+ hastanın ortanca HAİ değeri sırasıyla 7 (4-9) ve 6 (4-7) idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.75).

35 HBeAg– ve 7 HBeAg+ hastanın ortanca fibrozis değerleri sırasıyla 3 (2-3) ve 2 (1-3) idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.28).

HBeAg – grupta tedavi başı HBV DNA ortanca değeri 9000 (270-45000) IU/ml iken HBeAg+ grupta 26000000 (1100-170000000) IU/ml idi. İki grup arasında tedavi başı HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.009). Olguların HBeAg durumlarına göre demografik özellikleri ve tedavi başı verileri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların HBeAg–/+ olma durumuna göre demografik özellikleri ve tedavi başı verileri.

	HbeAg– n=43	HbeAg+ n=11	p değeri
Yaş*	52,84 ± 11,62	46.36 ± 13.71	0.11
Erkek n (%)	27(%63)	3(%27)	0.46
Tedavi süresi**	5(3-7)	4(3-7)	0.75
AST**	22(17-33)	28(23-38)	0.09
ALT**	21(15-50)	25(19-58)	0.43
Total bilirubin**	0.55(0.44-0.76)	0.41(0.34-0.72)	0.31
Direkt bilirubin**	0.19(0.12-0.27)	0.16(0.11-0.21)	0.27
ALP**	98(68-178)	182(119-218)	**0.02**
GGT**	19(13-30)	18(12-20)	0.65
Total protein*	7.41±0.48	7.12±0.54	0.09
Albumin*	4.58±0.33	4.43±0.45	0.23
AFP**	2.6 (2-3.94)ϰ	2.1 (1.44-3.6)ϰϰ	0.42
Kreatin**	0.79(0.7-0.9)	0.8(0.58-1)	0.54
eGFR**	103(93-111)	100(84-128)	0.94
Platelet**	213000(177000-245000)	229000(219000-245000)	0.23
NLO**	1.78(1.42-2.28)	2.42(1.91-2.78)	0.11
PLO**	95.5(77.8-122.5)	119.5(102.1-142.2)	0.11
MPV*	(36) 9.15±1.27+	8.59±0.83++	0.19
PTZ**	11.9 (11.47-12.62)ϭ	12.25 (11.7-12.77) ϭϭ	0.43
INR**	1.04 (1-1.1) ϭ	1.07 (1-1.1) ϭϭ	0.56
HBV DNA**	9000(270-45000)	26000000(1100-170000000	**0.009**
HAİ**	7 (4-9) ϰ	6 (4-7) ϰϰ	0.75
Fibrozis **	3 (2-3) ϰ	2 (1-3) ϰϰ	0.28

*ortalama±SS, **ortanca (%25-%75) ϰ n=35 ϰϰ n=7 +n=36 ++n=10 ϭ n=34 ϭϭ n=8 AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen Fosfataz GGT: Gama Glutamil Transferaz AFP: Alfa Fetoprotein eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı PLO: Platelet Lenfosit Oranı MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi, HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz HAİ: Histolojik Aktivite Indeksi

Tenofovir Öncesi Tedavi Deneyimi Durumuna Göre Olguların Analizi

36 aylık tenofovir tedavisini tamamlamış 54 hasta, tenofovir tedavisi öncesi diğer antiviraller ile tedavi deneyim öyküsüne göre "tedavi naif" ve "tedavi deneyimli" olarak iki alt grupta incelendi. Tedavi naif grupta 24 hasta mevcut iken tedavi deneyimli grupta 30 hasta mevcut idi.

Tedavi deneyimli hastaların tek ya da birden fazla ajanla tedavi deneyimi olup; IFN tedavisini 17 hasta, ADV tedavisini 12 hasta, LAM tedavisini 15 hasta, TBV tedavisini 3 hasta, ETV tedavisini 7 hasta deneyimlemişti.

Tenofovir tedavisi başında viremik olmayan 7 hastadan 2'si TBV tedavsi altında, 3'ü ADV tedavisi altında, 2'si LAM ve ADV tedavisi altında virolojik baskılanma mevcutken maliyet etkin olması, daha potent direnç bariyeri düşük yeni nesil ajanlarla tedavi gibi nedenlerle TDF tedavisine geçilmişti.

Tedavi naif grubun yaş ortalaması 47.04±12.17; tedavi deneyimli grubun ise 55.1±11.22 idi ve iki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.15).

Tedavi naif gruptaki hastaların 15 (%63)'i erkek 9 (%37)'u kadın iken; tedavi deneyimli gruptaki hastaların 15 (%50)'i erkek 15 (%50)'i kadın idi. Cinsiyet ile tedavi deneyimi arasında ilişki bulunmadı (p=0.41).

Hastaların toplam tenofovir tedavi süresi farklılık göstermekteydi. Tedavi naif grupta ortanca tedavi süresi 3 (3-4.75) yıl iken tedavi deneyimli grupta 6.5 (5-10) yıl idi. İki grup arasında tedavi süresi açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p<0.0001).

Tedavi naif grupta tedavi başı AST ortanca değeri 29.5 (17.75-49.75) U/l iken tedavi deneyimli grupta 22 (17.75-28.25) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı AST değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.15).

Tedavi naif grupta tedavi başı ALT ortanca değeri 26.5 (17.00-68.25) U/l iken tedavi deneyimli grupta 21 (15.75-35.75) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.3).

Tedavi naif grupta tedavi başı total bilirubin ortanca değeri 0.54 (0.39-0.76) mg/dl; tedavi deneyimli grupta ise 0.49 (0.37-0.73) mg/dl olarak bulundu ve iki grup arasında tedavi başı total bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.44).

Tedavi naif grupta tedavi başı direkt bilirubin ortanca değeri 0.19 (0.11-0.26) mg/dl iken tedavi deneyimli grupta 0.17 (0.12-0.22) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı direkt bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.74).

Tedavi naif grupta tedavi başı ALP ortanca değeri 82.50 (60.25-156) U/l iken tedavi deneyimli grupta 167 (93-191) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.04). Ancak, iki grupta da ortanca ALP düzeyi normal sınırlarda idi.

Tedavi naif grupta tedavi başı GGT ortanca değeri 20 (15.25-46.25) IU/l iken tedavi deneyimli grupta 16 (12-24) IU/l idi. İki grup arasında tedavi başı GGT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.06).

Tedavi naif grupta tedavi başı total protein ortalama değeri 7.39 ±0.55 g/dl iken tedavi deneyimli grupta 7.32 ±0.47 g/dl idi. İki grup arasından tedavi başı total protein değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.6).

Tedavi naif grupta tedavi başı albumin ortalama değeri 4.48 ±0.44 g/dl iken tedavi deneyimli grupta 4.6 ±0.27 g/dl idi. İki grup arasından tedavi başı albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.21).

Tedavi başı AFP değerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. 21 tedavi naif ve 21 tedavi deneyimli hastanın ortanca AFP değerleri sırasıyla 2.74 (2-4.36) ng/dl ve 2.37 (1.72-3.2) ng/dl idi. İki grup arasında tedavi başı AFP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.12).

Tedavi naif grupta tedavi başı kreatin ortalama değeri 0.76 ± 0.17 mg/dl iken tedavi deneyimli grupta 0.83 ±0.22 mg/dl idi. İki grup arasından tedavi başı kreatin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.24).

Tedavi naif grupta tedavi başı eGFR ortalama değeri 108±15.46 ml/dk iken tedavi deneyimli grupta 95.97±20.09 ml/dk idi. İki grup arasından tedavi başı eGFR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.19).

Tedavi naif grupta tedavi başı platelet ortanca değeri 219000 (181500-255000) uL iken tedavi deneyimli grupta 218500 (177750-245000) uL idi. İki grup arasından tedavi başı platelet değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.97).

Tedavi naif grupta tedavi başı NLO ortalama değeri 2.2 ±1.01 iken tedavi deneyimli grupta 1.87 ±0.68 idi. İki grup arasından tedavi başı NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.15).

Tedavi naif grupta tedavi başı PLO ortalama değeri 112.94 ±36.65 iken tedavi deneyimli grupta 99.24 ±34.13 idi. İki grup arasından tedavi başı PLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.16).

Tedavi başı MPV değerine ulaşılabilen 46 hasta mevcuttu. Tedavi naif grupta 19 hastanın ortanca MPV değeri 8.9 (8.3-9.7) fL iken tedavi deneyimli grupta 27 hastanın tedavi başı MPV ortanca değeri 8.8 (8-9.7) fL idi. İki grup arasından tedavi başı MPV değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.87).

Tedavi başı PTZ değerine ulaşılan 42 hasta mevcuttu. Tedavi naif grupta 23 hastanın ortanca PTZ değeri 12 (11.6-12.8) sn iken tedavi deneyimli grupta 19 hastanın tedavi başı PTZ ortanca değeri 12 (11.5-12.7) sn idi. İki grup arasından tedavi başı PTZ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.8).

Tedavi başı INR değerine ulaşılan 42 hasta mevcuttu. Tedavi naif grupta 23 hastanın ortanca INR değeri 1.05 (1-1.1) sn iken tedavi deneyimli grupta 19 hastanın tedavi başı INR ortanca değeri 1.04 (1-1.1) sn idi. İki grup arasından tedavi başı INR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.66).

Tedavi naif grupta tedavi başı HBV DNA ortanca değeri 40500 (12850-15875000) IU/ml iken tedavi deneyimli grupta 470 (14.25-43340) IU/ml idi. İki grup arasından tedavi başı HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.0001).

Tedavi deneyimi durumuna göre olguların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların tenofovir öncesi tedavi deneyimi durumuna göre demografik özellikleri ve tedavi başı verileri.

	Tedavi naif (n=24)	Tedavi deneyimli (n=30)	p değeri
Yaş*	47.04 ±12.17	55.10±11.22	0.15
Erkek	15(%63)	15(%50)	0.41
Tedavi süresi**	3 (3-4.75)	6.5 (5-10)	**0.0**
AST**	29.50(17.75-49.75)	22(17.75-28.25)	0.15
ALT**	26.50(17.00-68.25)	21(15.75-35.75)	0.30
Total bilirubin**	0.54(0.39-0.76)	0.49(0.37-0.73)	0.44
Direkt bilirubin**	0.19 (0.11-0.26)	0.17(0.12-0.22)	0.74
ALP**	82.50(60.25-156.00)	167(93-191)	**0.04**
GGT**	20.00(15.25-46.25)	16(12-24)	0.06
Total protein*	7.39 ±0.55	7.32 ±0.47	0.60
Albumin*	4.48 ±0.44	4.60 ±0.27	0.21
AFP**	2.74 (2-4.36)ˣ	2.37 (1.72-3.2) ˣ	0.12
Kreatin*	0.76 ± 0.17	0.83 ±0.22	0.24
eGFR*	108.00±15.46	95.97±20.09	0.19
Platelet**	219000(181500-255000)	218500(177750-245000)	0.97
NLO*	2.20 ±1.01	1.87 ±0.68	0.15
PLO*	112.94 ±36.65	99.24 ±34.13	0.16
MPV**	8.9(8.3-9.7)ϭ	8.8(8-9.7) ϭ ϭ	0.87
PTZ**	12(11.6-12.8)⁺	12(11.5-12.7)⁺⁺	0.80
INR**	1.05(1-1.1)⁺	1.04(1-1.1)⁺⁺	0.66
HBV DNA**	40500(12850-15875000)	470(14.25-43340)	**0.00**

*ortalama±SS, **ortanca (%25-%75) ˣn=21 ϭn=19 ϭ ϭ n=27 ⁺n=23 ⁺⁺n=19 AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen Fosfataz GGT: Gama Glutamil Transferaz AFP: Alfa Fetoprotein eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı PLO: Platelet Lenfosit Oranı MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi, PTZ: Protrombin Zamanı, INR: 'International Normalization Ratio' Uluslararası Normalizasyon Oranı HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz

Tedavi Başı HBV DNA Düzeyine Göre Olguların Analizi

36 aylık tenofovir tedavisini tamamlamış 54 hasta, tenofovir tedavi başı HBV DNA düzeylerine göre "HBV DNA<2000 IU/ml" ve "HBV DNA≥2000 IU/ml" şeklinde iki alt gruba ayrılarak analiz edildi.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grupta 19 hasta; HBV DNA≥2000 IU/ml olan grupta 35 hasta mevcuttu.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun yaş ortalaması 54.84±11.58 iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun yaş ortalaması 49.71±12.35 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.14).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grupta 19 hastanın 9 (%47)'u erkek, 10 (%53)'u kadın iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grupta 35 hastanın 21 (%60)'i erkek 14 (%40)'ü kadın idi. Tedavi başı HBV DNA düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (p=0.4).

Hastaların toplam tenofovir tedavi süresi farklılık göstermekteydi. Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tenofovir ortanca tedavi süresi 6 (5-9) yıl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 4 (3-7) yıl idi. İki grup arasında tenofovir tedavi süresi bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.09).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı ALT ortanca değeri 17 (13-25) U/l iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 34 (18-76) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALT değeri bakımından istatistiksel fark bulundu (p=0.002). Ancak, her iki grupta da tedavi başı ALT ortanca değeri normal sınırlardaydı.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı AST ortanca değeri 21 (16-24) U/l iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 30 (20-43) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı AST değeri bakımından istatistiksel fark bulundu (p=0.001). Ancak, her iki grupta da tedavi başı AST ortanca değeri normal sınırlardaydı.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı total bilirubin ortanca değeri 0.46 (0.35-0.7) mg/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 0.53 (0.41-0.76) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total bilirubin değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.25).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı direkt bilirubin ortanca değeri 0.15 (0.12-0.22) mg/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 0.2 (0.12-0.3) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı direkt bilirubin değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.21).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı ALP ortanca değeri 142 (69-182) U/l iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 119 (70-185) U/l

idi. İki grup arasında tedavi başı ALP değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.89).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı GGT ortanca değeri 15 (90-20) IU/l iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 20 (14.90-40) IU/l idi. İki grup arasında tedavi başı GGT değeri bakımından istatistiksel fark bulundu (p=0.01). Ancak, her iki grupta da tedavi başı GGT ortanca değeri normal sınırlardaydı.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı total protein ortalama değeri 7.30±0.49 g/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 7.37±0.52 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total protein değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.62).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı albumin ortalama değeri 4.66±0.29 g/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 4.49±0.38 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı albumin değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.96).

Tedavi başı AFP değerine ulaşılabilen 42 hasta mevcuttu. Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grupta 15 hastanın tedavi başı AFP ortanca değeri 2.37 (1.74-2.8) ng/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grupta 27 hastanın ortanca değeri 2.7 (2-3.94) ng/dl idi. İki grup arasında tedavi başı AFP değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.28).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı kreatin ortanca değeri 0.8 (0.7-1) mg/dl iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 0.79 (0.66-0.9) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı kreatin değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.55).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı eGFR ortalama değeri 95.63±17.95 ml/dk iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 104.40±19.09 ml/dk idi. İki grup arasında tedavi başı eGFR değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.1).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı platelet ortanca değeri 213000 (177000-245000) uL iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 219000 (186000-245000) uL idi. İki grup arasında tedavi başı platelet değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.77).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı NLO ortalama değeri 1.87±0.64 iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 2.10±0.94 idi. İki grup arasında tedavi başı NLO değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.35).

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grubun tedavi başı PLO ortalama değeri 99.54±22.91 iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun 108.47±40.85 idi. İki grup arasında tedavi başı PLO değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.38).

Tedavi başı MPV değerine ulaşılan 46 hasta mevcuttu. Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan 19 hastanın tedavi başı MPV ortalama değeri 9.04±1.36 fL iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan 27 hastanın tedavi başı MPV ortalama değeri 9.02±1.1 fL idi. İki grup arasında tedavi başı MPV değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.97).

Tedavi başı PTZ değerine ulaşılan 42 hasta mevcuttu. Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grupta 10 hastanın tedavi başı PTZ ortanca değeri 12.1 (11.6-13.02) sn iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grupta 32 hastanın ortanca değeri 11.95 (11.42-12.55) sn idi. İki grup arasında tedavi başı PTZ değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.32).

Tedavi başı INR değerine ulaşılan 42 hasta mevcuttu. Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan grupta 10 hastanın tedavi başı INR ortanca değeri 1.03 (1-1.1) sn iken HBV DNA≥2000 IU/ml olan grupta 32 hastanın INR ortanca değeri 1.04 (1-1.1) sn idi. İki grup arasında tedavi başı INR değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.96).

Tedavi başı HBV DNA düzeyine göre olguların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. HBV DNA düzeyine göre hastaların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri.

	HBV DNA<2000 IU/ml n=19	HBV DNA≥2000 IU/ml n=35	p değeri
Yaş *	54.84±11.58	49.71±12.35	0.14
Erkek n(%)	9(%47)	21(%60)	0.4
Tedavi süresi**	6(5-9)	4(3-7)	0.09
AST**	21(16-24)	30(20-43)	**0.001**
ALT**	17(13-25)	34(18-76)	**0.002**
Total bilirubin**	0.46(0.35-0.70)	0.53(0.41-0.76)	0.25
Direkt bilirubin**	0.15(0.12-0.22)	0.20(0.12-0.30)	0.21
ALP**	142(69-182)	119(70-185)	0.89
GGT**	15(9-20)	20(14.90-40)	**0.01**
Total protein*	7.30±0.49	7.37±0.52	0.62
Albumin*	4.66±0.29	4.49±0.38	0.96
AFP**	2.37(1.74-2.80)^	2.70(2-3.94) ^^	0.28
Kreatin**	0.8(0.7-1)	0.79(0.66-0.90)	0.55
eGFR*	95.63±17.95	104.40±19.09	0.10
Platelet **	213000(177000-245000)	219000(186000-245000)	0.77
NLO*	1.87±0.64	2.10±0.94	0.35
PLO*	99.54±22.91	108.47±40.85	0.38
MPV*	9.04±1.36^{+}	9.02±1.10^{++}	0.97
PTZ**	12.1(11.60-13.02)$^{\text{ˣ}}$	11.95(11.42-12.55) $^{\text{ˣ ˣ}}$	0.32
INR**	1.03(1-1.10) $^{\text{ˣ}}$	1.04(1-1.10) $^{\text{ˣ ˣ}}$	0.96
HBV DNA**	60(0-393)	53360(12800-20000000)	0.00

* ortalama±SS, ** ortanca (%25-%75), $^{+}$n=19, $^{++}$n=27, ^n=15, ^^n=27 $^{\text{ˣ}}$n=10, $^{\text{ˣ ˣ}}$n=32 AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen Fosfataz GGT: Gama Glutamil Transferaz, AFP: Alfa Fetoprotein eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi, PTZ: Protrombin Zamanı, INR: 'International Normalization Ratio' Uluslararası Normalizasyon Oranı HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz

Karaciğer Biyopsi Skoruna Göre Olguların Analizi

Tedavi başı karaciğer biyopsi verilerine ulaşılabilen 42 hasta HAİ skoru 0-5 ve 6-18 aralığına göre "HAİ 0-5" ve "HAİ 6-18" olarak iki alt grupta incelendi.

HAİ 0-5 olan grupta 16 hasta, HAİ 6-18 olan grupta 26 hasta mevcuttu.

HAİ 0-5 olan grubun yaş ortalaması 44.94±8.62 iken HAİ 6-18 olan grupta 55.50±10.88 idi. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0.002).

HAİ 0-5 olan gruptaki 16 hastadan 10 (%63)'u erkek 6 (%37)'sı kadın iken; HAİ 6-18 olan gruptaki 26 hastanın 15 (%58)'i erkek 11(%42)'i kadındı. Cinsiyet ve HAİ skoru arasında ilişki bulunmadı (p=1).

Hastalar toplam tenofovir tedavi süresi açısından farklılık göstermekteydi. HAİ 0-5 olan grubun ortanca tenofovir tedavi süresi 5 (3-9.75) yıl; HAİ 6-18 olan grubun 5 (3-7) yıl olarak bulundu. İki grup arasında tenofovir tedavi süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.74).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı ALT ortanca değeri 21 (14.5-71.5) U/l iken HAİ 6-18 olan grupta 24.5 (16-52.5) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.71).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı AST ortanca değeri 20.5 (14.25-36.5) U/l iken HAİ 6-18 olan grupta 26 (20-40.75) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı AST değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.1).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı total bilirubin ortanca değeri 0.56 (0.34-0.8) mg/dl iken HAİ 6-18 olan grupta 0.53 (0.45-0.77) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.89).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı direkt bilirubin ortanca değeri 0.2 (0.13-0.55) mg/dl iken HAİ 6-18 olan grupta 0.19(0.13-0.24) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı direkt bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.44).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı ALP ortanca değeri 88.5 (60.25-183.25) U/l iken HAİ 6-18 olan grupta 126 (67-183.75) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.56).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı GGT ortanca değeri 17 (12.25-26.8) IU/l iken HAİ 6-18 olan grupta 19.5 (15.5-30.5) IU/l idi. İki grup arasında tedavi başı GGT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.27).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı total protein ortalama değeri 7.21±0.41 g/dl iken HAİ 6-18 olan grupta 7.49±0.5 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total protein değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.07).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı albumin ortalama değeri 4.64±0.2 g/dl iken HAİ 6-18 olan grupta 4.51±0.41 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.24).

Tedavi başı AFP düzeyine ulaşılabilen 34 hasta mevcuttu. HAİ 0-5 olan grupta 12 hastanın tedavi başı AFP ortanca değeri 2.67 (2.2-6.57) ng/dl iken HAİ 6-18 olan grupta 22 hastanın AFP ortanca değeri 2.6 (1.93-3.65) ng/dl idi. İki grup arasında tedavi başı AFP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.36).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı kreatin ortanca değeri 0.83 (0.62-0.98) mg/dl iken; HAİ 6-18 olan grupta 0.76 (0.68-0.9) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı kreatin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.55).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı eGFR ortalama değeri 103.25±21.87 ml/dk iken HAİ 6-18 olan grupta 99.35±17.19 ml/dk idi. İki grup arasında tedavi başı eGFR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.52).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı platelet ortalama değeri 216000±45250.41 uL iken HAİ 6-18 olan grupta 224961.54±58726.81 uLidi. İki grup arasında tedavi başı platelet değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.6).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı NLO ortalama değeri 1.81±0.78 iken HAİ 6-18 olan grupta 2.07±0.74 idi. İki grup arasında tedavi başı NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.29).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı PLO ortalama değeri 102.11±33.48 iken HAİ 6-18 olan grupta 109.20±39.52 idi. İki grup arasında tedavi başı PLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.55).

Tedavi başı MPV değerine ulaşılan 36 hasta mevcuttu. HAİ 0-5 olan grupta 14 hastanın tedavi başı MPV ortalama değeri 9.34±1.15 fL iken HAİ 6-18 olan grupta 22 hastanın ortalama değeri 8.90±1.15 fL idi. İki grup arasında tedavi başı MPV değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.26).

Tedavi başı PTZ değerine ulaşılan 33 hasta mevcuttu. HAİ 0-5 olan grupta 13 hastanın tedavi başı PTZ ortanca değeri 12 (11.45-12.55) sn iken HAİ 6-18 olan grupta 20 hastanın ortanca değeri 12.1 (11.8-12.67) sn idi. İki grup arasında tedavi başı PTZ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.49).

Tedavi başı INR değerine ulaşılan 33 hasta mevcuttu. HAİ 0-5 olan grupta 13 hastanın tedavi başı INR ortanca değeri 1.02 (0.95-1.09) sn iken HAİ 6-18 olan grupta 20 hastanın ortanca değeri 1.06 (1-1.1) sn idi. İki grup arasında tedavi başı INR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.18).

HAİ 0-5 olan grubun tedavi başı HBV DNA ortanca değeri 12400 (1718.75-51270) IU/ml iken HAİ 6-18 olan grupta 16900 (338.50-2475000) IU/ml idi. İki grup arasında tedavi başı HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.89).

Karaciğer biyopsi HAİ skoruna göre olguların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Karaciğer biyopsi HAİ skoruna göre hastaların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri.

	HAİ 0-5 n=16	HAİ 6-18 n=26	p değeri
Yaş *	44.94±8.62	55.50±10.88	**0.002**
Erkek	10(%63)	15(%58)	1
Tedavi süresi**	5(3-9.75)	5(3-7)	0.74
AST**	20.50(14.25-36.50)	26(20-40.75)	0.10
ALT**	21(14.50-71.50)	24.50(16-52.50)	0.71
Total bilirubin**	0.56(0.34-0.80)	0.53(0.45-0.77)	0.89
Direkt bilirubin**	0.20(0.13-0.55)	0.19(0.13-0.24)	0.44
ALP**	88.50(60.25-183.25)	126(67-183.75)	0.56
GGT**	17(12.25-26.80)	19.50(15.50-30.50)	0.27
Total protein*	7.21±0.41	7.49±0.50	0.07
Albumin*	4.64±0.20	4.51±0.41	0.24
AFP**	2.67(2.20-6.57)^{б}	2.60(1.93-3.65)$^{б б}$	0.36
Kreatin**	0.83(0.62-0.98)	0.76(0.68-0.90)	0.55
eGFR*	103.25±21.87	99.35±17.19	0.52
Platelet *	216000±45250.41	224961.54±58726.81	0.60
NLO*	1.81±0.78	2.07±0.74	0.29
PLO*	102.11±33.48	109.20±39.52	0.55
MPV*	9.34±1.15^{+}	8.90±1.15^{++}	0.26
PTZ**	12(11.45-12.55)^	12.1(11.80-12.67)^^	0.49
INR**	1.02(0.95-1.09)^	1.06(1-1.10)^^	0.18
HBV DNA **	12400(1718.75-51270)	16900(338.50-2475000)	0.89

* ortalama±SS, ** medyan (%25-%75), $^{+}$n=14, $^{++}$n=22, ^{б}n=12, $^{б б}$n=22, ^n=13, ^^n=20, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen Fosfataz GGT: Gama Glutamil Transferaz AFP: Alfa Fetoprotein eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi, PTZ: Protrombin Zamanı, INR: 'International Normalization Ratio' Uluslararası Normalizasyon Oranı HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz

Tedavi başı karaciğer biyopsi verilerine ulaşılabilen 42 hasta fibrozis skoru <2 ve fibrozis skoru≥2 olmak üzere iki alt grupta incelendi.

Fibrozis skoru <2 olan hasta sayısı 9 iken; fibrozis ≥2 olan hasta sayısı 33 idi.

Fibrozis skoru <2 olan grubun yaş ortalaması 50.89±9.96 iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 51.64±11.7 idi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.86).

Fibrozis skoru <2 olan grupta 9 hastanın 5 (%56)'i erkek 4 (%44)'ü kadın iken fibrozis skoru ≥2 olan grupta 33 hastanın 20 (%61)'si erkek 13 (%39)'ü kadındı. Fibrozis düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı (p=1).

Hastalar toplam tenofovir tedavi süresi açısından farklılık göstermekteydi. Fibrozis skoru <2 olan grubun yaş ortanca tedavi süresi 7 (3-10.5) yıl iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 5 (3-7) yıl idi. İki grup arasında tedavi süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.18).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı ALT ortanca değeri 25 (15-82.5) U/l iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 21 (16-45.5) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.65).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı AST ortanca değeri 28 (21-40) U/l iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 22 (17-37) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı AST değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.56).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı total bilirubin ortanca değeri 0.7 (0.44-1.1) mg/dl iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 0.55 (0.45-0.77) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.35).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı direkt bilirubin ortanca değeri 0.21 (0.11-0.32) mg/dl iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 0.19 (0.14-0.3) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı direkt bilirubin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.96).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı ALP ortanca değeri 178 (77.5-222.5) U/l iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 98 (63-174) U/l idi. İki grup arasında tedavi başı ALP değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.15).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı GGT ortanca değeri 18 (12.5-29) IU/l iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 19 (14.5-28.5) IU/l idi. İki grup arasında tedavi başı GGT değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.39).

Fibrozis skoru<2 olan grubun ortalama total protein değeri 7.45±0.34 g/dl iken fibrozis skoru ≥2 olan grupta 7.37±0.52 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı total protein değeri açısından istatistiksel anlamlı frak görülmedi (p=0.67).

Fibrozis skoru <2 olan grupta tedavi başı albumin değerine ulaşılabilen 8 hastanın tedavi başı ortalama albümin değeri 4.65±0.17 g/dl iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 4.53±0.38 g/dl idi. İki grup arasında tedavi başı albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.38).

Fibrozis skoru<2 olan grupta tedavi başı AFP değerlerine ulaşılan 7 hastanın tedavi başı AFP ortanca değeri 2.5 (2.1-4.78) ng/dl; fibrozis skoru≥2 olan grupta verilerine ulaşılabilen 27 hastanın tedavi başı AFP ortanca değeri 2.69 (1.98-3.94) ng/dl olarak bulundu. İki grup arasında tedavi başı AFP değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.98).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı kreatin ortanca değeri 0.8 (0.69-1.09) mg/dl iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 0.77 (0.64-0.9) mg/dl idi. İki grup arasında tedavi başı kreatin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.3).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı eGFR ortanca değeri 97 (72-104) ml/dk iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 103 (97-114) ml/dk idi. İki grup arasında tedavi başı eGFR değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.12).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı platelet ortalama değeri 247222.22± 72580.60 uL iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 214545.45± 46109.98 uL idi. İki grup arasında tedavi başı platelet değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.1).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı NLO ortalama değeri 1.82±0.56 iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 2.01±0.8 idi. İki grup arasında tedavi başı NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.5).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı PLO ortalama değeri 105.79± 27.03 iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 106.69± 39.73 idi. İki grup arasında tedavi başı PLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.94).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı MPV ortalama değeri 9.21±1.72 fL iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 9.03±0.97 fL idi. İki grup arasında tedavi başı MPV değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.7).

Tedavi başı PTZ değerine ulaşılan 33 hasta mevcuttu. Fibrozis skoru<2 olan grupta 7 hastanın tedavi başı PTZ ortanca değeri 12.2 (11.6-12.4) sn; fibrozis skoru≥2 olan grupta 26 hastanın tedavi başı PTZ ortanca değeri 12 (11.75-12.72) sn olarak bulundu. İki grup arasında tedavi başı PTZ değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.72).

Tedavi başı INR değerine ulaşılan 33 hasta mevcuttu. Fibrozis skoru<2 olan grupta 7 hastanın tedavi başı INR ortanca değeri 1.06 (1.04-1.12) sn; fibrozis skoru≥2 olan grupta 26 hastanın tedavi başı INR ortanca değeri 1.04 (1-1.1) sn olarak bulundu. İki grup arasında tedavi başı INR değeri bakımından istatistiksel fark bulunmadı (p=0.23).

Fibrozis skoru <2 olan grubun tedavi başı HBV DNA ortanca değeri 12800 (107.5-85020000) IU/ml iken fibrozis skoru ≥2 olan grubun 13000 (823.50-2150000) IU/ml idi. İki grup arasında tedavi başı HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.84).

Karaciğer biyopsi fibrozis skoruna göre olguların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi başı karaciğer biyopsi fibrozis skoruna göre hastaların demografik özellikleri ve tedavi başı verileri.

	Fibrozis<2 n=9	Fibrozis≥2 n=33	p değeri
Yaş *	50.89±9.96	51.64±11.70	0.86
Erkek	5(%56)	20(%61)	1
Tedavi süresi**	7(3-10.5)	5(3-7)	0.18
AST**	28(21-40)	22(17-37)	0.56
ALT**	25(15-82.50)	21(16-45.5)	0.65
Total bilirubin**	0.7(0.44-1.1)	0.55(0.45-0.77)	0.35
Direkt bilirubin**	0.21(0.11-0.32)	0.19(0.14-0.30)	0.96
ALP**	178(77.5-222.5)	98(63-174)	0.15
GGT**	18(12.5-29)	19(14.5-28.5)	0.39
Total protein*	7.45±0.34	7.37±0.52	0.67
Albumin*	4.65±0.17^{+}	4.53±0.38^{++}	0.38
AFP**	2.5(2.1-4.78)^	2.69(1.98-3.94)^^	0.98
Kreatin**	0.8(0.69-1.09)	0.77(0.64-0.90)	0.3
eGFR**	97(72-104)	103(97-114)	0.12
Platelet *	247222.22± 72580.60	214545.45± 46109.98	0.1
NLO*	1.82±0.56	2.01±0.8	0.5
PLO*	105.79± 27.03	106.69± 39.73	0.94
MPV*	9.21±1.72	9.03±0.97	0.7
PTZ**	12.2(11.6-12.4)$^{\text{ˣ}}$	12(11.75-12.72) $^{\text{ˣ ˣ}}$	0.72
INR**	1.06(1.04-1.12) $^{\text{ˣ}}$	1.04(1-1.1) $^{\text{ˣ ˣ}}$	0.23
HBV DNA**	12800(107.5-85020000)	13000(823.50-2150000)	0.84

* ortalama±SS, ** medyan (%25-%75), $^{+}$n=8, $^{++}$n=28, ^n=7, ^^n=27, $^{\text{ˣ}}$n=7, $^{\text{ˣ ˣ}}$n=26, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen Fosfataz GGT: Gama Glutamil Transferaz AFP: Alfa Fetoprotein eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi, PTZ: Protrombin Zamanı, INR: 'International Normalization Ratio' Uluslararası Normalizasyon Oranı HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz

4.2. Virolojik Yanıt

4.2.1. Tedavinin 36. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tam Virolojik Cevap

36 aylık tenofovir tedavisini tamamlamış 54 hastadan, tedavi başı viremik olan 47 (%87) hastanın tenofovir monoterapisi altında tedavi başı-3-6-12-24 ve 36. ay HBV DNA ortanca değerleri sırasıyla 2400 (1300-3000000) IU/ml, 0(0-125) IU/ml, 0(0-60), 0(0-0),0(0-0), 0(0-0) idi. Tedavi başı ile 3-6-12-24-36. ay HBV DNA değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$). Tedavi başı viremik olmayan 7 (%13) hastanın tenofovir tedavisi altında virolojik baskılanması devam etmekteydi.

Tedavi başı ile 3-6-12-24-36. ay HBV DNA ortanca değerleri ve aylar arası değişim tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. HBV DNA düzeyinin 36 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	p değeri
HBV DNA* (IU/ml)	2400(1300-3000000)	0(0-125)	0(0-60)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	a:b p=0 a:c p=0 a:d p=0 a:e p=0 a:f p=0

*ortanca (%25-75) HBV DNA: Hepatit B Virüs Deoksi Ribonükleaz

Tenofovir tedavisi altında 3. ayda virolojik yanıta ulaşan hasta sayısı 30 (%63.8), 6. ayda 35 (%74.5), 12. ayda 38 (80.9), 24. ayda 41 (%87.2), 36. ayda 43 (%91.5) idi. 47 viremik hasta için aylara göre virolojik yanıta ulaşan hasta sayısı ve oranları tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Tenofovir tedavisi altında virolojik yanıta ulaşan hasta sayıları ve oranları.

	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay	36. ay
Virolojik yanıt	30 (%63.8)	35 (%74.5)	38 (%80.9)	41 (%87.2)	43 (%91.5)

Kısmi Virolojik Cevap

Tenofovir tedavisinin 36. ayında HBV DNA<10 IU/ml değerine ulaşamayan 4 (%0.09) hastada kısmi virolojik yanıt mevcuttu. 4 hasta irdelendiğinde;

1. Hasta 62 yaşında kadın, tenofovir tedavi başı HBV DNA 1100 IU/ml olup tedavi süresince viremik seyredip tedavinin 36. ayında HBV DNA 160 IU/ml olup hastanın tedavisine entekavir eklendiği görüldü.
2. Hasta 45 yaşında erkek, tedavi deneyimli (IFN), tenofovir tedavi başı 170000000 IU/ml olup tedavi süresince kısmi virolojik baskılanma olup tedavinin 36. ayında HBV DNA 390 IU/ml olup hastanın tedavisine entekavir eklendiği görüldü.
3. Hasta 33 yaşında kadın, tedavi naif, tedavi başı HBV DNA 26000000 IU/ml olup tedavi altında HBV DNA düşüşü gerçekleşip tam virolojik yanıta ulaşamayan, tedavinin 36. ayında HBV DNA 120 IU/ml olan hastanın tenofovir tedavisine devam edilip tedavinin 48. ayında halen 120 IU/ml HBV DNA değeri mevcuttu. Hastanın tedavisine 48. ayda entekavir eklendiği görüldü.
4. Hasta 79 yaşında kadın, tedavi deneyimli (IFN, ADV, LAM, ENTK), tedavi başı HBV DNA 400000000 IU/ml olup hasta tedavinin 36. ayında 210 IU/ml HBV DNA değeri ile kısmı virolojik yanıt göstermiş olup tenofovir tedavisine devam edilmiş tedavinin 60. ayında tam virolojik yanıta ulaşmış olup tedavinin 84. ayında virolojik kırılma nedeni ile (HBV DNA 37 IU/ml) tenofovir tedavisine entekavir eklendiği görüldü.

Virolojik Kırılma

Takiplerinde virolojik kırılma olup, tenofovir tedavisi devam edilip tekrar HBV DNA<10 IU/ml ulaşan 2 hasta mevcuttu. Bu 2 hasta irdelendiğinde;

1. Hasta tedavinin 3. ayında tam virolojik yanıta ulaşmış; tedavinin 12. ayında HBV DNA 34 IU/ml olup tenofovir tedavisine devam edilmiş; sonraki kontrolünde HBV DNA <10 IU/ml olup virolojik baskılanma devam etmişti.
2. Hasta tedavinin 3. ayında tam virolojik yanıta ulaşıp tedavinin 6. ayında HBV DNA 699 IU/ml olmuş; sonraki kontrolünde HBV DNA<10 IU/ml olup virolojik baskılanma devam etmişti.

4.2.2. Tedavinin 48. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tenofovir tedavisinin 48. ayında değerlendirilen 41 hastanın 37 (%90)'sinin virolojik baskılanması devam etmekte idi. Viremik olan 4 (%10) hastanın ikisi tedavinin 36. ayında da kısmi virolojik yanıt alınmış hasta idi. Diğer 2 hasta tedavinin 3. ayında virolojik yanıt alınmış; 48. aya kadar HBV DNA<10 IU/ml seyretmiş ancak tedavinin 48. ayında virolojik kırılma gerçekleşmiş hastalardı ve bu hastaların HBV DNA değerleri 48. Ayda 18 IU/ml ve 247 IU/ml idi. Her iki hastaya da mevcut tenofovir tedavisine entekavir eklendiği görüldü.

4.2.3. Tedavinin 60. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tenofovir tedavisinin 60. ayına gelindiğinde 33 hastanın 32 (%97)'sinin virolojik yanıtı devam etmekteydi. 32 hastanın 31(%97)'i önceki aylarda virolojik yanıta ulaşmış ve virolojik baskılanma devam ederken; 1(%3)'i yeni virolojik yanıta ulaşmıştı. 1(%3) hasta tenofovir tedavisinin 36. ayında virolojik yanıta ulaşmış ancak 60. ayda HBV DNA 130 IU/ml olarak virolojik kırılma gerçekleştiği ve tedavisine entekavir eklendiği görüldü.

4.2.4. Tedavinin 72. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tenofovir tedavisinin 72. ayında 24 hastanın 23 (%96)'ünün virolojik yanıtı devam etmekte idi.1(%4) hasta tedavinin 12. ayında virolojik yanıta ulaşmış ancak tedavinin 72. ayında HBV DNA 19 IU/ml olarak virolojik kırılma gerçekleşmiş olduğu ve hastanın tedavisine entekavir eklendiği görüldü.

4.2.5. Tedavinin 84. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tenofovir tedavisinin 84. ayında 22 hastanın 21(%95)'inin virolojik yanıtı deam etmekteydi. 1(%5) hastanın 84. ay HBV DNA değeri 36.9 IU/ml olup tedavinin 60. ayında virolojik yanıta ulaşmış olan hastaydı. Virolojik kırılma olarak değerlendirilen hastanın tedavisine entekavir eklendiği görüldü.

4.2.6. Tedavinin 120. Ayını Tamamlamış Olguların Virolojik Yanıt Analizi

Tedavinin 120. ayını tamamlamış olan 11 hasta mevcuttu. Hastaların hepsinde virolojik baskılanma devam etmekteydi.

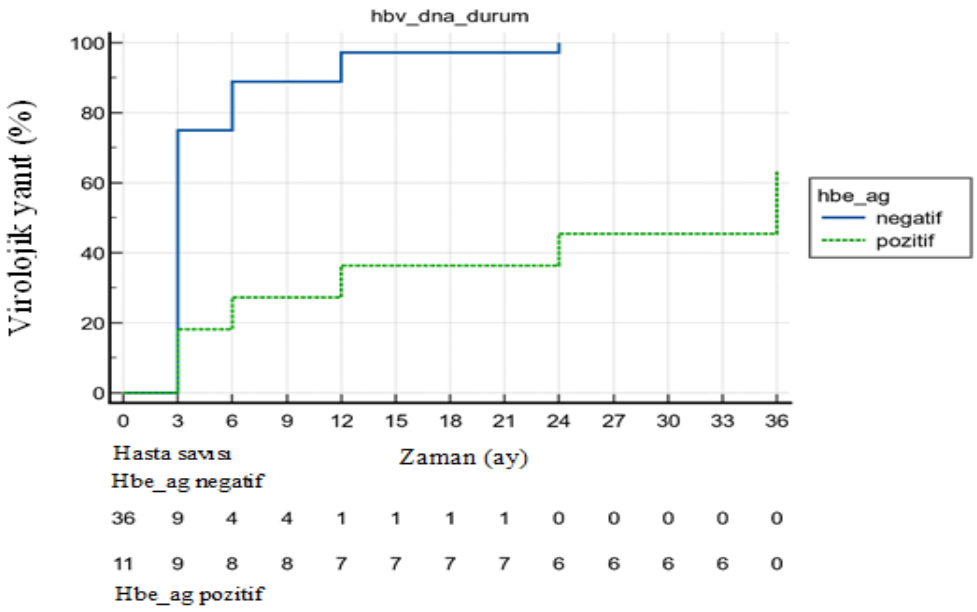
4.2.7. Tedavinin 36. Ayındaki Virolojik Yanıtın Olguların HBeAg Durumuna Göre Analizi

Tedavi başı viremik olan 47 hastanın tedavinin 36. ayındaki virolojik yanıtları, HBeAg durumuna göre değerlendirildi. HBeAg– olan 36 hastanın tamamı 24. ayda virolojik yanıta ulaşmıştı. HBeAg+ olan 11 hasta içinden 5 (%45)'i 24. ayda virolojik yanıta ulaşmışken; 4 (%36)'ü 36. ayda halen viremikti.

Tedavinin 3. ayında HBeAg– olan olgularda virolojik yanıt oranı %75; HbeAg+ olgularda %18 olarak bulundu. Tedavinin 6. ayında HbeAg– olgularda virolojik yanıt oranı %88 iken HBeAg+ olgularda %27 idi. Tedavinin 12. ayında HbeAg– ve HbeAg+ olgularda virolojik yanıt oranları sırasıyla %97 ve %36 idi. HbeAg– olgularda tedavinin 24. ayında virolojik yanıt oranı %100 iken; HbeAg+ grupta %45 olarak bulundu. HBeAg– grupta 36. ay virolojik yanıta ulaşma oranı %100 iken HBeAg+ grupta %64 idi.

Hastaların HBeAg durumuna göre 36 aylık tenofovir tedavisi altında zamana göre tam virolojik yanıt ulaşma oranları grafik 4.1'de gösterilmiştir.

HBeAg – olguların virolojik yanıta ortanca ulaşma zamanı 3 (3-3) ay; HBeAg+ olguların 36 (. -36) ay olarak bulundu. Bu süreçte HBeAg+ olguların daha geç virolojik yanıta ulaştığı görüldü ve iki grup arasında virolojik yanıta ulaşma zamanı bakımından anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$).



Grafik 4.1. HBeAg durumuna göre virolojik yanıta ulaşma grafiği.

4.2.8. Tedavinin 36. Ayındaki Virolojik Yanıtın Olguların Tedavi Başı Viral Yük Durumuna Göre Analizi

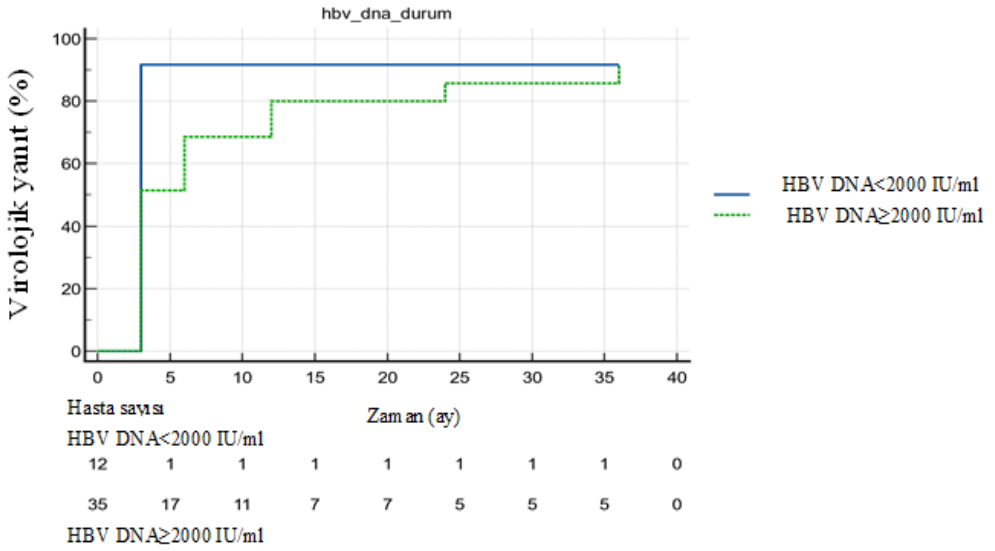
Tedavi başı viremik olan 47 hasta, tedavi başı HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml ve ≥2000 IU/ml olmasına göre 36 aylık tedavi altında virolojik yanıt açısından karşılaştırıldı.

Tedavi başı HBV DNA değeri <2000 IU/ml olan 12 hastanın 11'i (%92) tenofovir tedavisinin 3. ayında virolojik yanıta ulaşmıştı. 1 (%8) hasta tedavinin 36. ayında halen viremikti.

Tedavi başı HBV DNA değeri ≥2000 IU/ml olan 35 hastanın 18'i (%51) 3. ayda virolojik yanıta ulaşmıştı. Tenofovir tedavisinin 6. ayına gelindiğinde virolojik yanıta ulaşan hasta sayısı 24 (%69), 12. ayda 28 (%80), 24. ayda 30 (%86) ve 36. ayda 32 (%91) idi. Tedavinin 36. ayında 3 (%9) hasta halen viremikti.

Tedavi başı HBV DNA<2000 IU/ml olan hastaların virolojik yanıta ortanca ulaşma zamanı 3 (3-3) ay, HBV DNA≥2000 IU/ml olan hastaların virolojik yanıta ortanca ulaşma zamanı 3 (12-3) ay olarak bulundu. İki grup arasında virolojik yanıta ulaşma zamanı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.17).

Tedavi başı viral yüke göre olguların virolojik yanıta ulaşma oranı zaman ilişkisi grafik 4.2'de gösterilmiştir.



Grafik 4.2. Tedavi başı viral yüke göre hastaların virolojik yanıta ulaşma grafiği.

4.3. Serolojik Yanıt

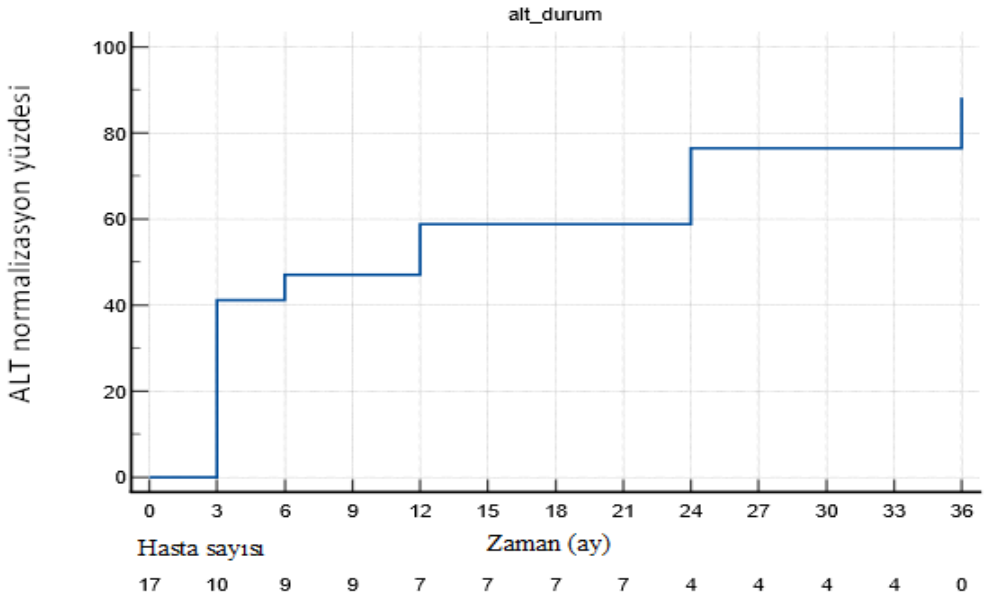
HBeAg+ olan gruptaki 11 hasta içinde 4 (%36) hastada tenofovir tedavisi altında HBeAg serokonversiyonu gelişmiş olduğu görüldü.

Yalnızca 1(%2) hastada tenofovir tedavisi altında HBsAg serokonversiyonu gelişmiş olduğu görüldü. Bu olgu; 55 yaşında kadın hastaydı ve tenofovir tedavisinin 57. ayında serokonversiyon gelişmişti.

4.4. Biyokimyasal Yanıt

54 hasta içinde, tedavi başı ALT> NÜS olan 17 hasta arasında yapılan analizde tenofovir tedavisi altında ortanca ALT normal sınırlara ulaşma zamanı 12 (24-3) ay olarak bulundu. Tedavinin 3. ayında ALT normalizasyon oranı %41, 6. ayında %47, 12. ayında %59, 24. ayında %76, 36. ayında %88 olarak bulundu. Tedavinin 36. ayında 17 hastadan 2 (%12)'sinin ALT yüksekliği devam etmekte idi.

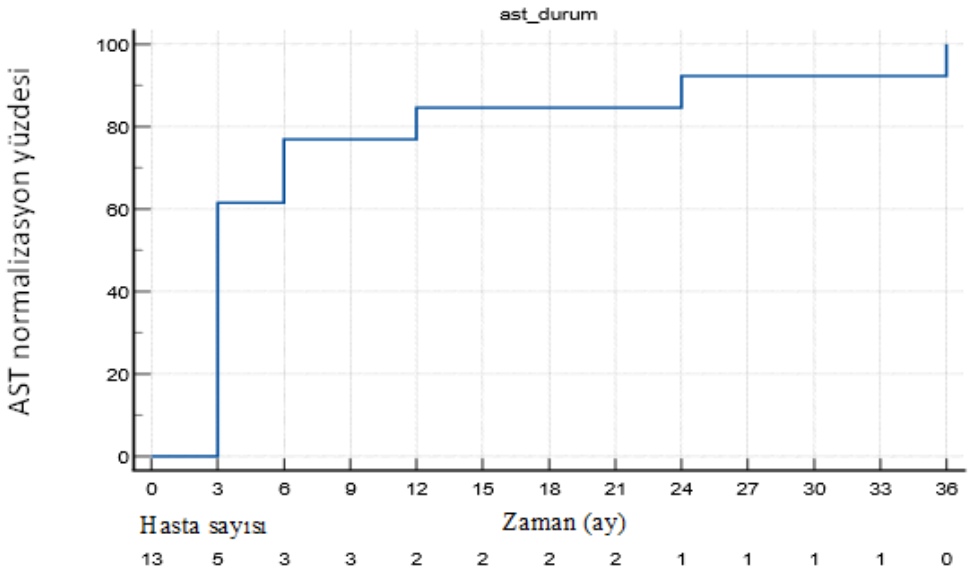
Grafik 4.3'te 36 aylık tenofovir tedavisi altında ALT normalizasyon oranı ve zaman ilişkisi gösterilmiştir.



Grafik 4.3. 36 aylık tenofovir tedavisi altında ALT normalizasyon grafiği.

54 hasta içinde, tedavi başı AST >NÜS olan 13 hasta arasında yapılan analizde tenofovir tedavisi altında AST normal sınırlara ortanca ulaşma zamanı 3 (6-3) ay olarak bulundu. Tedavinin 3. ayında AST normalizasyon oranı %62, 6. ayında %76, 12. ayında %85, 24. ayında %92 ve 36. ayında %100 idi. Tedavi başı AST değeri normalin üst sınırından yüksek olan hastaların tamamı tedavinin 36. ayında normal sınırlara ulaşmıştı.

Grafik 4.4'te 36 aylık tenofovir tedavisi altında AST normalizasyon oranı ve zaman ilişkisi gösterilmiştir.



Grafik 4.4. 36 aylık tenofovir tedavisi altında AST normalizasyon grafiği.

4.5.Böbrek Toksisite Değerlendirmesi

Tenofovir tedavisi altında böbrek toksisitesini değerlendirmek için hastaların belirli aralıklarla ölçülen kreatin ve eGFR değerlerini irdeledik.

36 aylık tedavi süresini tamamlamış 54 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36 ay kreatin değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 0.79 (0.68-0.9) mg/dl, 0.78 (0.68-0.97) mg/dl, 0.8 (0.7-0.96) mg/dl, 0.81 (0.7-0.96) mg/dl, 0.8 (0.71-0.91) mg/dl, 0.82 (0.7-0.98) mg/dl olarak bulundu. Tenofovir tedavisi altında kreatin değeri açısından aylar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.12).

60 aylık tedavi süresini tamamlamış 30 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60 ay kreatin değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 0.85 (0.7-1) mg/dl, 0.82 80.7-1) mg/dl, 0.9 (0.71-1) mg/dl, 0.9 (0.7-1) mg/dl, 0.9 (0.72-1) mg/dl, 0.88 (0.76-1) mg/dl, 0.89 (0.74-1.02) mg/dl,0.88 (0.7-0.96) mg/dl bulundu. 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=0.24).

84 aylık tedavi süresini tamamlayan 19 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60-72-84 ay kreatin değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 0.9 (0.8-1) mg/dl, 0.94 (0.8-1.02) mg/dl, 0.9 (0.86-1) mg/dl, 0.9 (0.9-1) mg/dl, 0.9 (0.82-1.03) mg/dl, 0.94 (0.87-1.02) mg/dl, 0.95 (0.88-1.05) mg/dl, 0.9 (0.83-1.05) mg/dl, 0.9 (0.77-1) mg/dl, 0.89 (0.8-1.01) mg/dl bulundu. Tenofovir tedavisi altında aylara göre kreatin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.72).

36 aylık tedavisini tamamlamış 54 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36 ay eGFR değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 102 (92.5-112.25) ml/dk, 102 (90-112) ml/dk, 100 (90-108) ml/dk, 100 (89-109) ml/dk, 99.5 (86-108.25) ml/dk, 95 (83.75-109.25) ml/dk olarak bulundu. Tenofovir tedavisi ile eGFR değeri giderek azalma eğiliminde olduğu ancak normal sınırlarda kaldığı görüldü. Tenofovir tedavisi altında eGFR değeri açısından aylar arası karşılaştırıldığında eGFR tedavi başı-24. ay ve eGFR tedavi başı-36. ay arasında anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.006 ve p=0.002). 3-24 ay ve 3-36 ay arasında eGFR değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.012 ve p=0.004).

36 aylık tenofovir tedavisi altında eGFR aylara göre değişimi tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. eGFR değerinin 36 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	p değeri
eGFR* (ml/dk)	102(92.5-112.25)	102(90-112)	100(90-108)	100(89-109)	99.5(86-108.25)	95(83.75-109.25)	a:e p=0.006 a:f p=0.002 b:e p=0.012 b:f p=0.004

*ortanca (%25-%75) eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastalar tedavi başı eGFR değerlerine göre "eGFR ≥90 ml/dk", "eGFR 90-60 ml/dk" ve "eGFR ≤60 ml/dk" olarak sınıflandırıldı.

Tenofovir tedavi başı eGFR≥90 ml/dk olan 43 (%79.6) hasta, eGFR 90-60 ml/dk olan 10 (%18.5) hasta, eGFR ≤60 ml/dk olan 1 (%1.9) hasta mevcuttu.

Tedavinin 3. ayında eGFR ≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 42(%78), 11(%20) ve 1(%2) hasta mevcuttu. Tedavinin 6. ayına gelindiğinde eGFR ≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 43(%79.6), 10(%18.5) ve 1(%1.9) hasta mevcuttu. Tedavinin 12. ayında eGFR ≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 40(%74), 12(%22) ve 2(%4) hasta mevcuttu. Tedavinin 24. ayında eGFR ≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 40(%74), 12(%22) ve 2(%4) hasta mevcuttu. Tedavinin 36. ayına gelindiğinde, eGFR ≥90 ml/dk, eGFR 90-60 ml/dk, eGFR≤60 ml/dk olan gruplarda sırasıyla 34(%63), 18(%33) ve 2(%4) hasta mevcuttu.

36 aylık tedavi altında aylara göre eGFR sınıf dağılımları tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. 36 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre eGFR sınıf dağılımları.

	Tedavi başı n=54	3. ay n=54	6. ay n=54	12. ay n=54	24. ay n=54	36. ay n=54
eGFR≥90 mg/dl	43 (%79.6)	42 (%78)	43 (%79.6)	40 (%74)	40 (%74)	34 (%63)
eGFR 90-60 mg/dl	10 (%18.5)	11 (%20)	10 (%18.5)	12 (%22)	12 (%22)	18 (%33)
eGFR ≤60 mg/dl	1 (%1.9)	1 (%2)	1 (%1.9)	2 (%4)	2 (%4)	2 (%4)

eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tedavi başı eGFR≤60 ml/dk olan 1 hasta, tedavinin 36. ayında halen eGFR≤60 ml/dk idi. Tedavi başı 57 ml/dk olan eGFR değeri tedavinin 36. ayında 44 ml/dk idi.

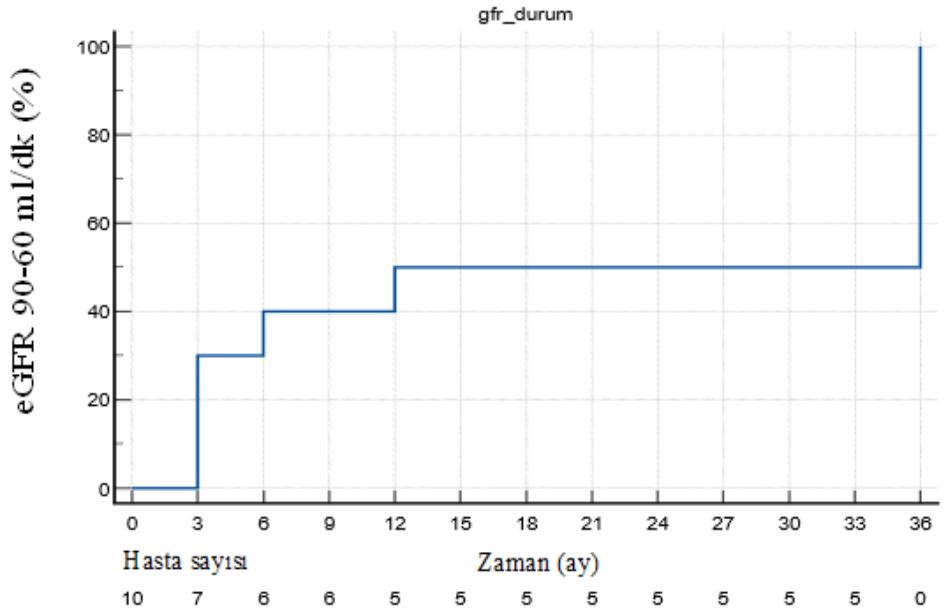
Tedavi başı eGFR 90-60 ml/dk olan 10 hasta içinden 1(%10) hasta, tedavinin 36. ayında e GFR ≤60 olan gruba geçmişti. Tedavi başı eGFR 76 ml/dk iken; tedavinin 36. ayında eGFR 57 ml/dk idi. 1(%10) hastanın da tenofovir tedavisi altında eGFR değeri 80 mg/dl'den 112 mg/dl'ye yükselmiş; eGFR≥90 olan gruba geçmişti. Bu hastanın hasta dosyasına not edilmeyen, tedavi başına rast gelen kreatin değerini yükseltecek geçici bir durumunun olduğunu düşünmekteyiz. Diğer tedavi

başı eGFR 90-60 mg/dl arasında olan hastalar tedavinin 36. ayında halen aynı gruptaydı.

Tedavi başı eGFR değeri ≥90 olup; tonofovir monoterapisi altında 36. ayda eGFR≤60 olan hasta olmadı.

Tedavi başı eGFR değeri ≥90 olup tenofovir monoterapisi altında 90-60 arasına gerileyen 10 hasta mevcuttu. Bu 10 hasta içinde tenofovir tedavisinin 3. ayında %30'unun; 6. ayda %40'ının, 12. ayda %50'sinin, 36. ayda %100'ünün eGFR değeri 60-90 arasına gerilemişti. eGFR ortanca düşüş zamanı tedavinin 12. ayı (36-3) olarak bulundu.

36 aylık tenofovir tedavisi altında, tedavi başı eGFR ≥90 ml/dk olup tenofovir tedavisi ile e GFR 90-60 ml/dk arasına gerileyen 10 hastanın eGFR durum zaman ilişkisi grafik 4.5'te gösterilmiştir.



Grafik 4.5. 36 aylık tenofovir tedavisi altında eGFR ≥90 ml/dk'dan 90-60 ml/dk seviyesine gerileyen hastaların eGFR durum grafiği.

60 aylık tedavisini tamamlamış 30 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60. ay eGFR değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 100.5 (87.5-107.5) ml/dk, 98 (83.25-109.25) ml/dk, 98.5 (81-104.25) ml/dk, 98 (83.5-

106.25) ml/dk, 94.65 (83.25-104.25) ml/dk, 89 (81-100.5) ml/dk, 94 (78-99) ml/dk, 94.85 (77.75-106.25) ml/dk bulundu.

Tenofovir tedavisi altında tedavi başı-48. ay ve 6.ay-48. ay eGFR değerleri istatistiksel anlamlı oranda azalmıştı (sırasıyla p=0.007 ve p=0.02).

60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre eGFR değişimi tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. eGFR değerinin 60 aylık tenofovir tedavisi ile aylara göre değişimi

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	p değeri
eGFR* (ml/dk)	100.5 (87.5-107.5)	98 (83.25-109.25)	98.5 (81-104.25)	98 (83.5-106.25)	94.65 (83.25-104.25)	89 (81-100.5)	94 (78-99)	94.85 (77.75-106.25)	a:g p=0.007 c:g p=0.02

*ortanca (%25-%75) eGFR: *'Estimated Glomerular Filtration Rate'* Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

84 aylık tedaviyi tamamlayan 19 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60-72-84. ay eGFR değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 97 (76-106) ml/dk, 97 (76-109) ml/dk, 97 (81-105) ml/dk, 92 (76-105) ml/dk, 96 (68-104) ml/dk, 88 (74-109) ml/dk, 94 (75-99) ml/dk, 93 (73-106) ml/dk, 94 (77-105) ml/dk, 96 (79-102) ml/dk bulundu. Tenofovir tedavisi altında 19 hastanın 84 aylık izleminde eGFR değerinde aylar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.12).

4.6. Noninvaziv İnflamatuar Parametreler

4.6.1. 36 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv Inflamatuar Parametrelerin Analizi

Tedavi başı viremik olan 47 hastanın inflamatuar parametreler açısından değerlendirilmek üzere tenofovir tedavisi altında 36 aylık NLO, PLO, MPV ve platelet değerleri incelendi.

47 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36. ay NLO ortanca değerleri sırasıyla 1.89 (1.44-2.56), 1.78 (1.33-2.53), 1.72 (1.45-2), 1.78 (1.42-2.53), 1.94 (1.48-2.37), 1.95

(1.5-2.46) olarak bulundu. Tedavi altında NLO, artma eğilimindeydi ancak; aylar arası NLO açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.44).

47 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36. ay PLO ortanca değerleri sırasıyla 102.1 (78.38-126.08), 95.6 (78.38-121.9), 100 (84.54-120.61), 101.81 (78.96-154.18), 114.28 (85.44-142.41), 115 (95.17-151.5) olarak bulundu. Tedavi altında PLO değerinin artma eğiliminde olduğunu görmekteyiz. Tedavi başı-24. ay ve tedavi başı-36. ay PLO arasında anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.04 ve p=0.03). 3-24. Ay ve 3-36. ay arasında PLO açısından anlamlı fark bulundu. (Sırasıyla p=0.03 ve p<0.0001) 6-36. ay PLO açısından anlamlı fark bulundu (p=0.021).

36 aylık tenofovir tedavisi altında PLO aylara göre değişimi tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. 36 aylık tenofovir tedavisi altında PLO değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	p
PLO *	102.1(78.38-126.08)	95.6(78.38-121.90)	100(84.54-120.61)	101.81(78.96-154.18)	114.28(85.44-142.41)	115(95.17-151.50)	a:e p=0.04 a:f p=0.03 b:e p=0.03 b:f p=0 c:f p=0.02

*ortanca (%25-%75) PLO: Platelet Lenfosit Oranı

47 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36. ay platelet ortanca değerleri sırasıyla 219000 (180000-245000) uL, 231000 (190000-256000) uL, 229000 (191000-262000) uL, 228000 (198000-275000) uL, 238000 (216000-266000) uL, 238000 (211000-270000) uL bulundu. Tedavi altında platelet değerinin artma eğiliminde olduğunu görmekteyiz. Tedavi başı ile 12. ay, 24. ay ve 36. ay arası platelet değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.002, p<0.0001, p<0.0001). 6-36 ay

arasında platelet değeri açısından anlamlı fark gözlendi (p=0.028). Ancak; tüm aylarda platelet ortanca değeri normal sınırlarda idi.

36 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. 36 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3.ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	p
Platelet * (uL) 10^3	219(180-245)	231(190-256)	229(191-262)	228(198-275)	238(216-266)	238(211-270)	a:d p=0.002 a:e p<0.0001 a:f p<0.0001 c:f p=0.02

*ortanca (%25-%75)

47 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36. ay MPV ortanca değerleri sırasıyla 8 (8-9.7) fL, 9.3 (8.5-10.1) fL, 9.3 (8.3-10) fL, 9.4 (8.5-10.7) fL, 9.6 (8.8-11) fL, 10.1 (9.1-10.7) fL olarak bulundu. Tedavi başı-12. ay, tedavi başı-24. ay, tedavi başı-36. ay arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.003, p=0.001, p<0.0001). Tedavinin 3-12. ayı, 3-24. ayı, 3-36. ayı arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.05, p=0.01, p=0.001). Tedavinin 6-24. ayı ve 6-36. ayı arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.03 ve p=0.001). 36 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değerinin aylara göre değişimi tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. 36 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	p değeri
MPV* (fL)	8(8-9.7)	9.3(8.5-10.1)	9.3(8.3-10)	9.4(8.5-10.7)	9.6(8.8-11)	10.1(9.1-10.7)	a:d p=0.003 a:e p=0.001 a:f p<0.0001 b:d p=0.05 b:e p=0.01 b:f p=0.001 c:e p=0.03 c:f p=0.001

*ortanca (%25-%75) MPV: *'Mean Platelet Volume'* Ortalama Trombosit Hacmi

36 aylık değerlerine ulaşılan 34 hasta içinde yapılan AFP değeri analizinde tenofovir tedavi başı-12-24-36. ay ortanca AFP değerleri sırasıyla 2.67 (1.92-4.08) ng/dl, 2.44 (1.73-3.15) ng/dl, 2.36 (1.84-2.97) ng/dl, 2.29 (1.69-2.95) ng/dl bulundu. AFP değeri açısından aylar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

4.6.2. 60 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv Inflamatuar Parametrelerin Analizi

60 aylık tedavi süresini tamamlayan 30 hastanın, tenofovir tedavisi altında aylara göre NLO değerleri ve değişimi incelendi. Olguların tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60 ay NLO ortanca değerleri sırasıyla 1.88 (1.34-2.31), 1.98 (1.45-2.76), 1.82 (1.45-2.26), 1.86 (1.4-2.53), 1.79 (1.38-2.16), 1.97 (1.48-2.35), 1.79 (1.47-2.37), 1.9 (1.61-3.03) bulundu. Tedavi başı-60. ay ve 24. ay-60. ay NLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.01 ve p=0.02). 60 aylık tenofovir tedavisi altında NLO değerinin aylara göre değişimi Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre NLO değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	p değeri
NLO*	1.88 (1.34-2.31)	1.98 (1.45-2.76)	1.82 (1.45-2.26)	1.86 (1.4-2.53)	1.79 (1.38-2.16)	1.97 (1.48-2.35)	1.79 (1.47-2.37)	1.9 (1.61-3.03)	a:h p=0.01 e:h p=0.02

*ortanca (%25-%75) NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

60 aylık tedavi süresini tamamlayan 30 hastanın, tenofovir tedavisi altında aylara göre PLO değerleri ve değişimi incelendi. Olguların tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60 ay PLO ortanca değerleri sırasıyla 95.8 (78.25-119.32), 96.02 (78.37-117.63), 96.93 (80.68-126.15), 97.65 (79.16-122.68), 101.48 (75.79-123.02), 112.63 (93.51-140.73), 105.13 (77.96-137.88), 112.73 (95.8-141.21) bulundu. Tedavi başı-60. ay ve 3. ay-60. ay PLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.001 ve p=0.003). 60 aylık tenofovir tedavisi altında PLO değerinin aylara göre değişimi tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre PLO değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	p değeri
PLO*	95.8 (78.25-119.32)	96.02 (78.37-117.63)	96.93 (80.68-126.15)	97.65 (79.16-122.68)	101.48 (75.79-123.02)	112.63 (93.51-140.73)	105.13 (77.96-137.88)	112.73 (95.8-141.21)	a:h p=0.001 b:h p=0.003

*ortanca (%25-%75) PLO: Platelet Lenfosit Oranı

60 aylık tedavi süresini tamamlayan 30 hastanın, tenofovir tedavisi altında tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60 ay platelet ortanca değerleri sırasıyla 218500 (178250-256250) uL, 220500 (182500-260000) uL, 230500 (185250-267250) uL, 227000 (188000-260000) uL, 227000 (189250-243250) uL, 231500 (202750-256250) uL, 231500 (199250-267750) uL, 233500 (195500-261500) uL bulundu. Tedavi altında platelet ortanca değeri artış eğiliminde olduğu görüldü. Tedavi başı-48. ay ve tedavi başı-60. ay platelet değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark

bulundu (sırasıyla p=0.02 ve p=0.03) ancak; tüm aylarda ortanca platelet değerleri normal sınırlarda idi.

60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre platelet değerleri ve değişimi tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. 60 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	p değeri
Platelet* (uL) 10^3	218.5(178.25-256.25)	220.5 (182.5-260)	230.5(185.25-267.25)	227(188-260)	227 (189.25-243.25)	231.5 (202.75-256.25)	231.5(199.25-267.75)	233.5(195.5-261.5)	a:g p=0.02 a:h p=0.03

*ortanca (%25-%75)

30 hastanın 60 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değeri ve değişimi incelendiğinde tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60 ay MPV ortanca değerleri sırasıyla 8.75 (7.92-9.57) fL, 8.9 (8.42-9.75) fL, 8.7 (7.65-9.7) fL, 8.8 (8.25-10) fL, 8.95 (8.37-9.62) fL, 9.05 (8.47-9.82) fL, 9.1 (8.55-10.2) fL, 9.3 (8.37-10.32) fL bulundu. Tedavi altında zamanla MPV değerinin artma eğiliminde olduğu görüldü. Tedavi başı-48.ay ve tedavi başı-60. Ay arasında MPV değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.001 ve p=0.02). 6. ay-48. ay ve 6. ay-60. ay MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.001 ve p=0.03). 60 aylık tenofovir tedavisi altında aylara göre MPV değerleri ve değişimi tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. 60 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	p değeri
MPV* (fL)	8.75 (7.92-9.57)	8.9 (8.42-9.75)	8.7 (7.65-9.7)	8.8 (8.25-10)	8.95 (8.37-9.62)	9.05 (8.47-9.82)	9.1 (8.55-10.2)	9.3 (8.37-10.32)	a:g p=0.001 a:h p=0.02 c:g p=0.001 c:h p=0.03

*ortanca (%25-%75)

4.6.3. 84 Aylık Tedavi Altında Noninvaziv Inflamatuar Parametrelerin Analizi

84 aylık tedavisini tamamlamış 19 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60-72-84 ay platelet ortanca değerleri sırasıyla 218000 (191000-245000) uL, 212000 (190000-256000) uL, 229000 (187000-256000) uL, 226000 (202000-259000) uL, 227000 (199000-240000) uL, 238000 (195000-249000) uL, 231000 (200000-266000) uL, 232000 (198000-259000) uL, 252000 (199000-265000) uL, 239000 (217000-273000) uL bulundu. Tedavi başı-72. ay ve tedavi başı-84. ay platelet değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.006 ve p=0.02). Ancak; tüm aylarda ortanca platelet değeri normal sınırlarda idi.

84 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. 84 aylık tenofovir tedavisi altında platelet değerinin aylara göre değişimi.

	Tedavi başı (a)	3. ay (b)	6. ay (c)	12. ay (d)	24. ay (e)	36. ay (f)	48. ay (g)	60. ay (h)	72. ay (ı)	84. ay (j)	p değeri
Platelet* (uL) 10^3	218(191-245)	212(190-256)	229(187-256)	226(202-259)	227(199-240)	238(195-249)	231(200-266)	232(198-259)	252(199-265)	239(217-273)	a:ı P=0.006 a:j p=0.02

*ortanca (%25-%75)

84 aylık tenofovir tedavisi altında MPV değeri irdelendiğinde 19 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36-48-60-72-84 ay MPV ortanca değerleri sırasıyla 8.8 (7.95-9.65) fL, 8.9 (8.55-10.3) fL, 8.75 (7.60-9.9) fL, 8.7 (8.27-10.4) fL, 8.9 (8.4-9.6) fL, 9 (8.1-9.6) fL, 9 (8.4-9.8) fL, 9 (8.4-9.6) fL, 8.8 (8.3-9.3) fL, 9 (8.3-10.5) fL bulundu. Tenofovir tedavisi altında 84 ayık izlemde 19 hasta arasında aylara göre ortanca MPV değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.03).

5. TARTIŞMA

Evrensel HBV aşılama programları ile akut ve kronik hepatit B olguları azalmakla birlikte halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KHB enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda, sağ kalım ve yaşam kalitesini artırmak, HCC'ye ilerlemeyi engellemek tedavinin temel amacıdır. Tenofovir; nükleozid analoğu olup KHB tedavisinde kullanılan, genetik direnç bariyeri yüksek potent ajanlardan biridir.

Çalışmamızda, KHB tanısıyla tenofovir monoterapisi alan olguları virolojik, serolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ile irdeledik. Tenofovir tedavisinin KHB enfeksiyonunda erken dönemde virolojik baskılanma sağladığı ve bu baskılanmanın uzun süre devam ettiğini gördük. Renal toksisite açısından ciddi bir yan etki olmadığını gördük.

Literatür incelendiğinde tenofovir tedavisinin etkinlik ve güvenliğini inceleyen birçok çalışma mevcut olup, çalışmalara dahil edilen olguların demografik özellikleri incelendiğinde çoğunda erkek cinsiyetin baskın olduğu görülmüştür.

Ülkemizde Kayaaslan ve ark .(116)'nın yapmış olduğu çalışmada 252 KHB olgusu değerlendirilmiş ve 176 (%69.8) hastanın erkek, ortanca yaşın 42 (18-81) olduğu görülmüş. Benzer şekilde ülkemizde Sünbül ve ark. (23)'nın yapmış olduğu çalışmada 88 KHB olgusunun yaş ortalaması 35±11ve %67 oranla erkek cinsiyetin baskın olduğu görülmüş.

Sun ve ark. (117)'nın yaptığı 6688 KHB olgusunun değerlendirildiği çalışmada da erkek cinsiyet oranının %66,1, ortalama yaşın 43,2 ± 14,6 olduğu görülmüş.

Lee ve ark. (118)'nın yapmış olduğu 423 KHB olgusu değerlendirildiği çalışmada ortalama yaşın 51.7± 10.1 ve %73 oranla erkek cinsiyetinin baskın olduğu görülmüş.

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde %56 oranla erkek cinsiyet baskın ve yaş ortalaması 51.52±12.23 bulunmuştur.

Hastalar, tenofovir tedavi öncesi HBeAg– ve HBeAg+ olarak iki alt gruba ayrılarak tedavi başı demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri incelendiğinde; gruplar arası yaş, cinsiyet, tedavi süresi, AST, ALT, Total bilirubin,

Direkt Bilirubin, GGT, Total protein, albümin, AFP, kreatin, eGFR, platelet, NLO, PLO, MPV, PTZ, INR, HAİ, fibrozis açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

HBeAg'nin pozitif olması, aktif viral replikasyonu göstermektedir. Dolayısıyla HBeAg+ olması durumunda viral yükün daha fazla olması beklenmektedir ve HBeAg+ hastaların bulaştırıcılığı fazladır (38).

İnci ve ark. (119)'nın yapmış olduğu 230 KHB olgusunun irdelendiği çalışmada HBV DNA düzeyinin HBeAg+ olan hastalarda HBeAg– olan hastalara göre belirgin yüksek olduğunu görmüşlerdir.

Ortatatlı ve ark. (120)'nın yapmış olduğu çalışmada HBeAg+ olan grupta HBeAg– gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek HBV DNA düzeyi olduğu görülmüş.

Xie ve ark. (121)'nın yapmış olduğu çalışmada HBV DNA düzeyinin HBeAg+ grupta HBeAg– gruba kıyasla anlamlı dercede yüksek olduğu görülmüş.

Luo ve ark. (122)'nın yapmış olduğu 144 KHB hastasının dahil edildiği çalışmada hastalar bazal HBV DNA <8 $\log_{10}$ ve ≥ 8 $\log_{10}$ olmasına göre 2 grupta incelendiğinde HBV DNA ≥ 8 $\log_{10}$ olan grubun tamamının HBeAg+ olduğu görülmüş.

Çalışmamızda da tedavi başı HBV DNA ortanca değeri HBeAg– grupta 9000 (270-45000) IU/ml iken; HBeAg+ grupta 26000000 (1100-170000000) IU/ml idi. Yapılan çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da HBeAg+ grupta HBV DNA düzeyi belirgin yüksek bulundu. İki grup arasında tedavi başı HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunudu ($p=0.009$).

Tedavi başı ALP ortanca değeri HBeAg+ olan grupta 182 (119-218) U/l iken; HBeAg– grupta 98 (68-178) U/l idi. HBeAg+ grupta tedavi başı ALP değeri belirgin yüksek bulundu; iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.02$) ancak; ALP ortanca değerleri her iki grupta da normal sınırlardaydı ve klinik önemi olmadığı kanaatindeyiz. ALP, karaciğerde safra kanaliküllerinin villuslarında bulunur ve karaciğer hasarında, safra yolu tıkanıklıklarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri yükselir (89). Karaciğere spesifik enzim olmasa da HBeAg+ olması durumunda aktif replikasyon ve karaciğer hasarına bağlı olarak ALP yüksekliği olabilecek bulgulardandır. Bunun yanında çalışmamız retrospektif bir çalışma

olduğundan ALP yüksekliğine yol açabilecek yandaş hastalık ve durumlarına dışlanması yapılamamıştır.

HBeAg durumu ile ALT düzeyi arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut olup; farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Ortatatlı ve ark. (120)'nın yapmış olduğu çalışmada HBeAg+ olan grupta HBeAg–gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek ALT düzeyi olduğu görülmüş.

Kaya ve ark. (123)'nın ile Xie ve ark. (121)'nın yaptığı çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da HBeAg– ve HBeAg+ grupta ALT düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalar tenofovir monoterapisi öncesi diğer antiviral ajanlar ile tedavi edilme öyküsüne göre tedavi naif ve tedavi deneyimli olarak 2 alt gruba ayrılarak hastaların demografik özellikleri ve tedavi başı laboratuvar parametreleri irdelendi. Tedavi naif ve tedavi deneyimli grup arasında yaş, cinsiyet, tedavi süresi, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt Bilirubin, GGT, Total protein, albümin, AFP, kreatin, eGFR, platelet, NLO, PLO, MPV, PTZ, INR açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Tedavi deneyimli gruptaki ALP ortanca değeri 167 (93-191) U/l iken tedavi naif grupta 82.5 (60.25-156) U/l idi. Tedavi deneyimli grupta ALP ortanca değeri diğer gruba kıyasla belirgin yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0.04) Fakat; her iki grupta da ALP değeri normal sınırlaydı ve bu sebeple klinik önemi olmadığı düşünüldü.

Tedavi başı viral yükü etkileyen durumlardan biri de tedavi deneyimidir.

Lovett ve ark. (124)'nın Avustralya'da yapmış olduğu gerçek yaşam verisi değerlendirmesi sonucunda en az 3 ay tenofovir (monoterapi ya da kombinasyon terapisi) tedavisi almış olan tedavi deneyimli hastaların tedavi naif gruba kıyasla tedavi başı daha düşük HBV DNA değerleri ve daha çok hastanın tedavi başı normal sınırlarda ALT değerine sahip olduğu görülmüş. Kaldı ki mevcut çalışmada tedavi deneyimli 37 hastadan 17 (%46) 'si tenofovir tedavisi başında viremik olmayan ve kullanılan diğer antiviral tedavi altında direkt tenofovire geçilmiş hastalardı. Tedavi deneyimli olgularda önceki antiviral tedavilerin başarıları farklı olmakla birlikte; viral yük ve ALT düzeyinde farklı düzeylerde de olsa süpresyon yapabilmesi nedeniyle beklenen bir durum olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, tedavi deneyimli grupta tenofovir tedavi başı HBV DNA ortanca değeri 470 (14.25-43340) IU/ml iken tedavi naif grupta 40500 (12850-15875000) IU/ml idi ve iki grup arasında HBV DNA değeri açısından istatistiksel anlamlı fark görüldü (p=0).

Lovett ve ark. (124)'nın yapmış olduğu çalışmada tedavi deneyimli hastaların %46'sı viremik değildi. Farklı olarak; bizim çalışmamızda tedavi deneyimli hastaların %23'ü tenofovir tedavisi başında viremik değildi. Tedavi başı viremik olmayan hasta oranları arasında çalışmamızla önemli fark olmakla birlikte çalışmamızda da Lovett ve ark. (124)'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde HBV DNA bazal değerin tedavi deneyimli grupta tedavi naif gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde düşük olduğu görüldü.

Ulusal (125) ve Uluslararası (4) rehberlerde eşik viral yükün 2000 IU/ml olmasından yola çıkarak hastalarımızı tedavi başı HBV DNA değeri 2000 IU/ml ve üzeri ile 2000 IU/ml 'nin altında olmasına göre demografik özellikleri ve tedavi başı laboratuvar değerleri ile irdeledik.

Bazal viral yük değerine göre yaş, cinsiyet, tedavi süresi, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, total protein, albümin, AFP, kreatin, eGFR, platelet, NLO, PLO, MPV, PTZ, INR açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda, HBV DNA≥2000 IU/ml olan olguların tedavi başı AST ve ALT ortanca değerleri sırasıyla 30 (20-43) U/l ve 34 (18-76) U/l iken; HBV DNA<2000 IU/ml olan olguların ortanca AST ve ALT değerleri sırasıyla 21(16-24) U/l ve 17 (13-25) U/l idi. HBV DNA≥2000 IU/ml olan olguların tedavi başı AST ve ALT ortanca değerleri diğer gruba kıyasla belirgin yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla p=0.001 ve p=0.002). Fakat; hastaların serum ortanca AST ve ALT değerleri normal sınırlarda idi ve klinik olarak önemli bulunmamıştır. Karaciğere spesifik enzim olarak kabul edilen ALT'nin artması karaciğerdeki nekroinflamatuar aktivitenin bir göstergesidir (89) ve HBV DNA düzeyinin yüksek olduğu aktif replikasyon evresinde ALT yüksekliği beklenebilecek bulgulardandır.

Xie ve ark. (121)'nın yapmış olduğu çalışmada HBV DNA düzeyi ile ALT ile önemli ölçüde ilişkili bulunmamış. Benzer şekilde Luo ve ark. (122)' nın yapmış olduğu 144 KHB hastasının dahil edildiği çalışmada hastalar bazal HBV DNA <8

log_{10} ve ≥8 log_{10} olmasına göre 2 grupta incelenmiş. İki grup arasında ALT bazal değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiş. Biazar ve ark. (126) da karaciğer HBV DNA viral yükü ile AST ve ALT arasında ilişki saptamamışlar.

Demir ve ark. (127)'nın yapmış olduğu çalışmada ise, HBV DNA seviyesi ile ALT seviyesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde HBV DNA>2000 IU/ml olan hasta serumlarının, HBV DNA<2000 IU/ml olan serumlara kıyasla yüksek ALT seviyelerine sahip olduğu görülmüş; ancak 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş.

Çalışmamızda HBV DNA≥2000 IU/ml olan olguların tedavi başı GGT ortanca değeri 20 (14.9-40) IU/l iken; HBV DNA<2000 IU/ml olan olguların 15 (9-20) IU/l idi. HBV DNA≥2000 IU/ml olan grubun tedavi başı GGT ortanca değeri diğer gruba kıyasla belirgin yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. İstatistiksel anlamlı fark görülmesine rağmen her iki grubun da ortanca GGT değerleri normal sınırlarda idi ve klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi. Karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunan GGT, bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda artabilmektedir (tezz giriş 89). Viral yükün yüksek olduğu grupta karaciğer inflamasyonu ilişkili GGT düzeyi yüksek beklenmektedir.

Ulusal ve Uluslararasırehberlerde, karaciğer biyopsi kontrendikasyonu olmayan hastalarda HAİ ≥6 veya fibrozis skoru ≥2 olan hastalara antiviral tedavi başlanmaktadır. Buradan yola çıkarak karaciğer biyopsi verilerine ulaşılabilen 42 olgumuzu HAİ 0-5 ve HAİ 6-18; fibrozis skoru <2 ve fibrozis skoru ≥2 olmak üzere alt gruplara ayırarak irdeledik. 12 hastanın karaciğer biyopsi verilerine çeşitli nedenler ile (dış merkezde tedavisi başlanıp dosyasından verilerine ulaşılamadı, biyopsi kontrendikasyonu mevcuttu, tekrarlı başarısız biyopsi işlemi mevcuttu) ulaşılamadı.

HAİ 0-5 ve HAİ 6-18 olan olgular arasında cinsiyet, tedavi süresi, tedavi başı AST, ALT, Total bilirubin, Direkt Bilirubin, ALP, GGT, Total protein, albümin, AFP, kreatin, eGFR, platelet, NLO, PLO, MPV, PTZ, INR ve HBV DNA açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

HAİ 0-5 olan olguların ortalama yaş 44.94±8.62 iken; HAİ 6-18 olan olguların 55.50±10.88 idi. HAİ 6-18 olan olguların ortalama yaş değeri HAİ 0-5 olan

olgulara kıyasla belirgin yüksek bulundu. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Bu durumun hastalık süresinin daha uzun olabileceği ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Demir ve ark. (128)'nın yapmış olduğu çalışmada 456 KHB olgusu incelenmiş. Fibrozis skoruna göre <2 ve ≥2 olan 2 alt grupta irdelendiğinde yaş, AST, ALT, HBV DNA düzeyleri fibrozis skoru ≥2 olan grupta diğer gruba kıyasla anlamlı yüksek; platelet değerinin de anlamlı düşük olduğu görülmüş.

Aygün ve ark. (129)'nın yapmış olduğu KHB tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisinin incelenmesini amaçlayan çalışmada KHB tanısı ile karaciğer biyopsi işlemi uygulanmış 140 hasta incelenmiş; hastalar biyopsi fibrozis skorlarına göre 0-2 arasında olanlar düşük fibrozis; 3-4 olanlar yüksek fibrozis olarak sınıflanmış. Yüksek fibrozis grubunda ortalama yaş, AST, ALT ve GGT değeri diğer gruba göre belirgin yüksek bulunmuş; istatistiksel anlamlı fark görülmüş. Yüksek fibrozis grubunda ortalama albümin ve platelet değeri diğer gruba kıyasla belirgin düşük bulunmuş; istatistiksel anlamlı fark görülmüş. Benzer şekilde Mohamadnejad ve ark. (130)'nın yapmış olduğu çalışmada HBeAg+ hasta grubunda, trombositopeni ve ALT yüksekliği; şiddetli nekroinflamasyonu göstermede etkili bulunduğu not edilmiştir.

Çalışmamızda fibrozis skoru<2 olan olgular ile fibrozis skoru ≥2 olan olgular arasında yaş, cinsiyet, tedavi süresi, tedavi başı AST, ALT, Total bilirubin, Direkt Bilirubin, ALP, GGT, Total protein, albümin, AFP, kreatin, eGFR, platelet, NLO, PLO, MPV, PTZ, INR ve HBV DNA açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda bahsi geçen verilerde anlamlı fark bulunmamasının sebebinin olgu sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar tenofovirin KHB tedavisinde virolojik yanıt açısından etkin ve güvenilir bir ajan olduğunu göstermektedir. Şu ana kadar yapılmış çalışmalarda da tenofovire karşı saptanmış direnç bulunmamıştır.

Lovett ve ark. (124)'nın çalışmasında 92 KHB olgusunun tenofovir tedavisi altında aylara göre virolojik yanıt oranları irdelenmiş. 12. ay %71, 24. ay %80 ve 36. ay %89 tam virolojik yanıt oranları olduğu görülmüş.

Pan ve ark. (131)'nın çalışmasında, 90 KHB olgusunda tenofovir tedavisinin 48. haftasında %82 virolojik yanıta ulaşıldığı görülmüş.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, tenofovir tedavisi altında 3. ayda virolojik yanıta ulaşan hasta sayısı 30 (%63.8), 6. ayda 35 (%74.5), 12. ayda 38 (80.9), 24. ayda 41 (%87.2), 36. ayda 43 (%91.5) idi.

Virolojik yanıta ulaşma oranları ve zamanları HBeAg durumuna göre irdelendiğinde HBeAg– hastaların tamamı 24. ayda tam virolojik yanıta ulaşmıştı. HBeAg+ hastaların 24. ayda %45'i virolojik yanıta ulaşmıştı. HBeAg+ olan 11 hasta içinden 4 (%36) 'ü 36. ayda halen viremik idi. HBeAg– grupta 36. ay tam virolojik yanıt yüzdesi %100 iken; HBeAg+ grupta %64 idi.

Çalışmamıza benzer şekilde Lampertico ve ark. (132)'nın yapmış olduğu 302 nukloez(t)id analoğu açısından naif KHB olgusunda tenofovir tedavisinin etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği çalışmada, HBeAg– grupta tenofovir tedavisi altında 6-12-24 ve 30. aylarda tam virolojik yanıta ulaşan hasta yüzdesi sırasıyla %74, %90, %93 ve %98 bulunmuş. HBeAg+ grupta ise sırasıyla %26, %68, %82 ve %81 bulunmuş.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HBeAg+ olgularda virolojik yanıta ulaşma hızı ve yüzdesi HBeAg– olgulara kıyasla daha yavaş ve daha az olduğu görüldü.

Tedavi başı viral yük durumunun tam virolojik yanıt üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Lee ve ark. (118)'nın çoklu ilaç dirençli 423 KHB olgusunun tenofovir monoterapisi ya da tenofovir bazlı kombinasyon tedavisinin uzun dönem sonuçlarını irdeleyen çalışmasında, hastalar tedavi başı HBV DNA düzeyi $4<\log_{10}$ IU/ml ve ≥ 4 $\log_{10}$ IU/ml olarak iki grupta virolojik yanıt açısından karşılaştırılmış. Hastaların başlangıç HBV DNA düzeyi ne kadar düşükse virolojik yanıt olasılığının o kadar yüksek olduğu sonucuna varılmış. İki grup arasında tam virolojik yanıta ulaşma yüzdesi açısından anlamlı farklılık bulunmuş ($p<0.001$).

Gordon ve ark. (133)'nın çalışmasında TDF tedavisi altında 240 haftanın sonunda tedavi başı HBV DNA ≥ 9 $\log_{10}$ kopya/ml ve < 9 $\log_{10}$ kopya/ml olarak düşük viral yük ve yüksek viral yük olarak iki grupta incelenmiş. Yüksek viral yük grubundaki hastaların 240 hafta sonunda virolojik yanıt yüzdeleri %98.3 ve düşük

viral yük grubunda ise %99.2 bulunmuş. Virolojik yanıta ulaşma süresi yüksek viral yük grubunda daha uzun sürede olsa da 96. haftada benzer virolojik yanıt elde edildiği görülmüş.

Çalışmamızda tam virolojik yanıta ulaşma zamanları açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Tenofovir tedavisi altında 36. ayda tam virolojik yanıt oranı; tedavi başı HBV DNA değeri<2000 IU/ml olan grupta %92 iken, tedavi başı HBV DNA değeri ≥2000 IU/ml olan grupta %91 bulundu. Literatüre benzer şekilde iki grubun tenofovir tedavisinin 36. ayında tam virolojik yanıt oranları benzerdi.

KHB olgularında, tedavi altında virolojik baskılanmanın yanında biyokimyasal yanıt başlığı altında karaciğere daha özgün olduğu kabul edilen ALT değerinin de normal sınırlara gelmesi beklenmektedir.

Pan ve ark. (131)'nın yapmış olduğu 90 KHB olgusunda TDF 'in etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği prospektif çalışmada, tedavi başı normalin üst sınırının üzerinde olan 67 hastanın TDF tedavisinin 48. haftasında 36'(%54)'sının ALT normalizasyonu sağlanmıştı. Çalışmamızda da benzer şekilde ALT> NÜS olan 13 hastanın tedavinin 12. ayında ALT normalizasyon oranı %59 idi. ALT normalizasyon ortanca süresi 12 (24-3) ay bulundu.

Lovett ve ark. (124)'nın yapmış olduğu 92 KHB olgusunda tenofovir tedavisinin etkinlik ve güvenliğinin incelendiği çalışmada tedavi başı ALT değeri normalin üst sınırının üzerinde olan 50 hastanın 38 (%76)'inde takip sonunda ALT normalizasyonu sağlanmıştı. Çalışmamızda da 36. Ayın sonunda ALT normalizasyon oranı %88 bulundu.

Tenofovir tedavisinin uzun dönem nefrotoksik etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Heathcode ve ark. (134)'nın yapmış olduğu TDF tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmada, TDF tedavisi altında 4 yılda kreatin klirensinin stabil kaldığı, %1 hastadan azında, 0.5 mg/dl kreatin artışının olduğu görülmüş. Pan ve ark. (131), tenofovir tedavi başı ortalama kreatin değeri 0.75±0.16 mg/dL iken; tenofovir tedavisi 48. haftasında 0.80±0.17 mg/dL olduğunu görmüşler ve kreatin değeri ≥0.5 mg/dl artış gösteren hiç hasta saptamamışlar.

Çalışmamızda da benzer şekilde 36 aylık verilerine ulaşılan 54 hasta, 60 aylık verilerine ulaşılabilen 30 hasta ve 84 aylık verilerine ulaşılabilen 19 hasta içinde tenofovir tedavisi altında kreatin değeri açısından aylar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını görmekteyiz.

Çalışmamızdan farklı olarak Jung ve ark. (135), tenofovir tedavisi altında tedavi başı-12,24,48,72,96. haftalarda kreatin değerlerinde istatistiksel anlamlı yükselme görmüşler ve kreatin değerindeki kümülatif ortalama değişikliğin TDF'e maruz kalma süresi ile önemli ölçüde ilşkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, tenofovir tedavisi ile akut tubuler nekroz ve Fankoni sendromu gelişini gösteren çalışmalar (136, 137) mevcuttur.

Lim ve ark. (138)'nın yapmış olduğu çalışmada KHB olgularında TDF tedavisi altında serum kreatin değerinde tedavi başı-1 yıl karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı yükselme görülmüş. Bununla birlikte TDF tedavisi altında serum kreatin değerindeki artış 1 yıldan 5 yıla kadar yıldan yıla istatistiksel anlamlı bulunmadığı not edilmiş.

KHB ye yönelik tanı tedavi rehberleri de TDF tedavi başı ve tedavi süresince belli periyotlarda renal fonksiyon tetkiklerinin çalışılmasını önermişlerdir.

EASL (4), TDF tedavisi öncesi tüm hastaların serum kreatin değerlerinin çalışılması gerektiğini ve dekompanse siroz, kreatin klirensinin <60 ml/dk, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet, proteinüri, aktif glomerulonefrit, nefrotoksik ilaç kullanımı ve solid organ transplantasyonu gibi faktörleri içeren renal risk değerlendirlmesinin yapılmasını önermektedir.

AASLD (63), TDF tedavi öncesi tedavi süresince 3 ay ya da belirli periyotlarda serum kreatin, serum fosfor, idrarda glukoz ve protein düzeylerinin çalışılmasını önermiştir.

APASL (93), TDF tedavisi boyunca 3 ayda bir serum kreatin ve fosfor değerlerinin çalışılmasını önermiştir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, kreatin yanında eGFR değerinin de aynı periyotlarda çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. eGFR, ilaç dozu ayarlanması ya da ajan değişimi açısından yol göstermektedir.

36 tedavisini tamamlamış 54 hasta içinde tenofovir tedavi başı-3-6-12-24-36 ay eGFR değerleri için yapılan analizde sırasıyla ortanca değerler 102 (92.5-112.25)

ml/dk, 102 (90-112) ml/dk, 100 (90-108) ml/dk, 100 (89-109) ml/dk, 99.5 (86-108.25) ml/dk, 95 (83.75-109.25) ml/dk olarak bulundu. Tenofovir tedavisi altında eGFR değeri açısından aylar arası karşılaştırıldığında eGFR tedavi başı-24. ay ve eGFR tedavi başı-36. ay arasında anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.006 ve p=0.002). 3-24 ay ve 3-36 ay arasında e GFR değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla p=0.012 ve p=0.004). Tedavi altında eGFR azalma eğiliminde olduğu görülse de tüm aylarda eGFR ortanca değeri normal sınırlarda idi.

Hung ve ark. (139)'nın yapmış olduğu çalışmada KHB olgularında kullanılan TDF tedavisinin 24. haftasında eGFR değeri 108 ml/min/1.73 m^2 den 87 ml/min/1.73 m^2'ye düşerek anlamlı değişim gösterdiği belirtilmiştir (p = 0.001).

Maggi ve ark. (140)'nın yapmış olduğu, lamivudin ve adefovir tedavisi alıp tenofovire geçilen 60 KHB olgusunun bulunduğu nükleotid analogları ilişkili kemik ve böbrek toksisitesinin incelenmesini amaçlayan çalışmada ortalama eGFR, tenofovir tedavisi altında düşme eğiliminde olmakla beraber en belirgin ve istatistiksel anlamlı düşüş 6. ayda gerçekleşmişti.

Jung ve ark. (135)'nın yapmış olduğu KHB olgularında tenofovir tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini irdeleyen çalışmada tenofovir tedavisi altında eGFR değerinde tedavi başı-12,24,48.72.96. haftalarda anlamlı düşüş görülmüş; eGFR seviyesindeki kümülatif ortalama değişiklikte zamanın önemli etkisi olduğu belirtilmiştir.

Lim ve ark. (138), KHB olgularında TDF tedavisi altında tedavi başı-1.yıl ve 1.yıl-2.yıl eGFR değeri düşüşü açısından istatistiksel anlamlı fark olduğunu görmüşler. Ancak 2. yıldan 5 yıla yıldan yıla eGFR düşüşünde anlamlı fark görülmemiş.

Çalışmamızda, literatürden farklı olarak 54 olgunun 36 aylık tenofovir tedavisi sürecinde; tedavi başı ile kıyaslandığında en erken 24. ayındaki eGFR değerinde istatistiksel anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Benzer şekilde verilerine ulaşılan 30 olgunun 60 aylık izlem sürecinde tedavi başı-48. ay ve 6.ay-48. ay eGFR değerleri arasında anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Tenofovir tedavisinin daha uzun süreli etkilerini incelemek için 84 aylık verilerini irdelediğimiz 19 olguda eGFR değerinde anlamlı değişim olmadığını görmekteyiz. 36 aylık ve 60 aylık izlemlere

göre 84 aylık izlemde farklı sonuç elde etmemizin sebebini, 84 aylık gruptaki olgu sayısının az olmasına bağlamaktayız.

Hastalar tedavi başı eGFR değerlerine göre “eGFR ≥90 ml/dk”, “eGFR 90-60 ml/dk” ve “eGFR ≤60 ml/dk” olarak sınıflandırıldı.

Tedavi başı eGFR 90-60 ml/dk olan 10 hasta içinden 1(%10) hasta, tedavinin 36. ayında e GFR ≤60 olan gruba geçmişti. Tedavi başı eGFR 76 ml/dk iken; tedavinin 36. ayında eGFR 57 ml/dk idi.1(%10) hastanın da tenofovir tedavisi altında eGFR değeri 80 mg/dl’den 112 mg/dl’ye yükselmiş eGFR≥90 olan gruba geçmişti. Bu hastanın tesadüfi tedavi başına uyan zamanda dosyasına not edilmeyen geçici olarak kreatin değerini yükseltecek duruma maruz kaldığını; sonrasında tedaviden bağımsız normale geldiğini düşünmekteyiz. Diğer tedavi başı eGFR 90-60 mg/dl arasında olan hastalar tedavinin 36. ayında halen aynı grupta idi.

Tedavi başı eGFR değeri ≥90 olup; tonofovir monoterapisi altında 36. ayda eGFR≤60 olan hasta olmadı. Tedavi başı eGFR değeri ≥90 olup tenofovir monoterapisi altında 90-60 arasına gerileyen 10 hasta mevcuttu. Bu 10 hasta içinde tenofovir tedavisinin 3. ayında %30’unun; 6. ayda %40’ının, 12. ayda %50’sinin, 36. ayda %100’ünün eGFR değeri 60-90 arasına gerilemişti. eGFR ortanca düşüş zamanı tedavinin 12. ayı (36-3) olarak bulundu. Tenofovir tedavisi altında kreatin değerinde anlamlı değişim görülmezken eGFR düzeyinde değişimin görülmesinde eGFR değeri hesaplanırken yaş da etki eden parametreler arasında olması da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KHB olgularında, karaciğer hasarını değerlendirmek için karaciğer biyopsi işlemi, invaziv işlem olmasına karşın günümüzde halen altın standart yöntemdir. Ancak uygulama zorluğu, işlem sırası ve sonrası olası komplikasyonlar, işlemi yapmaya engel kontrendike durumlar olabilmesi nedeni ile özellikte takipte kullanılmak üzere ulaşılması kolay, maliyeti düşük, invaziv olmayan bazı tetkikler ve skorlamalardan yararlanılması son zamanlardaki çalışmaların konusunu oluşturmaktadır.

Demiröz ve ark. (141)’nın yapmış olduğu KHB olgularında karaciğer histopatolojisi ile non invaziv belirteç olan NLO, PLO ve MPV değelerinin karşılaştırılmasını amaçlayan çalışmada 224 KHB olgusu değerlendirilmiş. Hastalar karaciğer biyopsi HAİ skoruna göre ‘’HAİ<6’’ ve ‘’HAİ≥6’’ şeklinde 2 grupta

incelendiğinde MPV, NLO ve PLO değeri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark görülmemiş. Hastalar karaciğer biyopsi fibrozis düzeyine göre ‘’fibrozis<2’’ ve ‘’fibrozis≥2’’ şeklinde 2 grupta irdelendiğinde MPV, NLO ve PLO değeri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark görülmemiş.

Çelikbilek ve ark. (142), KHB olgu grubu ve kontrol grubu arasında NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını görmüşler. KHB olgularını fibrozis 0-1 ve fibrozis 2-6 olarak ‘’ fibrozis yok/hafif fibrozis’’ ve ‘’belirgin fibrozis’’ olarak 2 grupta incelediklerinde NLO açısndan gruplar arası anlamlı fark görülmemiş; ancak platelet değeri ‘’belirgin fibrozis’’ grubunda diğer gruba göre düşük bulunup istatistiksel anlamlı fark görülmüş.

Çalışmamızda da benzer şekilde HAİ skoru 0-5 ve HAİ skoru 6-18 olan olgular arası MPV, PLO, NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Benzer şekilde fibrozis<2 ve fibrozis≥2 olan olgular arası MPV, PLO, NLO değeri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

47 hastanın tedavi başı-3-6-12-24-36. ay PLO ortanca değerleri incelendiğinde; tenofovir tedavisi altında PLO artış göstermiş olup; tedavi başı-24. ay, tedavi başı-36. ay, 3-24. ay, 3-36. ay, 6-36. ay PLO değeri artışı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. Daha uzun süreli sonuçları incelemek için 30 olgunun 60 aylık tedavi süreci incelendiğinde; benzer olarak tedavi başı-60. ay ve 3. ay-60. ay PLO değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü.

Marallag ve ark. (143)’nın yapmış olduğu 67 KHB olgusunun incelendiği çalışmada hastalar sirotik ve sirotik olmayanlar olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde oral nükleozid analogları ile tedavinin 1. yılında sirotik hasta grubunda NLO değerinin anlamlı düşüş gösterdiği görülmüş. Sirotik olmayan grupta ise nükleozid analogları ile tedavinin 1. yılında tedavi başına göre NLO değerinde anlamlı değişim görülmemiş.

Bizim çalışmamızda, tedavi başı-3-6-12-24-36. ay NLO ortanca değerleri sırasıyla 1.89 (1.44-2.56), 1.78 (1.33-2.53), 1.72 (1.45-2), 1.78 (1.42-2.53), 1.94 (1.48-2.37), 1.95 (1.5-2.46) olarak bulundu. Aylar arası NLO açısından anlamlı fark bulunmadı.

Han ve ark. (144), HBV ilişkili kronik karaciğer hastalığı zemininde akut yetmezlik tablosunda MPV değerinin ilk 4 hafta içinde klinik sonuç ve prognozu

öngörme değerinin araştırılmasını amaçladığı çalışmada, MPV değerinin ölümle sonuçlanan hasta grubunda diğer gruba oranla belirgin yüksek olduğunu, yüksek MPV değerinin düşük yaşam oranını belirgin bir şekilde gösterdiğini belirtmişler. Çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizi MPV değerinin kısa dönem kötü sonuçları öngören bağımsız faktör olduğunu göstermiş.

Cho ve ark. (145)'nın yapmış olduğu çalışmada 311 hasta kontrol grubu, 36 hasta KHB grubu, 79 hasta HCC grubundaydı ve MPV değeri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüş. MPV değeri en yüksek HCC grubunda görülmüş.

Çalışmamızda, tenofovir tedavisi altında MPV değerinin yükseldiğini gördük. Tedavi başı-12. ay, tedavi başı-24. ay, tedavi başı-36. ay arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla $p=0.003$, $p=0.001$, $p<0.0001$). Tedavinin 3-12. ayı, 3-24. ayı, 3-36. ayı arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla $p=0.05$, $p=0.01$, $p=0.001$). Tedavinin 6-24. ayı ve 6-36. ayı arasında MPV değeri açısından anlamlı fark bulundu (Sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.001$).

Zhong ve ark. (146)'nın yapmış olduğu çalışmada platelet değerinin hepatik fibrozis derecesi arttıkça azalma eğiliminde olduğunu; platelet sayısının hepatik fibrozisin derecesini tahmin edebilecek bir değere sahip olabileceğini belirtmişler. Benzer şekilde Mohamadnajad ve ark (103)'nın yapmış olduğu çalışmada trombositopeninin şiddetli nekroinflamasyonu göstermede etkili bulunduğu not edilmiştir.

Çalışmamızda olgular karaciğer biyopsi fibrozis<2 ve fibrozis ≥2 olacak şekilde iki grup altında incelendiğinde bazal ortalama platelet değeri fibrozis<2 olan olgularda diğerlerine göre yüksek bulunsa da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Bunun yanında 36 aylık tenofovir tedavisi altında 47 olgunun platelet değerinin aylara göre değişimini incelediğimizde tenofovir tedavisi altında ortanca platelet değerinin giderek arttığını görmekteyiz. Tedavi başı-12. ay, tedavi başı-24. ay ve tedavi başı-36. ay arası platelet değeri açısından anlamlı farklılık bulundu (Sırasıyla $p=0.002$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). Tedavinin 6. ve 36. ayı arasında platelet değeri açısından anlamlı farklılık gözlendi ($p=0.028$). Daha uzun dönem yanıtları incelemek için 60 aylık tedavisini tamamlamış 30 hastanın ve 84 aylık tedavisini

tamamlamış 19 hastanın tenofovir tedavisi altında benzer şekilde ortanca platelet değerlerinin artış gösterdiğini ve tedavi başı-48. ay, tedavi- başı-60. ay ve tedavi başı-72. ay, tedavi başı-84. ay ortanca platelet değerlerinde istatistiksel anlamlı fark olduğunu görmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Evrensel HBV aşılama programları ile akut ve kronik hepatit B olguları azalmakla birlikte halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde, KHB tedavisinde peg-IFN ve NA kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde Ocak 2008- Kasım 2021 yılları arasında takip edilmiş ve edilmekte olan, en az 6 ay HBsAg pozitif olan, KHB tanısı ile en az 12 ay tenofovir monoterapisi alan, ilaç kullanımı düzenli olan 18 yaş ve üzeri hastalar tenofovir monoterapisinin uzun dönem sonuçları açısından irdelendi.

Tenofovir tedavisinin KHB enfeksiyonunda erken dönemde virolojik baskılanma sağladığı ve bu baskılanmanın takip süresince devam ettiğini gördük. Renal toksisite açısından ciddi bir yan etki olmadığını gördük.

Tenofovir tedavisi altında kreatin değerinde anlamlı değişim olmamakla birlikte eGFR değerinde en erken 24. ayda olmak üzere anlamlı değişim olduğunu görmekteyiz. Tedavi altında eGFR ortanca değerinin normal sınırlarda devam etse de azalma eğiliminde olduğunu görmekteyiz. Ulusal ve uluslararası rehberlerde önerilen tedavi başı ve tedavi süresince belirli periyotlarda çalışılması önerilen kreatin değeri yanında eGFR değerinin de takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece, renal yan etki açısından daha yakın takip edilmesi gereken hasta grubunun belirlenmesine, kullanılan ajanın doz ayarlamasına veya ajan değişimine karar vermede katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla olgu sayısına sahip prospektif çalışmalar planlanmalıdır.

Tenofovir tedavisi altında platelet, PLO ve MPV değerlerinin artış eğiliminde olduğunu görmekteyiz. Tedavi altında platelet değeri artış eğiliminde olsa da normal sınırlarda seyretmekteydi ve bu sebeple klinik açıdan anlamlı bulunmadı. Sirozu öngörmede platelet değeri açısından literatürde çalışmalar mevcut olup, kolay uygulanabilir, hızlı sonuç veren noninvaziv biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerin tedavi yanıtı ve takibinde kullanılması açısından da büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Biringel S TE. Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ LH, editor. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2007.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11(2):97-107.
3. World Health Organization. WHO hepatitis B factsheet. 2021 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.
4. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017;67(2):370-98.
5. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical microbiology reviews. 1999;12(2):351-66.
6. Blumberg BS, London WT. Hepatitis B virus and the prevention of primary cancer of the liver. Hepatitis B And The Prevention Of Primary Cancer Of The Liver: Selected Publications of Baruch S Blumberg: World Scientific; 2000. p. 406-12.
7. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. Virology journal. 2013;10(1):1-25.
8. Dane D, Cameron C, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. The lancet. 1970;295(7649):695-8.
9. Magnius LO, Espmark A. A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica. 1972;80(2):335-7.

10. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B Virus. In: Specter S, editor. Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy, and Prevention. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 35-63.

11. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(1):48-64.

12. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. J Virol. 1993;67(11):6507-12.

13. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis. 2007;11(4):685-706, vii.

14. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 2000;64(1):51-68.

15. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(1):22-38.

16. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 2004;350(11):1118-29.

17. Terrault N, Wright T. Viral hepatitis A through G. Sleisenger and Fordtran: Gastrointestinal and liver di-sease. WB Saunders; 1998.

18. Murphy CM, Xu Y, Li F, Nio K, Reszka-Blanco N, Li X, et al. Hepatitis B Virus X Protein Promotes Degradation of SMC5/6 to Enhance HBV Replication. Cell Rep. 2016;16(11):2846-54.

19. M K. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL LS, editor. Hepatitis B virus. London: International Medical Press; 2002. p. 9-22.

20. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 2015;8:1815-39.

21. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. Hepatology Research. 2010;40(1):14-30.

22. Leblebicioglu H, Eroglu C, Group HS. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clinical microbiology and infection. 2004;10(6):537-41.

23. Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. World J Gastroenterol. 2005;11(13):1976-80.

24. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol. 2000;33(6):998-1002.

25. Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, Xiong S, Trépo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. J Med Virol. 1996;48(1):8-16.

26. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. J Infect Dis. 1999;179(4):775-82.

27. Murray JM, Purcell RH, Wieland SF. The half-life of hepatitis B virions. Hepatology. 2006;44(5):1117-21.

28. Jilbert AR BC, Triatni M, Kann M. Hepatıtıs B Virus Replication. In: Lai CL LS, editor. Hepatıtıs B Virus Hepatitis B Virus2002. p. 43-53.

29. Schädler S, Hildt E. HBV life cycle: entry and morphogenesis. Viruses. 2009;1(2):185-209.

30. E. T. Hepatit B Virüsünün Moleküler Virolojisi. In: Kandemir Ö. DA, editor. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel2015. p. 3-14.

31. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis

B virus. Journal of hepatology. 2010;52(2):282-4.

32. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. Virus research. 2008;134(1-2):235-49.

33. Bartenschlager R, Schaller H. Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. Embo j. 1992;11(9):3413-20.

34. Dandri M PJ. HBV Virology. In: Mauss S BT, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H editor. Hepatology A Clinical Textbook. Germany: Flying Publisher; 2015. p. 75-89.

35. Wu TT, Coates L, Aldrich CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. Virology. 1990;175(1):255-61.

36. Schweitzer A, Horn J, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-55.

37. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.

38. Özaçar T SA. Hepatit Virusları; Hepatit B Virusu In: Topçu A.W. SG, Doğanay M, editor. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017. p. 1670-86.

39. McGregor S, McManus H, Gray R. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia. 2016.

40. 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. BMC infectious diseases. 2011;11(1):1-12.

41. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(11):1020-6.

42. Gürbüz Y, Tosun S, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Örmeci N. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? 2008 yılı verileri. X Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 2010:107.

43. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. J Med Virol. 1979;3(3):237-41.

44. Beasley RP, Shiao I-S, Stevens C, Meng H-C. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. The Lancet. 1975;306(7938):740-1.

45. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel Jr GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstetrics & Gynecology. 2002;99(6):1049-52.

46. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. Journal of hepatology. 2003;39:64-9.

47. Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA, Beltrami EM, Perz JF, Kretsinger K, et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events--United States, 2008: recommendations of the

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2008;57(Rr-6):1-21; quiz CE1-4.

48. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Wong VC, Yeoh EK, Lin HJ. Hepatitis B virus infection in Chinese families in Hong Kong. Am J Epidemiol. 1987;126(3):492-9.

49. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. J Clin Microbiol. 2000;38(2):938-9.

50. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiologic Reviews. 2006;28(1):112-25.

51. T Y. HBV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları. In: Kandemir Ö. DA, editor. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel2015. p. 22-6.

52. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cell Mol Immunol. 2006;3(2):97-106.

53. Ferrari C. HBV and the immune response. Liver international. 2015;35:121-8.

54. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunol Cell Biol. 2007;85(1):16-23.

55. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. Am J Med. 1996;100(1):98-109.

56. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C, Bastin C, Pala P, Slaoui M, et al. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 1994;20(4):514-23.

57. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. J Viral Hepat. 1999;6(5):357-65.

58. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. Gut.

1999;44(5):759-64.

59. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. American Journal of Clinical Pathology. 2000;113(1):40-55.

60. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22(6):696-9.

61. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. Clinical and molecular hepatology. 2016;22(3):319.

62. 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. Gastroenterology. 2016;151(5):986-98. e4.

63. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.

64. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. Hepatology. 2016;64(2):381-9.

65. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. Journal of virological methods. 2016;228:39-47.

66. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2007;46(1):160-70.

67. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006;43(2 Suppl

1):S173-81.

68. 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. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):458-69.

69. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64.

70. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition: American Society of Microbiology; 2011. p. 1659-76.

71. Chen C-H, Lee C-M, Wang J-H, Tung H-D, Hung C-H, Lu S-N. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. European journal of gastroenterology & hepatology. 2004;16(11):1213-8.

72. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. Liver International. 2013;33:125-32.

73. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. J Clin Microbiol. 1998;36(7):2084-6.

74. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. J Clin Virol. 2005;32(2):102-12.

75. Decker R. Hepatitis B virus: diagnosis. Zuckerman AJ, Thomas HC eds. Viral Hepatitis: Scientific Basis and Clinical Management. 1993:165-84.

76. Bendinelli M PM, Maggi F, Vatteroni M. Blood-borne hepatitis viruses:

hepatitis B, C, D and G viruses and TTV virus. In: Specter S HR, Toung SA, editor. Clinical virology manual2000. p. 306-14.

77. Colloredo G, Bellati G, Sonzogni A, Zavaglia C, Fracassetti O, Leandro G, et al. Semiquantitative assessment of IgM antibody to hepatitis B core antigen and prediction of the severity of chronic hepatitis B. Journal of viral hepatitis. 1999;6(6):429-34.

78. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology. 2000;31(2):488-95.

79. McIntyre A, Nimmo G, Wood G, Tinniswood R, Kerlin P. Isolated hepatitis B core antibody—can response to hepatitis B vaccine help elucidate the cause? Australian and New Zealand journal of medicine. 1992;22(1):19-22.

80. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellerman-Douglas A, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology. 1992;103(2):590-4.

81. Biggar R, Goedert J, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. The New England journal of medicine. 1987;316(10):630-1.

82. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. Journal of clinical virology. 2006;37(3):206-12.

83. Gerlich WH. The enigma of concurrent hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to HBsAg. Clinical Infectious Diseases. 2007;44(9):1170-2.

84. 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. Clinical infectious diseases. 2007;44(9):1161-9.

85. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. 2008.

86. R E. Serologic responses to hepatitis B virus infection 2021 [updated Mar 01,
2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis.

87. Pawlotsky J-M. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. Journal of hepatology. 2003;39:31-5.

88. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. Vox sanguinis. 2001;80(1):63-71.

89. Kılınçalp S BO. Karaciğer testleri ve klinik kullanımları. In: Tabak F TS, editor. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2013. p. 139-57.

90. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.

91. Chen C-J. Predicting liver disease complications (HCC AND CIRRHOSIS) in patients with chronic hepatitis B infection using a risk function model: the REVEa. L.-HBV study. Gastroenterology. 2006;130:A846-A.

92. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. New England Journal of Medicine. 2001;344(7):495-500.

93. 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. Hepatology international. 2016;10(1):1-98.

94. Lok AS, McMahon BJ, Brown Jr RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;63(1):284-306.

95. Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. Journal of hepatology. 2012;57(2):442-50.

96. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(6):674-89.

97. Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Di Perri G. Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia. J Clin Virol. 2013;56(2):167-9.

98. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. Dig Liver Dis. 2016;48(7):780-4.

99. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut. 2000;46(4):562-8.

100. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. Clinics in liver disease. 1999;3(2):349-61.

101. Craxì A, Yurdaydın C. From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection EASL Monothematic Conference (Istanbul, Turkey, October 6–8, 2005). Journal of Hepatology. 2006;44(6):1186-95.

102. Fung J, Lai C-L, Seto W-K, Yuen M-F. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(12):2715-25.

103. 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. Hepatology. 2009;50(6):2001-6.

104. Delaney WEt, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(7):2471-7.

105. Marcellin P, Gane E, Flisiak R, Trinh H, Petersen J, GÜREL S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. 2014.

106. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann H-W, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2014;146(4):980-8. e1.

107. Fung S, Hann H-W, Elkhashab M, Berg T, Fabri M, Horban A, et al. Long Term Efficacy and Safety of Tenofovir DF (TDF) in Chronic Hepatitis B Patients (CHB) with Documented Lamivudine Resistance (LAM-R): 5 Year Results From a Randomized, Controlled Trial: 2004. Hepatology. 2015;62.

108. Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340. Molecular pharmaceutics. 2013;10(2):459-66.

109. 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. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(6):3563-9.

110. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. Lancet Infect Dis. 2009;9(4):256-64.

111. Gish R, Jia J-D, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. The Lancet infectious diseases. 2012;12(4):341-53.

112. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 2014;59(2):434-42.

113. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018;67(1):1-31.

114. T G. Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) 2021 [updated Feb 28, 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-hepatitis-b-virus-and-hepatitis-c-virus-infection-among-health-care-providers.

115. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? J Infect Dis. 1999;179(2):489-92.

116. Kayaaslan B, Akinci E, Ari A, Tufan ZK, Alpat SN, Gunal O, et al. A long-

term multicenter study: Entecavir versus Tenofovir in treatment of nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2018;42(1):40-7.

117. Sun Y, Zhang Y, Xu Y, Shu M, Bonroy K, Qiu H, et al. Real-world study on clinical outcomes of nucleos (t) ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. Epidemiology & Infection. 2019;147.

118. Lee HW, Park JY, Lee JW, Yoon KT, Kim CW, Park H, et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for multidrug-resistant chronic HBV infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019;17(7):1348-55. e2.

119. İNCİ A, Fincanci M, Kalafat UM. Relationship of HBeAg status with ALT DNA level and liver histology in chronic hepatitis b patients. Viral Hepatitis Journal. 2015;21(2):52-5.

120. Ortatatlı M, Gümral R, Özbek A, Kenar L. Correlation Between Serum and Tissue Viral Load, Serology, and Liver Damage in Patients with Hepatitis B Hepatit B Hastalarında Serum Ve Doku Viral Yükü, Serolojisi Ve Karaciğer Hasarı Arasındaki İlişki.

121. Xie Y, Zhao H, Dai W-S, Xu D-Z. HBV DNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2003;2(3):418-22.

122. Luo J, You X, Chong Y, Wu Y, Gong J, Jie Y, et al. Efficacy of long-term treatment with tenofovir in Chinese nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients regardless of baseline viral load. Experimental and Therapeutic Medicine. 2019;18(1):260-8.

123. Kaya S, Yönem Ö, Özdemir L, Sümer Z. Hepatit B Virüsü (HBV) Dna Miktarları ile Serum Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ve HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişki. 2006.

124. Lovett GC, Nguyen T, Iser DM, Holmes JA, Chen R, Demediuk B, et al. Efficacy and safety of tenofovir in chronic hepatitis B: Australian real world experience. World journal of hepatology. 2017;9(1):48.

125. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılvauzu 2017 [Available from: https://www.vhsd.org/tr/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7a.

126. Biazar T, Yahyapour Y, Roushan MRH, Rajabnia R, Sadeghi M, Taheri H, et al. Relationship between hepatitis B DNA viral load in the liver and its histology in patients with chronic hepatitis B. Caspian journal of internal medicine. 2015;6(4):209.

127. Demir T, Koçdemir E, SEZGIN FM. The association between hepatitis B virus (HBV)-DNA levels and biochemical markers. Viral Hepatit Dergisis. 2014;20(1).

128. Demir NA, Kolgelier S, Ozcimen S, Gungor G, Sumer S, Demir LS, et al. Evaluation of the relation between hepatic fibrosis and basic laboratory parameters in patients with chronic hepatitis B fibrosis and basic laboratory parameters. Hepatitis Monthly. 2014;14(4).

129. AYGÜN C, GÖZEL N, DEMİREL U, YALNIZ M, ÖZERCAN İH, BAHCECİOĞLU İH. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. Fırat Tıp Dergisi. 2010;15(2):74-8.

130. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic

hepatitis B-virus related liver disease. LWW; 2006. p. 2537-45.

131. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings. PLoS One. 2014;9(3):e89789.

132. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis Gv, et al. 2-years effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice. 2011.

133. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. Hepatology. 2013;58(2):505-13.

134. Heathcote E, Gane E, De Man R, Chan S, George J, Tsai N. Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis. Hepatology. 2010;52(4):556A.

135. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. Medicine. 2018;97(7).

136. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. Hepatology. 2015;62(4):1318-20.

137. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, Zaltron S, Mangia G, Facchetti F, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. Journal of Clinical Virology. 2014;61(4):600-3.

138. Lim TS, Lee JS, Kim BK, Lee HW, Jeon MY, Kim SU, et al. An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. Journal of Viral Hepatitis. 2020;27(3):316-22.

139. Hung C-H, Hu T-H, Lu S-N, Lee C-M, Chen C-H, Kee K-M, et al. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(6):3168-73.

140. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;70(4):1150-4.

141. Demiröz H, Bayram M, Irak K, Yıldırım Ö, Kumbasar A, Tabak Ö. Comparison of Liver Histopathology with Non-invasive Inflammation Markers as Neutrophil-lymphocyte Ratio, Platelet-lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Chronic Hepatitis B Patients. Viral Hepatit Dergisis. 2021;27(1):1.

142. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsız G, Yurci A, Ozbakır O, et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. World Journal of Hepatology. 2013;5(8):439.

143. Marallag M, Patel A, Choi M, Wong MN, Seetharam AB. Profiling Neutrophil–to–Lymphocyte Ratio Changes in Response to Nucleoside Analog Therapy for Chronic Hepatitis B Infection. in vivo. 2017;31(6):1175-7.

144. Han L, Han T, Nie C, Zhang Q, Cai J. Elevated mean platelet volume is associated with poor short-term outcomes in hepatitis B virus-related acute-

on-chronic liver failure patients. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2015;39(3):331-9.

145. Cho SY, Lee A, Lee HJ, Suh J-T, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with hepatic diseases. Platelets. 2012;23(8):648-9.

146. Zhong LK, Zhang G, Luo SY, Yin W, Song HY. The value of platelet count in evaluating the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2020;34(7):e23270.