T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA ENTEKAVİR, TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT, TENOFOVİR ALAFENAMİD FUMARAT TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammed Ozan TABKİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Emine PARLAK

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Muhammed Ozan Tabki

Anabilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Emine Parlak 01/03/2023

Sınav tarihi:
22 / 12 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı: Kronik Hepatit B Hastalarında Entekavir, Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid Fumarat Tedavi Etkinliklerinin ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi
Belirlenme Tarihi : 04.04.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (X) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Emine PARLAK	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdulhamit Han Eğitim Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Handan ALAY	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tarihçe 3
2.2. Virüsün Yapısı 4
2.2.1. Virüsün Genomu 5
2.2.2. Virüsün Subtipleri ve Genotipleri 7
2.3. Epidemiyoloji 8
2.4. Patogenez 9
2.5. Bulaş Yolları 10
2.6. Hastalığın Seyri 11
2.6.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu 11
2.6.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu 12
2.6.2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Fazları 13
2.7. Tanı 15
2.7.1. Serolojik Tanı 16
2.7.2. Moleküler Testler 17
2.7.3. Biyokimyasal Testler 17
2.7.4. Histopatolojik Testler 18
2.7.5. Noninvaziv Testler 18
2.8. Tedavi 19
2.8.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar 19
2.8.1.1. İnterferon (IFN)/ Pegile İnterferon (PEG-IFN) 19
2.8.1.2. Nükleozid/Nükleotid Analogları 19

2.8.1.2.1. Lamivudin 20
2.8.1.2.2. Adefovir 20
2.8.1.2.3. Telbivudin 20
2.8.1.2.4. Entekavir 21
2.8.1.2.5. Tenofovir 21
2.8.2. Tedavi Sonlanımı 22
2.9. Korunma 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: 24
3.2. Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri: 25
3.3. Etik kurul kararı 25
3.4. İstatistiksel yöntem 25
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
7. KAYNAKÇA 55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünyada HBsAg prevalansı 9
Tablo 2. Kronik hepatit B enfeksiyonu fazları 14
Tablo 3. Epidemiyolojik veriler 27
Tablo 4. Tanımlayıcı İstatistikler 27
Tablo 5. HBsAg İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....28
Tablo 6. HBeAg İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar 29
Tablo 7. Anti-HBe İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....30
Tablo 8. HBV DNA İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....31
Tablo 9. AST Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar 32
Tablo 10. ALT Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....33
Tablo 11. BUN Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar 35
Tablo 12. Kreatinin Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....36
Tablo 13. eGFR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar 37
Tablo 14. AFP Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar 38
Tablo 15. APRI SKOR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....39
Tablo 16. FIB-4 SKOR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. (A)HBV şematik yapısı (B) HBV genomik yapısı 5
Şekil 2. (A) HBV genomik organizasyon, RNA transkriptleri ve gen ürünleri birkaç temel düzenleyici unsurla gösterilmiştir. (B) Çeşitli HBV transkriptlerinin transkripsiyon başlangıç bölgeleri ve kodladıkları proteinler 6
Şekil 3. HBV genotiplerinin coğrafik dağılımı 8
Şekil 4. Akut hepatit B doğal seyri 12
Şekil 5. Kronik hepatit B doğal seyri 13
Şekil 6. Kronik hepatit B enfeksiyonu fazları 15

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP :Alfa fetoprotein

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

Anti-HBc : Hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan antikor

Anti-HBe : Hepatit B e antijenine karşı oluşan antikor

Anti-HBs : Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor

APRI : AST/platelet oran indeksi

AST : Aspartat aminotransferaz

AuAg : Avustralya antijeni

BUN : Kan üre azotu

cccDNA : Kovalent kapalı çembersel DNA

DNA : Deoksiribo nükleik asit

DSÖ : Dünya sağlık örgütü

eGFR : Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

ER : Endoplazmik retikulum

ETV : Entekavir

FIB-4 : Fibrozis-4 skoru

GGT : Gama glutamil transferaz

HAİ : Histolojik aktivite indeksi

HAV : Hepatit A virüsü

HBcAg : Hepatit B çekirdek antijeni

HBIG : Hepatit B immunglobulin

HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni

HBV : Hepatit B virüsü

HBeAg : Hepatit B e antijeni

HCV : Hepatit C virüsü

HDV : Hepatit D virüsü

HIV : İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

HSK : Hepatoselüler karsinom

IFN : İnterferon

IFN-α : İnterferon-alfa

IFN-γ : İnterferon-gamma

INR : Uluslararası normalleştirilmiş oran

KHB : Kronik hepatit B

kb : Kilobaz

NA : Nükleozid/nükleotid analogları

nm : Nanometre

ORF :Açık gen okuma bölgelerinden

PEG-IFN : Pegile interferon

pgRNA : Pregenomik RNA

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PTZ : Protrombin zamanı

rcDNA : Gevşek sirküler DNA

RT-PZR : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

TAF : Tenofovir alafenamid fumarat

TDF : Tenofovir disoproksil fumarat

TNF-α : Tümör nekroz faktör-alfa

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde her ne kadar uzak mesafede olsak da bilgi, deneyim, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen; her zaman şükranla anacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Emine PARLAK hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kemalettin ÖZDEN, Sayın Prof. Dr. Zülal ÖZKURT, Sayın Prof. Dr. Ayşe ALBAYRAK, Sayın Doç. Dr. Fatma Kesmez CAN, Sayın Doç. Dr. Handan ALAY hocalarıma,

İstatistiksel çalışmalarımda bana yardımcı olan İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ferhan ELMALI hocama,

Kliniğimizde beraberce çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sabır, destek ve özverilerini hiçbir zaman eksik etmeden bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve ablama; hiçbir fedakârlığı benden esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Elanur TABKİ'ye ve mutluluk kaynağım oğlum Ali Hamza'ya sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Muhammed Ozan TABKİ

ÖZET

Kronik Hepatit B Hastalarında Entekavir, Tenofovir Disoproksil Fumarat, Tenofovir Alafenamid Fumarat Tedavi Etkinliklerinin ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma, KHB'de uzun dönem ETV, TDF ve TAF tedavilerinin etkinlik ve güvenliliğini gerçek yaşam verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, 2010–2024 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde kronik hepatit B tanısı ile takip edilen, dahil edilme kriterlerini karşılayan 216 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların 99'u ETV, 80'i TDF ve 37'si TAF tedavisi kullanmakta idi. Demografik veriler ile histopatolojik değerlendirmeler tedavi öncesi hastane kayıtlarından elde edilerek çalışmaya eklendi. Laboratuvar parametreleri, serolojik göstergeler ve noninvaziv fibrozis skorları ise tedavi öncesinde ve yıllık takipler şeklinde çalışmaya eklendi. Veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Tüm gruplarda uzun dönemde HBV DNA baskılanması, ALT/AST normalizasyonu, AFP stabilizasyonu ve APRI ile FIB-4'te iyileşme gözlendi. HBsAg kaybı izlenmedi; HBeAg serokonversiyonu açısından gruplar arasında belirgin fark yoktu. Renal izlemde TAF, özellikle ilk yıllarda daha elverişli bir profil sergiledi; ileri yıllarda ilaçlar arası fark yoktu. Karaciğerin sentez ve ekstratuvar fonksiyon göstergelerinde kötüleşme izlenmedi. Bulgularımızda, yüksek genetik bariyere sahip NA'nın etkinlik açısından sınıf etkisi gösterdiği tespit edilmiştir; buna karşılık güvenlik profilinin ilaçlar arasında değişebildiği saptanmıştır.

Sonuç: Gerçek yaşam verileri, üç potent NA'nın uzun vadeli virolojik ve biyokimyasal etkinlikte benzer sonuçlar verdiğini; erken dönemde renal parametrelerde bazı ilaçlar lehine küçük farklılıklar bulunmasına karşın, uzun dönem izlemde bu parametrelerin ilaçlar arasında benzeştiği gösterilmiştir. Bulgular, tedavi seçiminin hasta özellikleri ve eşlik eden risklere göre bireyselleştirilmesinin önemini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: entekavir, etkinlik, güvenlik, kronik hepatit B, tenofovir alafenamid fumarat, tenofovir disoproksil fumarat

ABSTRACT

Evaluation of the Efficacy and Adverse Effects of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamide Fumarate in Patients with Chronic Hepatitis B

Aim: This study aimed to comparatively evaluate, using real world data, the long term efficacy and safety of ETV, TDF, and TAF in CHB.

Methods: In this single center retrospective study, 216 patients who met the inclusion criteria and were followed with a diagnosis of CHB at the Atatürk University Health Research and Application Center between 2010 and 2024 were evaluated. Of these, 99 received ETV, 80 received TDF, and 37 received TAF. Demographic data and histopathological assessments were obtained from pretreatment hospital records and incorporated into the study. Laboratory parameters, serological markers, and noninvasive fibrosis scores were recorded at baseline and annually thereafter. Data were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: Across all groups, long term HBV DNA suppression, ALT/AST normalization, AFP stabilization, and improvements in APRI and FIB-4 were observed. No HBsAg loss was detected; there was no marked difference among groups regarding HBeAg seroconversion. In renal monitoring, TAF exhibited a more favorable profile particularly in the early years; inter agent differences diminished in later years. No deterioration was observed in indicators of the liver's synthetic and excretory functions. Our findings identified a class effect for high genetic barrier nucleos(t)ide analogues with respect to efficacy, whereas safety profiles could differ among agents.

Conclusion: Real world data indicate that the three potent nucleos(t)ide analogues yield similar long-term virological and biochemical efficacy; although small early differences favoring certain agents may be seen in renal parameters, these measures converge across agents with long term follow up. The findings support tailoring treatment selection to patient characteristics and coexisting risks.

Keywords: chronic hepatitis B, efficacy, entecavir, tenofovir alafenamide fumarate, tenofovir disoproxil fumarate, safety

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV); Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirüs genusunda yer alır. Replikasyonunu spesifik olarak karaciğerde gerçekleştirir. Zarflı Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsüdür (1).

Hepatit B enfeksiyonu, hepatoselüler inflamasyon ve nekroz oluşturan bir enfeksiyondur. Hepatit B enfeksiyonu; akut veya kronik seyir gösterebilir. Hepatit B enfeksiyonu klinik seyri, asemptomatik hastalıktan, fulminan hepatite kadar değişiklik gösterebilir (2).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre Dünya'da 2022 yılı itibarı ile 254 milyon insan KHB enfeksiyonu ile yaşamaktadır. Her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon olduğu tahmin edilmektedir (3). Ülkemiz verilerine göre 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV enfeksiyonu geçirmiş durumdadır (4).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları karaciğerde fibrozis sonucu gelişen siroz ve hepatoselüler karsinomdur (HSK). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2022 yılında hepatit B enfeksiyonu, çoğunlukla siroz ve HSK olmak üzere tahmini 1,1 milyon ölüme neden olmuştur (3). Hepatit B enfeksiyonu, siroz olgularının %30-40'ından, karaciğer kanserinin %40-50'sinden sorumludur. Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu olgularının %60'ı viral hepatitler nedenlidir (5).

Kronik hepatit B enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda, sağ kalım ve yaşam kalitesini arttırmak, siroz ve HSK'ye ilerlemeyi engellemek tedavinin temel amacıdır. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde temel olarak iki ana ilaç grubu kullanılmaktadır. İlk olarak İnterferon-alfa (IFN-α) ve ikinci olarak nükleozid/nükleotid analogları (NA)'dır. İnterferon endikasyonu uygun şartların sağlandığı ve sınırlı hasta popülasyonunda uygun olup, ülkemizdeki genotiplerde göz önünde bulundurulduğunda hastaların neredeyse tamamına yakınında yüksek direnç

bariyerine sahip olan NA'ların kullanımı önerilmektedir. Bunlar; tenofovir disoproksil fumarat (TDF), entekavir (ETV) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF)'tır (1).

Kronik hepatit B hastaları uzun süre tedavi aldıkları için, yan etki ve maliyeti nedeniyle takip edilmelidir. Entekavir direnç bariyeri yüksek yan etkisi düşük bir ilaçtır ve tedavide etkili bir şekilde kullanılır. Tenofovir disoproksil fumarat ve TAF'ın direnç bariyeri yüksektir ve yan etkilerinin takip edilmesi gerekir. Nükleozid/nükleotid analogları vücuttan böbrekler yolu ile atılır ve böbrek tübüllerindeki taşıyıcılarda, apopitozis ve mitokondriyal toksisiteye bağlı mekanizmalarla böbrek yetmezliği riskine sebep olduğu bilinmektedir (6, 7). Tenofovir disoproksil fumarat ve TAF tedavilerinin lipit parametrelerini, böbrek fonksiyonlarını ve kemik mineralizasyonu etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir (8, 9).

Bu çalışmada uzun süre kullanımları söz konusu olan ETV, TDF, TAF tedavilerinin etkinliklerinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, elde edilen verilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Viral hepatitlerin varlığı 25 asır öncesine kadar bilinmektedir. Viral hepatitler ilk kez Hipokrat tarafından milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmıştır (10). Tarihte savaşlar sırasında sarılık salgınları görülmüştür. 1883'te Bremen'deki tersane işçilerinin çiçek aşılaması yapılırken aynı iğnenin defalarca kullanımı sonrasında; üç ay içinde 191 kişinin sarılık geçirdiği ve 24 kişinin öldüğü, HBV kaynaklı bir salgına sebep olmuştur. Böylece kan ve kan ürünleri ile bulaşarak salgın oluşturduğu belgelenmiştir (11).

Viral hepatit üzerine modern araştırmalar ilk defa 1963 yılında Baruch Samuel Blumberg'in sık kan transfüzyonu olan kişilerde Avustralya antijeni (AuAg) adında yeni bir antijen keşfettiğini açıklaması ile başlamıştır (12). Virolojik gelişmeler sonrasında AuAg'nin, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olduğu kabul edilmiştir (13). 1970 yılında Dane parçacıkları olarak bilinen hepatit B virionları, enfekte kişilerin serumlarında elektron mikroskobu ile tanımlanmıştır (14). 1972 yılında hepatit B e antijeni (HBeAg) bulunmuştur (15).

Virüsün DNA'sı 1979 yılında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile ekstrakte edildi. Tüm nükleotid dizisi çoğaltılmıştır. Virüs DNA'sının PZR yöntemi ile elde edilmesi Nobel ödülü kazanan çalışmalardandır (16).

1971 yılında yapılan araştırmalarda hepatitin aktif immunizasyonla önlenebildiği gösterilmiştir (17). 1986 yılından itibaren rekombinant aşı kullanılmaya başlanmıştır (18). Hepatit B aşılaması HBV enfeksiyonunun görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. DSÖ raporuna göre 5 yaş altı çocuklarda kronik enfeksiyon oranı %4,7'den %1,3'e gerilemiştir (19).

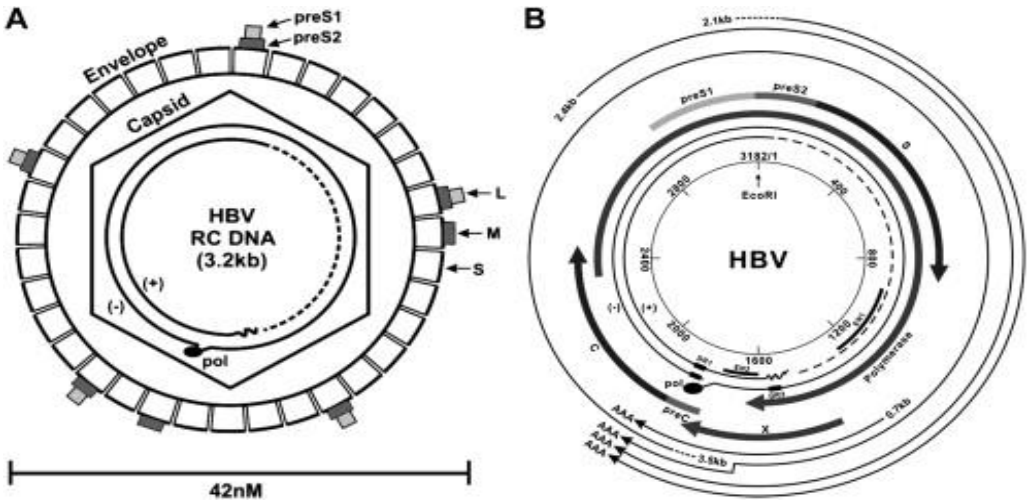
2.2. Virüsün Yapısı

Hepatit B virüsü; Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirüs genusunda yer alır. Replikasyonunu spesifik olarak karaciğerde gerçekleştirir (Hepatotrop). Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) yapısında zarflı bir virüstür (1).

Hepatit B virüsü; 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda kısmen çift sarmallı, kısmen tek iplikli gevşek sirküler DNA (Relaxed Circular DNA, rcDNA) olarak adlandırılan çembersel yapıda, 42 nanometre (nm) çapında, zarflı bir virüstür (20). Fosfoprotein yapılı viral kapsid proteinlerinin ikozahedral simetri ile bir araya gelmesiyle 27 nm çapındaki protein yapılı nükleokapsid oluşur (21).

Nükleokapsid, endoplazmik retikulumda (ER) tomurcuklanma sırasında lipoprotein yapıda zarf kazanır. Zarf, hücreye bağlanmayı ve viral partiküllerin hücre içine girebilmesi için gereklidir (22). HBsAg lipoprotein yapılı zarfın üstünde bulunur. Hepatit B virüsü büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olmak üzere üç farklı büyüklükte HBsAg'ye sahiptir. Pre-S1 ve Pre-S2 bölgesi L-HBsAg'de bulunurken, M-HBsAg'de Pre-S2 bölgesi bulunur. Ana yüzey antijeni olan S proteini, virüs tarafından üretilen HBsAg'nin yaklaşık %85'ini temsil eder (23).

Hepatit B virüsü enfekte kişilerin serumunda elektron mikroskopu ile üç farklı viral partikül gösterilmiştir. İlk olarak enfeksiyöz virüs partikülleri, "Dane partikülü" (42 nm) olarak adlandırılır ve viral DNA genomunun bir kopyasını içeren, küresel yapılardır. Diğer iki virüs partikülü; filamentöz partiküller (22 nm) ve sferik partiküller (20 nm) ise konakçıdan elde edilen lipitlerden oluşur ve viral nükleik asit içermezler, dolayısıyla enfeksiyöz değillerdir. Bunlar sadece HBsAg içeren eksik virüs parçalarıdır (24).



Şekil 1. (A)HBV şematik yapısı (B) HBV genomik yapısı (21)

2.2.1. Virüsün Genomu

Hepatit B virüsü 3,2 kb uzunluğunda rcDNA olarak adlandırılan çembersel yapıda, 42 nm çapında bir virüstür (20). Gevşek sirküler DNA dört farklı geni kodlar. Bunlar surface (S), core (C), polimeraz (P) ve X açık gen okuma bölgelerinden (open reading frame, ORF) oluşur. Hepatit B genomu küçük olmasına rağmen Aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonuna sahip olması nedeniyle %150 yararlılık sağlar. Böylece birbiri ile ilişkili birden fazla protein sentezlenmiş olur (25). Bunlar:

- Yüzey geni: Küçük, orta ve büyük yüzey proteinlerini (HBsAg) kodlar.

- Kor geni: Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) ve precore ürününü taşıyan hepatit B e antijeni (HBeAg) olmak üzere 2 protein kodlar.

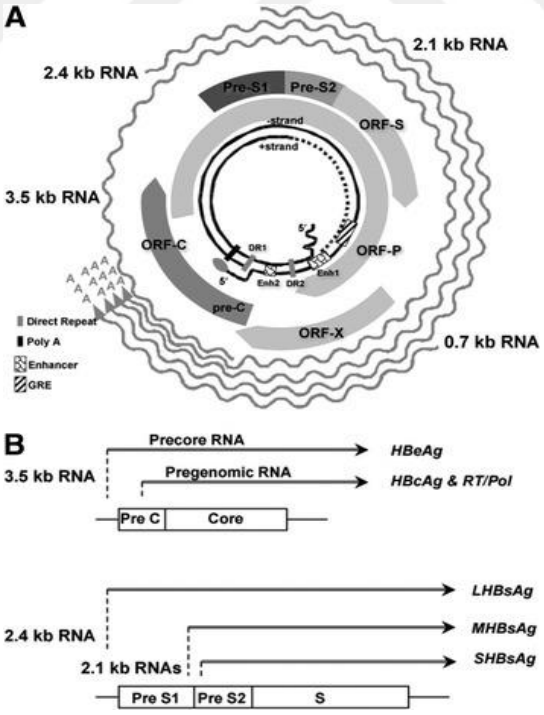
- Polimeraz geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

- X geni: Viral replikasyon için gerekli olan X proteinini kodlar**.** X proteini kovalent kapalı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) transkripsiyonu için gereklidir (26).

Çakışan bölgelerde dört promoter (precore/core, preS1, preS2/S, X) ve iki ilerletici bölge yer alır. Her iki zincirin 5' ucunda tekrarlayan doğrudan tekrar bölgeleri bulunur. Bunlar replikasyonda görev alır (27).

Hepatit B virüsü bütün hepadnavirüsler gibi pregenomik RNA'nın (pgRNA) revers transkripsiyonu ile replike olur. DNA bağımlı DNA polimeraz, RNA bağımlı RNA polimeraz ve RNaz H aktiviteleri olan bir revers transkriptaz enzimine sahiptir. Revers transkriptaz enzimi üç farklı işlevi ile rcDNA sentezini gerçekleştirir (28).

HBc genotipe göre N terminal domain ve C terminal domain alanlarına sahiptir. N terminal domain kapsid iskeletini oluşturur, C terminal domain aminoasitlerle ilişkiyi sağlar ve nükleer lokalizasyon sinyal bölgesi içerir. C terminal domain tüm genotiplerde yüksek oranlarda korunmuştur. C terminal domain ayrıca pgRNA'nın kapsid içerisine alınması, kapsid stabilizasyonu, replikasyon sırasında DNA'nın olgunlaşması, ters transkripsiyon ve kapsid birleşmesinde görevlidir (29).



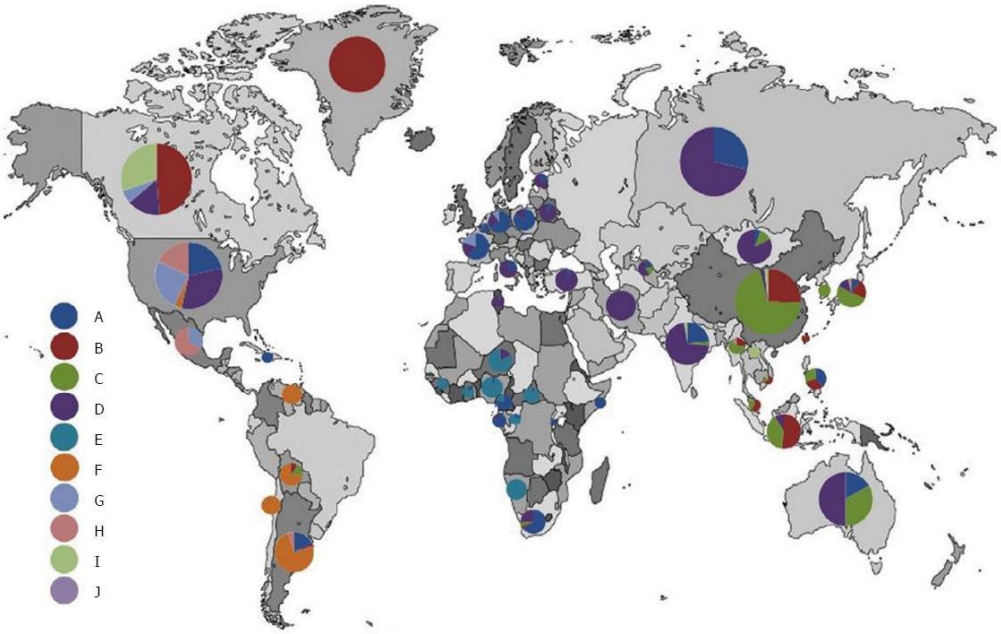
Şekil 2. (A) HBV genomik organizasyon, RNA transkriptleri ve gen ürünleri birkaç temel düzenleyici unsurla gösterilmiştir. (B) Çeşitli HBV transkriptlerinin transkripsiyon başlangıç bölgeleri ve kodladıkları proteinler (30)

2.2.2. Virüsün Subtipleri ve Genotipleri

Hepatit B virüsü genomundaki aminoasit dizilim farklılıkları, genotiplerin ve subgenotiplerin belirlenmesi için moleküler bir kriterdir. Genotipler nükleotid sekanslarındaki %8'lik aminoasit dizilim farklılığına göre belirlenir. Subgenotipler ise %4-8'lik aminoasit dizilim farklılığına göre belirlenir (31).Hepatit B virüsü genotip prevalansı coğrafi olarak değişkenlik göstermektedir. Hepatit B virüsünün A'dan J'ye kadar 10 genotipi ve 35 subgenotipi tanımlanmıştır (31).

- Genotip A Sahra Altı Afrika Ülkeleri, Batı Afrika ve Kuzey Avrupa'da
- Genotip B Asya Pasifik Bölgesi'nde
- Genotip C Çin, Japonya ve Kore'de
- Genotip D Afrika, Avrupa, Akdeniz ve Hindistan'da
- Genotip E Batı Afrika'da
- Genotip F Orta Amerika ve Güney Amerika'da
- Genotip G Amerika Birleşik Devletleri, Fransa ve Almanya'da
- Genotip H Orta Amerika'da
- Genotip I: Vietnam ve Laos'ta
- Genotip J Japonya'da görülmektedir.

Geniş coğrafi bölgeleri kapsayan çalışmalar A, C ve D genotiplerinin baskın olduğunu göstermektedir. Ülkemizde en sık genotip D görülmektedir, ayrıca genotip A, G ve H olguları da saptanmıştır. Genotip C ile enfekte hastalarda siroz ve HSK riski daha yüksektir (32).



Şekil 3. HBV genotiplerinin coğrafik dağılımı (32)

2.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 254 milyon kişi HBV taşıyıcısıdır. Her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmekte ve yaklaşık 1,1 milyon kişi HBV ilişkili nedenlerle yaşamını yitirmektedir. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu siroz ve HSK gelişimi sonucu gerçekleşmektedir. Hepatit B enfeksiyonu aşıyla önlenebilir bir hastalıktır (3). Çoğu ülkede aşı programlarının uygulanması ile yeni enfeksiyon insidansında azalma gözlenmiştir (33).

HBsAg'nin genel prevalansı %3,5 olarak rapor edilmekle beraber bu oran coğrafi bölgelerde değişiklik göstermektedir (33). Dünyada HBsAg antijeni prevalans dağılımı 3 grupta incelenmektedir:

Tablo 1. Dünyada HBsAg prevalansı (34)

Düşük prevalans (HBsAg<%2)	Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Meksika
Orta prevalans (HBsAg%2-7)	Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Orta Asya, Güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Orta Doğu ve Batı Pasifik
Yüksek prevalans (HBsAg≥%8)	Sahra Altı Afrika ülkeleri ve Kırgızistan

Son dönemde yapılan çalışmalar, Türkiye genelinde HBsAg prevalansının belirli bir düşüş eğiliminde olduğunu göstermektedir. Örneğin, İstanbul'da 2020-2023 yılları arasında gerçekleştirilen kapsamlı bir hastane tabanlı çalışmada, incelenen 467.163 hastanın %2,11'inde HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Bu oran, bölgenin orta düzey endemisiteye sahip olduğunu desteklemektedir (35).

Aşılama öncesi dönemde, beş yaş altındaki çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu oranı %4,7'dir. 2019 yılı DSÖ raporuna göre aşılama sonrası beş yaş altındaki çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu %0,9'dur. Bu orandaki azalma küresel aşılama programının HBV'ye karşı etkinliğini yansıtır. Aşılamayla birlikte küresel HBV salgını gerilemektedir (3).

2.4. Patogenez

Hepatit B virüsünün sitopatik etkisi yoktur. Hepatit B virüsünün karaciğerde sebep olduğu enflamasyon konak immün yanıtı sonucu gelişmektedir. Virüs ve konak immün yanıt arasındaki etkileşimler, hem akut enfeksiyondan sonraki viral klirenste hem de karaciğer hasarının gelişmesinde önemli rol oynar (36).

Virüse karşı gelişen bağışıklık yanıtı konağın yaşına ve bağışıklık sisteminin yeterliliğine bağlıdır. Hepatit B virüsü ile enfekte olan erişkin ve immün kompetan kişilerin %95'inden fazlasında kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon gelişir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde ise edinilen enfeksiyonların çoğu kronikleşir. Bu süreçte kazanılmış immün yanıt (CD4+, CD8+ T hücre yanıtları ve nötralizan antikorlar) doğal bağışıklıktan daha fazla rol oynar (37).

Viral klirensin ana etmeni HBV spesifik CD8+ T hücreleridir. Bu hücreler enfekte hepatositleri öldürerek ve antiviral sitokinlerin (özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interferon-gamma (IFN-γ)) salgılayarak viral klirensi gerçekleştirir. Bu sitokinler karaciğer hücrelerine zarar vermeden viral klirensi sağlamaktadır. CD4+ T hücreleri ise CD8+ T hücre ve antikor yanıtlarının devamlılığını indükler. CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları azaldığı durumlarda viral klirens sağlanamaz ve kronik enfeksiyon gelişir (38).

CD8+ T hücreleri sitolitik (fas, perforin, granzim yoluyla apopitoz) ve sitolitik olmayan (sitokin aracılığıyla) yollarla immün bağışıklıkta rol almaktadır. Hepatit B virüsü ilişkili karaciğer hasarının temel nedeni sitotoksik T lenfosit aracılı sitolitik etkidir. Sitotoksik T lenfosit'ler hem enfeksiyonun kontrolünden hem de karaciğer doku hasarından sorumludur (39).

HBeAg kupffer hücrelerini etkileyerek CD8+ T hücre yanıtını zayıflatır ve HBV enfeksiyonunun kronikleşmesini destekler. Benzer şekilde HBsAg'de immün tolerans mekanizmalarını destekler. Dolaşımdaki yüksek HBsAg seviyeleri ve/veya uzun süreli HBsAg maruziyeti HBV spesifik B ve T hücrelerinin yanıtlarını olumsuz yönde etkiler. Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşan antikor (anti-HBs) yapımı T hücre bağımlıdır ve zayıf T hücre yanıtında, düşük titrelerde kalır (40).

2.5. Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü dört ana yolla bulaşır. Bunlar; vertikal, perkütan, cinsel yol ve horizontal bulaştır (41).

Vertikal bulaş: Yüksek endemik bölgelerdeki bulaşın ana sebebidir. Vertikal bulaş en sık doğum sırasında gerçekleşir. Vertikal bulaşı önlemek için doğum sonrası bebeğe aktif ve pasif immünizasyon uygulanır. Buna rağmen enfektivitesi yüksek olan anneden bebeğe bulaş olabilir. Bu sebeple uygun immünizasyonun yanında viral yükün düşürülmesi için antiviral kullanımı önerilmektedir. Anne sütünden bebeğe virüs geçişi saptanmamıştır (34).

Parenteral Bulaş: Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz uyuşturucu kullanımı, dövme, akupunktur gibi işlemlerde kullanılan enfekte kanla kontamine olmuş ekipmanların kullanımında bulaş görülür. Parenteral bulaşı engellemek için riskli grupların eğitimi yapılmalı ve sterilizasyon önlemlerine dikkat edilmelidir (42).

Cinsel Yolla Bulaş: Düşük endemik bölgelerdeki bulaşın ana sebebidir. Homoseksüel birliktelik, çok partnerli ilişkili, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü risk faktörleridir. Cinsel yolla bulaşının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılanması en uygun yaklaşımdır. Çok partnerli ilişki durumu varsa aşı ve kondom kullanımı önerilir (43).

Horizontal Bulaş: Aynı ev içinde, yakın yaşama koşullarında, diğer bulaşma yollarının söz konusu olmadığı durumlarda olan bulaş şeklidir. Hepatit B virüsü ile kontamine diş fırçası, tıraş makinesi, havlu, cımbız, tırnak makası gibi aletlerin ev halkı tarafından ortak kullanımı sonucunda da bulaş olabilmektedir (44).

2.6. Hastalığın Seyri

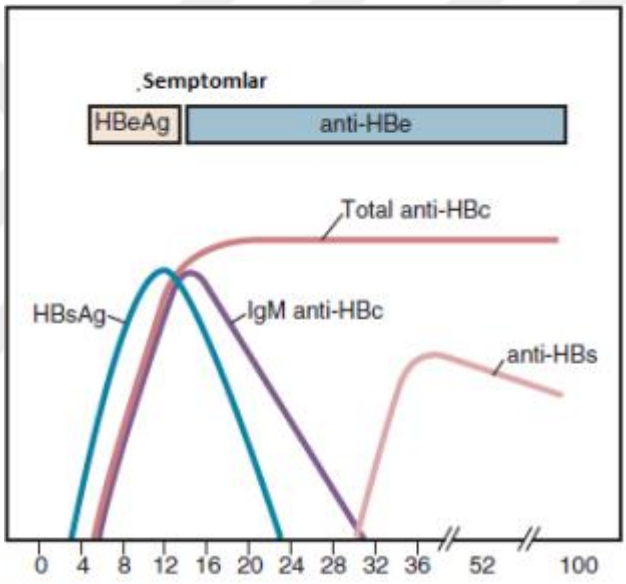
2.6.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Akut Hepatit B'nin inkübasyon süresi 45-120 gün arasında değişmektedir. Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik olan olguların büyük kısmı saptanamamaktadır. Semptomatik olguların büyük bir kısmı ise hastaneye yatırılmadan izlenebilir(45). Akut HBV enfeksiyonunda mide bulantısı, kusma, halsizlik, yorgunluk, sağ üst kadranda hassasiyet gibi semptomlar görülür. Akut HBV enfeksiyonunda semptomlara yönelik destek tedavisi yapılır ve istirahat önerilir. Tedavide diyet kısıtlamasının yeri yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar hepatotoksik maddeler verilmemelidir (46).

HBsAg pozitif akut hepatit tablosu olan hastalarda akut hepatit B ile kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi ayrımı yapılmalıdır. Hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgM tipi antikor titresi yüksek ise veya sinyal eşik değeri oranı yüksek ise akut

hepatit B'yi düşündürür. Yüksek HBV DNA düzeyi ise daha çok kronik HBV akut alevlenmesinde görülür. Akut alevlenme immünmodülatör ilaçların da yaygınlaşmasıyla, immünosupresif tedaviyi izleyen dönemde olabileceği gibi kendiliğinden de (özellikle HBeAg-negatif kronik HBV hastalarında) olmaktadır (2).

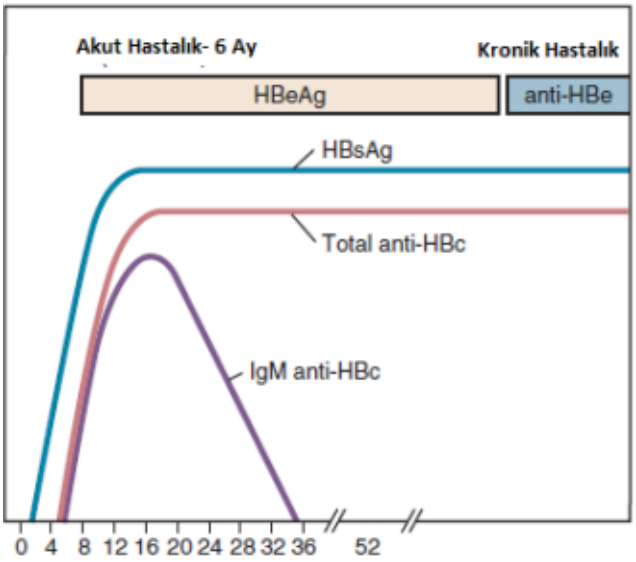
Ciddi akut HBV kliniği ve laboratuvar bulguları olan (uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)≥1.5 ve/veya protrombin zamanı (PTZ) normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olanlar ve sarılık dönemi >4 hafta olanlar) hastalarda oral antiviral tedaviye başlamak gerekir. Oral antiviral tedaviye 4 hafta arayla 2 kere HBsAg negatifliği görülene kadar devam edilmelidir (47, 48).



Şekil 4. Akut hepatit B doğal seyri (49)

2.6.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

HBsAg pozitifliğinin altı aydan daha uzun süre devam etmesi kronik HBV enfeksiyonunu düşündürmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasında ilişkiyi yansıtan dinamik bir süreçtir ve genellikle asemptomatiktir. Spesifik semptomları bulunmamakla birlikte rutin kan testleri sırasında, kan donörlerinde rastlantısal olarak tespit edilebilir. Hastalığın seyri; konağın yaşı, viral faktörler ve eksojen faktörlerden etkilenmektedir (45).



Şekil 5. Kronik hepatit B doğal seyri (49)

Kronik hepatit B enfeksiyonu doğal seyri, HBeAg pozitifliğine, HBV DNA viral yüküne, alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi ve karaciğerdeki inflamasyonun durumuna göre 5 fazda incelenmektedir. Bu yeni sınıflandırmada, kronik enfeksiyon ve kronik hepatit tanımlamaları esas alınmıştır (1).

2.6.2.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Fazları

Faz 1- HBeAg Pozitif Kronik Enfeksiyon: Eskiden immün toleran dönem olarak adlandırılıyordu. HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi çok yüksek ve ALT değeri normal sınırlardadır. Karaciğerde inflamasyon ve nekroz yoktur veya minimaldir. Bu faz perinatal dönemde bulaş olan bireylerde daha sık görülür. Spontan HBeAg kaybı nadir görülmektedir. Bu fazdaki hastalar HBV DNA düzeyi yüksek olması sebebi ile çok bulaştırıcıdır(1).

Faz 2- HBeAg Pozitif Kronik Hepatit: İmmün sistem yanıtının başladığı bu fazda hepatoselüler hasar oluşmaya başlar. Bu fazda HBV DNA ve ALT düzeyleri yüksektir. Karaciğerde orta ileri derecede nekroinflamasyon ve hızlı fibrozis görülür. Bu faz yetişkin dönemde bulaş olan hastalarda daha sık görülür. Birçok hastada HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA süpresyonu gelişir ve HBeAg negatif kronik

enfeksiyon fazına geçiş görülür. İleri yaş, yüksek ALT düzeyi ve HBV genotipi (A, B, D, F, B> C) HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili faktörlerdir(1).

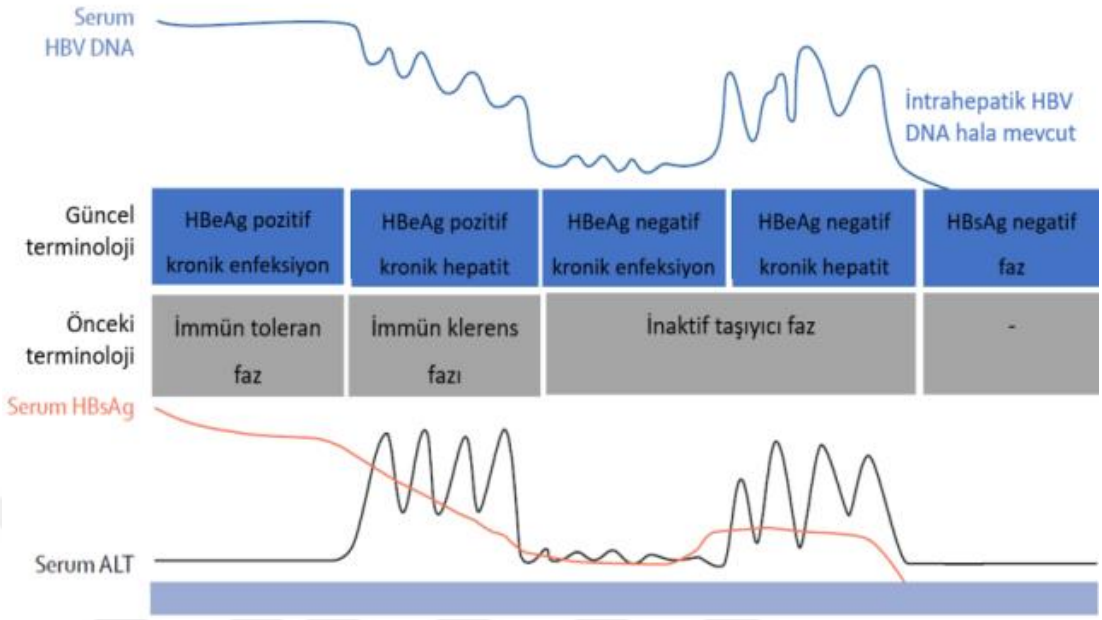
Faz 3- HBeAg Negatif Kronik Enfeksiyon: Önceleri inaktif taşıyıcılık olarak adlandırılan bu fazda hepatit B e antijenine karşı oluşan antikor **(**anti-HBe) pozitiftir. Bu fazda HBV DNA saptanamaz ya da düşüktür (<2000 IU/ml), ALT düzeyi normaldir. Bazı hastalarda HBV DNA düzeyi 2000-20000 IU/ml arasındadır ve karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük derecede fibrozis izlenir. Bu fazda takipli hastalarda siroz ya da HSK gelişmesi düşük risklidir. Bu fazdaki hastalarda serum HBsAg düzeylerinin düşük olması tipiktir (<1000 IU/ml)(1).

Faz 4- HBeAg Negatif Kronik Hepatit: Bu fazda HBeAg negatif, anti-HBe pozitiftir. HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalıdır ya da sürekli yüksek seyirlidir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır. Bu fazda takip edilen hastalar daha yaşlıdır ve karaciğer daha ileri hastalığa sahiptir. Spontan remisyon düşüktür (1).

Faz 5: HBsAg Negatif Faz: Bu fazın diğer bir adı okült HBV enfeksiyonudur. Bu fazda HBsAg negatif, hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan antikor (anti-HBc) pozitiftir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. ALT değerleri normaldir. Serum da HBV DNA düzeyi saptanamaz seviyededir. Hepatositlerde HBV DNA saptanabilir. İmmünsüpresyonla birlikte reaktivasyon görülebilir(1).

Tablo 2. Kronik hepatit B enfeksiyonu fazları (1)

	HBeAg pozitif	HBeAg pozitif	HBeAg negatif	HBeAg negatif
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif kronik hepatit



Şekil 6. Kronik hepatit B enfeksiyonu fazları (50)

2.7. Tanı

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda ilk olarak; anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, karaciğer hasarı çeşitli tanısal yöntemlerle değerlendirilmelidir. Bununla birlikte ALT, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkelen fosfataz (ALP), alfa fetoprotein (AFP), total bilirubin, serum albümin, total protein ve tam kan sayımı gibi biyokimyasal parametreler değerlendirilir. Diğer kronik karaciğer hastalıkları dışlanmalı. Kronik hepatit B enfeksiyonu ile hepatit D virüsü (HDV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) koenfeksiyonunun varlığı araştırılmalıdır. Hastalığın evresi, tedavi kararı ve tedavi takibi için serolojik olarak HBsAg, HBeAg düzeyleri, moleküler olarak HBV DNA düzeyleri biyokimyasal olarak ALT düzeyleri çalışılmalıdır. Karaciğerdeki hastalığın şiddetinin belirlenmesi için histolojik ve noninvaziv yöntemler kullanılmalıdır. Hastalarda hepatit A virüsü (HAV) taranmalı, seronegatif hastalar aşılanmalıdır. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastanın birinci derece yakınları ve cinsel partneri HBV açısından taranmalı ve uygun kişiler aşılanmalıdır (1).

2.7.1. Serolojik Tanı

HBsAg: Akut enfeksiyon başlamadan 3-5 hafta önce kanda saptanabilir. İyileşme ile sonlanan hastalık tablosunda, tepe düzeye 12 haftada ulaştıktan sonra 16-24 hafta içerisinde yavaş yavaş azalır ve saptanmayacak düzeye geriler. HBsAg'nin saptanması kişide HBV enfeksiyonu varlığını gösterir. Akut veya kronik ayrımında yardımcı olmaz. Kronik hepatit B enfeksiyonunda HBsAg varlığı 6 aydan uzun sürer. HBsAg miktarı, hepatositlerdeki cccDNA transkripsiyonu ile ilişkilidir, serum HBV DNA düzeyi ile koraledir. Yüzey proteinlerinde değişikliğe neden olan mutant HBV enfeksiyonlarında HBsAg negatif saptanabilir (51).

HBeAg: Akut enfeksiyonda HBsAg'den sonra pozitifleşir. HBeAg'nin pozitif saptanması aktif viral replikasyonun ve bulaştırıcılığın fazla olduğunu gösterir. Akut dönemde 8-10 haftadan daha uzun süre HBsAg'nin pozitif olması kronikleşmenin olacağını gösterir. Kronik enfeksiyonda pozitifliğin uzaması, karaciğer hasarıyla ilişkilidir (51).

HBcAg: Kor proteini olarak adlandırılır. HBsAg ile kaplıdır bu nedenle serumda serbestçe saptanmaz (52).

Anti-HBe: HBeAg'ye karşı antikor gelişimi, HBeAg kaybolmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra oluşur. Aktif enfeksiyondan inaktif (taşıyıcı) duruma geçişi işaret eder. Serumda ömür boyu kalır ve edinilmiş bağışıklığı gösterir. Anti-HBe oluşması enfektivitenin ve viral replikasyonun azaldığını gösterir. Tedavi takibinde anti-HBe serokonversiyonu izlenmesi önemli bir göstergedir (51).

Anti-HBc immünglobulin M: Akut HBV enfeksiyonu varlığını gösterir. 3-12 ay içerisinde azalır ve saptanamayacak düzeye geriler. HBsAg pozitifliğinden 1-4 hafta sonra pozitif saptanır ve akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. Bu dönem pencere dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuştur ve antikor yanıtı gelişmemiştir. Hepatit alevlenmesinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında pozitif saptanabilir (53).

Anti-HBc immünglobulin G: Akut enfeksiyonda Anti-HBc immünglobulin M sonrası pozitifleşir, hayat boyu pozitif kalır. Kişinin HBV'ye maruz kaldığını gösterir. Okült HBV enfeksiyonunun da göstergesidir (53).

Anti-HBs: Hepatit B virüsü enfeksiyonunun bağışıklık yeterliliğinin belirtecidir. HBsAg 'nin kaybolmasının ardından birkaç hafta sonra kanda anti-HBs miktarı artar. Çoğu hastada ömür boyu pozitiflik devam eder, 10 mIU/mL üzerindeki düzeyler koruyucudur. Hepatit B virüsü aşılaması sonrası bağışıklığın göstergesidir (53).

2.7.2. Moleküler Testler

HBV DNA düzeyi; tanıda, tedavi kararında ve tedavinin takibinde kullanılan bir parametredir. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının tanısında serolojik tetkikler bazı durumlarda yetersiz kalabilir. Okült HBV enfeksiyonu veya mutant virüsle enfekte olunması bu durumlara örnektir. Günümüzde HBV DNA ölçüm yöntemi olarak en sık gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi kullanılmaktadır. Testlerin standardizasyonu amacıyla DSÖ tarafından birimi IU/ml olarak belirlenmiştir (54).

2.7.3. Biyokimyasal Testler

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar ilk başvurularında ve takiplerinde biyokimyasal tetkikler kullanılarak, kompanse/dekompanse siroz gelişimi değerlendirilmelidir. ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, PTZ, INR, trombosit ölçümünü içeren tam kan sayımı yapılması gereken tetkiklerdir. HSK riski açısından periyodik AFP ölçümü yapılabilir. ALT ve AST seviyeleri dalgalanma gösterebilir. Tek başına ALT ve AST düzeylerinin ölçümü, hastalığın evresini göstermez. Genelde ALT düzeyi AST'den fazladır, siroz varlığında durum tersine dönebilir. Serum albümin düzeyinin hızlı düşüşü, bilirubin artışı, PTZ'nın uzaması dekompanse sirozu gösterebilir (55).

2.7.4. Histopatolojik Testler

Karaciğer biyopsisi; nekroinflamasyonun ve sirozun derecesini belirlemek ve tedaviye rehberlik etmesi için kullanılır. Kronik hepatit B'nin karaciğer biyopsisindeki patolojik özellikleri, hastalığın evresine, konak immün yanıtına ve virüs replikasyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir (1).

Kronik HBV enfeksiyonlarında histolojik aktiviteyi ve fibrozisi değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. 1981 yılında Knodell ve arkadaşları tarafından geliştirilen skorlama sistemi 1995 yılında İshak ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek ISHAK skorlaması olarak yayımlanmıştır (56).

ISHAK skorlamasında karaciğerde portal inflamasyon 0-4 arasında, periportal veya periseptal arayüz inflamasyonu 0-4 arasında, fokal nekroz 0-4 arasında ve konfluent nekroz 0-6 arasında puanlanmaktadır. Bu bölgelerdeki inflamasyonun derecesine göre değerlendirilen puanlar toplanarak histolojik aktivite indeksi (HAİ) elde edilmektedir, toplam puan arttıkça inflamasyon artmaktadır. Fibrozis yaygınlığına ve miktarına göre stage (evre) belirlenmektedir. Fibrozis derecesi 0-6 arasında puanlanmaktadır, puan arttıkça fibrozis artmaktadır (57).

2.7.5. Noninvaziv Testler

Karaciğer biyopsisinin invaziv işlem olması, biyopsiye engel durumlar olabilmesi nedeni ile karaciğerde inflamasyon ve fibrozisin düzeyini belirleyebilmek için son yıllarda noninvaziv yöntemler ile çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler tekrarı kolay, tedavi öncesi ve sonrasında seri izlemlere olanak sağlayan yöntemlerdir. Fibrozis için AST/platelet oran indeksi (APRI) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skoru gibi kan ve serum belirteçlerinin yanı sıra FibroTest gibi belirteçler kullanılabilir. Karaciğer fibrozisi ve steatozu belirlemek için transient elastografi (FibroScan) uygulanabilir (58, 59).

2.8. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisindeki ana amaç, hastalığın ilerlemesini ve HSK gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek amaçları, anneden çocuğa vertikal geçişi, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların görülmesini önlemek ve tedavi etmektir. Bu amaca HBV replikasyonunun sürekli bir şekilde baskılanması ile ulaşılabilir. Tedavi ile nonsirotik hastalarda histolojik aktivitede azalma sağlanarak, siroz ve HSK gelişiminin önüne geçilebilir. Bununla birlikte enfekte hepatositlerin çekirdeğinde bulunan cccDNA nedeniyle, HBV'nin tamamıyla eradikasyonu mümkün değildir. Fibrozis ve sirozun gerilemesi, tedavinin ileri amaçlarından biridir (1).

2.8.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.8.1.1. İnterferon (IFN)/ Pegile İnterferon (PEG-IFN)

Hepatit B viral replikasyonunun birçok aşamasına etki eder. Hafif ve orta şiddette nekroinflamasyonu olan ve portal hipertansiyonu olmayan kompanse siroz vakalarında kullanılır. Fakat dekompanse sirozu, portal hipertansiyonu, trombositopenisi, ciddi kardiyopulmoner hastalığı ve majör depresyonu olan hastalar bu tedavi için uygun değildir. Belli popülasyonlar tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler. Tedaviye daha iyi yanıt veren özellikler; düşük HBV DNA düzeyleri, yüksek ALT düzeyleri, HBV genotip A ve B varlığı ve ilerlemiş karaciğer hastalığının olmamasıdır. Pegile interferonun dozu pegile interferon alfa 2a için 180 mikrogram haftada bir kez 48 hafta ve pegile interferon alfa 2b için ise 1,5 mikrogram/kg haftada bir kez 48 hafta dozlarındadır (60).

2.8.1.2. Nükleozid/Nükleotid Analogları

Uzun süreli antiviral etki 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 (1).

2.8.1.2.1. Lamivudin

Hepatit B virüsü enfeksiyonu tedavisi için 1998 yılında onay almıştır. Lamivudin dozu günde 100 mg'dır. Nükleozid reverstranskriptaz inhibitörü olarak, viral DNA'nın terminal bölgesindeki sitozin nükleotitinde fosforilasyonunu inhibe eder. Hepatit B virüsü enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Lamivudinin düşük genetik bariyeri bulunmakta, bu nedenle tedavi sırasında kolay direnç gelişmektedir. Direnç saptanan hastalarda hepatit alevlenmeleri görülebilmektedir. Bu sebeplerden dolayı yerini tenofovir ve entekavir gibi yüksek direnç bariyerine sahip potent ilaçlara bırakmıştır (54).

2.8.1.2.2. Adefovir

İlaç 2002 yılında hepatit B tedavisinde kullanım için onay almıştır. Adefovir dozu günde 10 mg'dır. Reverstranskriptaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Adefovir klinik ve virolojik olarak lamivudin direnci olan HBV enfeksiyonlarında dekompanse siroz ve transplantasyon sonrası rekürrens olan vakalarda etkili bulunmuştur. Adefovirin potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır. Son rehberlerde adefovir yer almamaktadır (61).

2.8.1.2.3. Telbivudin

Lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında daha güçlü antiviral etkiye sahiptir. Önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Artan ilaç direnci, miyopati ve periferik nöropati gibi yan etkileri göz önüne alındığında genellikle tercih edilmez. Son rehberlerde telbivudin yer almamaktadır (62).

2.8.1.2.4. Entekavir

İlaç 2005 yılında medikal olarak kullanılmaya başlamıştır. Entekavir, bir nükleozid analoğudur. Etki mekanizması reverstranskriptaz enzimini, DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe etmektir. Entekavir, HBV'nin yeni hücrelerde çoğalma ve enfekte etme miktarını azaltır. Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde yüksek direnç bariyeri nedeniyle ilk seçenekler arasındadır. Entekavirin majör yan etkileri azdır. İlacın dozu günde bir kez 0.5 mg'dır, aç karnına alınması önerilmektedir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve mide bulantısıdır. Karaciğer fonksiyonları ciddi derecede bozuk olgularda uygulanan entekavir tedavisi sırasında laktik asidoz ortaya çıkabilecek yan etkiler arasındadır. İlacın eliminasyonu büyük ölçüde böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir. Böbrek yetmezliği olan ve <50 ml/dk'nın altında klirensi bulunan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (63, 64).

2.8.1.2.5. Tenofovir

Tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid fumarat olmak üzere iki formu vardır. Reverstranskriptaz inhibitörü olan nükleotid analoğu bir ön ilaçtır. Naif hastalarda ve ayrıca diğer NA'yı daha önce kullanmış veya ilaç direnci gelişmiş hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovir disoproksil fumarat 2008 yılında hepatit B enfeksiyonu tedavisi için onay almıştır. Tenofovir disoproksil fumarat dozu günde bir kez 245 mg'dır. Kronik hepatit B ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tenofovirin daha yeni formülasyonu olan TAF 2016 yılında kullanım izni almıştır dozu günde bir kez 25 mg'dır. Hepatit B virüsü ve HIV tedavisinde de etkilidir (1). Tenofovir disoproksil fumarat kullanımına bağlı baş ağrısı, nazofarenjit, bel ağrısı ve bulantı gibi yan etkiler görülebilir ama bu yan etkiler nedeniyle ilacın kesilme gerekliliği %1'den azdır (65). İlacın önemli yan etkilerinden biri de HIV pozitif hastalarda daha çok görülen nefrotoksisite ve kemik mineral dansitesini azaltmasıdır. Tenofovir disoproksil fumarat ile karşılaştırmada, TAF'ın kemik ve böbrek üzerine daha az yan etkisi olduğu gösterilmiştir (66)

2.8.2. Tedavi Sonlanımı

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun tedavisinde başarı kriterleri: Kalıcı virolojik yanıt, biyokimyasal düzelme, histolojik düzelme, komplikasyonların önlenmesidir (65).

İdeal sonlanım: Mevcut ilaçlarla hastaların çok az bir kısmında ulaşılabilen HBsAg kaybı ve anti-HBs serokonversiyonudur (1).

Ulaşılabilir Sonlanım: HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve/veya anti-HBe serokonversiyonu ayrıca HBeAg pozitif veya negatif hastalarda ALT normalizasyonunun sağlanmasıdır (1).

Kabul Edilebilir Sonlanım: Kalıcı(sürekli) virolojik baskılanmanın elde edilmesidir (1).

Siroz olmayan HBeAg negatif hastalarda en az 5 senedir NA tedavisi alıyorsa ve en az 3 senedir HBV DNA negatif olarak saptanıyorsa, hasta yakından takip edilebilecekse hekim uygun görüyorsa veya hasta ilaçları kesmek istiyorsa ilaç kesilebilir ve hasta takibe alınır (48).

Siroz olmayan HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu üzerinden en az 1 yıl, tercihen 3 yıl geçtikten sonra hekim uygun görüyorsa veya hasta ilaç kesilmesini istiyorsa ilaç kesilebilir ve hasta takibe alınır (48).

Siroz olan hastalarda tedavi kesilmemelidir (48).

2.9. Korunma

Hepatit B virüsü enfeksiyonundan korunma; bulaş açısından yüksek riskli davranışlardan kaçınmayı, kan ve vücut sıvıları ile temasın önlenmesini ve gebelik sırasında kadınların HBV enfeksiyonu yönünden taranmasını içeren temas öncesi

uygulamalar ile hepatit B immünglobulin (HBIG) ile pasif immünizasyon ve hepatit B aşısı ile aktif immünizasyonu içeren temas sonrası uygulamaları kapsar (67).

Pasif immunizasyon: HBV ile temas sonrası kısa süre içinde, yüksek titrede anti-HBs antikor içeren HBIG uygulanması enfeksiyondan korunmada etkili olmaktadır. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde, HBsAg pozitif kan veya vücut sıvılarıyla perkütan 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 mililitre/kilogram olup intramüsküler uygulanır. Temastan sonra ilk yedi gün verilebilmekle birlikte; ideal yaklaşım, temas sonrası ilk 24 saat içinde uygulanmasıdır (68).

Aktif immunizasyon: Aşılama ile sağlanmaktadır. Hepatiti B aşısının standart uygulaması; 20 yaş ve üzerindekilere 20 mikrogram, 19 yaş ve altındakilere 10 mikrogram olacak şekilde 0-1-6. Aylarda uygulanmak üzere toplam 3 dozdur. Yüksek riskli veya hızlı bağışıklık ihtiyacı olan kişilere 0-1-2-12. Aylarda ve 0.gün-7.gün-28.gün-12.ayda uygulanan şemalar önerilmektedir. 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 olup hepatit B virüsüne karşı korunması olduğu kabul edilir (48, 69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (AÜSAUM) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine ve Polikliniği'ne başvuran kronik hepatit B tanısı olan hastalar incelendi. Çalışmanın tek merkezli, retrospektif olarak yapılması planlandı.

Hastanemize 2010-2024 yılları arasında kronik hepatit B tanısı alan 5310 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dâhil etme kriterlerini sağlayan 216 hasta tespit edilip çalışmaya alındı. Bu hastalardan 99'u entekavir, 37'si TAF, 80'i TDF tedavisi kullanmaktadır.

Bu süreçte ETV, TDF veya TAF tedavilerinden birini almakta olan hastaların değerlendirilmesinde; yaş, cinsiyet, NA tedavisi başlanma tarihi hasta dosyası ve hastane yazılımı ile taranarak kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi biyopsilerinin HAİ skoru ve İSHAK skoru hasta dosyası ve hastane yazılımı ile taranarak çalışmaya eklendi. Hastaların AST, ALT, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), AFP, trombosit, total bilirubin, albümin değerleri; tedavi öncesi ve her yıl olmak üzere hasta dosyası ve hastane yazılımı ile taranarak çalışmaya eklendi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için serolojik test (HBV DNA, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe) verileri; tedavi öncesi ve her yıl olmak üzere hasta dosyası ve hastane yazılımı ile taranarak çalışmaya eklendi. Hastaların tedavi öncesi ve her yıl olmak üzere APRI ve FIB-4 skorları hesaplanarak çalışmaya eklendi.

3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Kronik hepatit B hastası olmak
- Entekavir, TDF, TAF tedavilerinden yalnızca birini kullanmış; tedavi boyunca herhangi bir ilaç değişikliğine gidilmemiş olması
- 18 yaş ve üzeri olması

- 2010 yılı ve sonrası tedavi almaya başlamış olması
- En az bir yıldır, düzenli bir şekilde tedavi kullanıyor olması.

3.2. Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşın altında olması.
- Akut veya kronik böbrek hastalığına sahip olmak
- Entekavir, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid fumarat tedavilerini immünsüpresif tedavi alması sebebiyle profilaksi amacıyla kullanması
- Böbrek transplantasyon öyküsü olanlar
- Karaciğer transplantasyon öyküsü olanlar
- Edinsel İmmün Yetmezliği olan hastalar
- Hepatit C tanısı olan hastalar
- Hepatit D tanısı olan hastalar

3.3. Etik kurul kararı

Çalışmanın yapılabilmesi için Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.02.2024 tarihli, B.30.2.ATA.0.01.00/39 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.4. İstatistiksel yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 27 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı

istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), minimum (min) ve maksimum (max), çeyrekler arası açıklık (IQR) değerler olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile, varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Üç grupta değerlerin karşılaştırılmasında parametrik test ön koşulları sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), sağlanmadığında ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc test olarak Bonferroni, Kruskal Wallis analizi sonrasında ise Bonferroni-Dunn testinden yararlanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare ve Fisher exact testler kullanıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, hastanemize 2010-2024 yılları arasında başvurmuş, dâhil edilme kriterlerini karşılayan 216 hasta dâhil edildi.

Tablo 3. Epidemiyolojik veriler (*n*=216)

	İstatistikler
Yaş	48,70±12,45 48 (21-84)
Cinsiyet, *n* (%)	
Erkek	136 (63,0)
Kadın	80 (37,0)

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir. Sürekli değerler ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) değerler olarak verilmiştir.

Tablo 3'e göre katılımcıların %63,0'ü erkek, %37,0'si ise kadındır. Ortalama yaş 48,70±12,45 olup yaş aralığı 21 ila 84 arasında değişmektedir.

Tablo 4. Tanımlayıcı İstatistikler (*n*=216)

	İstatistikler
Gruplar, *n* (%)	
Entekavir	99 (45,8)
TAF	37 (17,1)
TDF	80 (37,0)
İSHAK Skoru	2,10±0,97 2 (0-5)
HAİ Skoru	6,78±2,20 6 (2-14)
Anti-HBs, *n* (%)	
Negatif	215 (99,5)
Pozitif	1 (0,5)

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir. Sürekli değerler ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) değerler olarak verilmiştir.

Tablo 4'e göre hastaların %45,8'i entekavir, %17,1'i TAF ve %37,0'ı TDF tedavisi almaktadır. Fibrozis düzeyini gösteren ortalama İSHAK skoru 2,10±0,97 olup değerler 0 ile 5 arasında değişmektedir. HAİ skoru ortalama 6,78±2,20 olarak belirlenmiş, değerler 2 ile 14 arasında değişmiştir. Anti-HBs bir hastada(%0,5) pozitifleşmiş olup hastaların 215'i (%99,5) negatiftir.

Tablo 5. HBsAg İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Entekavir *n* (%)	TAF *n* (%)	TDF *n* (%)	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi Pozitif	99 (100,0)	37 (100,0)	80 (100,0)	-	-
Takip 1.yıl Pozitif	99 (100,0)	37 (100,0)	79 (100,0)	-	-
Takip 2.yıl Pozitif	81 (100,0)	20 (100,0)	72 (100,0)	-	-
Takip 3.yıl Pozitif	66 (100,0)	8 (100,0)	66 (100,0)	-	-
Takip 4.yıl Pozitif	51 (100,0)	6 (100,0)	58 (100,0)	-	-
Takip 5.yıl Pozitif	45 (100,0)	4 (100,0)	46 (100,0)	-	-
Takip 6.yıl Pozitif	32 (100,0)	0 (0,0)	38 (100,0)	-	-
Takip 7.yıl Pozitif	21 (100,0)	0 (0,0)	28 (100,0)	-	-
Takip 8.yıl Pozitif	15 (100,0)	0 (0,0)	23 (100,0)	-	-
Takip 9.yıl Pozitif	11 (100,0)	0 (0,0)	20 (100,0)	-	-
Takip 10.yıl Pozitif	8 (100,0)	0 (0,0)	16 (100,0)	-	-
Takip 11.yıl Pozitif	3 (100,0)	0 (0,0)	13 (100,0)	-	-

Değerler n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

Tablo 5'e göre tedavi öncesinde ve sonraki izlem dönemlerinde, entekavir, TAF ve TDF gruplarında yer alan hastaların tamamında HBsAg pozitifliği (%100) gözlenmiştir. Ancak takip süresi ilerledikçe TAF grubundaki hasta sayısında belirgin bir azalma olmuş, altıncı yıldan itibaren bu grupta izlenen hasta yoktur. Bunun sebebi ise ilacın ülkemizde 2019 yılında ruhsat almasıdır. Buna karşın entekavir ve TDF gruplarında izlem süresince HBsAg pozitifliği %100 oranında devam etmektedir.

Tablo 6. HBeAg İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Entekavir *n* (%)	TAF *n* (%)	TDF *n* (%)	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi				6,586	**0,037**[&]
Negatif	83 (83,8)[ab]	36 (97,3)[b]	63 (78,8)[a]		
Pozitif	16 (16,2)[ab]	1 (2,7)[b]	17 (21,2)[a]		
Takip 1.yıl					
Negatif	89 (89,9)	36 (97,3)	64 (81,0)	5,971	0,060[&]
Pozitif	10 (10,1)	1 (2,7)	15 (19,0)		
Takip 2.yıl					
Negatif	74 (91,4)	20 (100,0)	57 (79,2)	6,399	0,058[&]
Pozitif	7 (8,6)	0 (0,0)	15 (20,8)		
Takip 3.yıl					
Negatif	61 (92,4)	8 (100,0)	53 (80,3)	5,579	0,061[&]
Pozitif	5 (7,6)	0 (0,0)	13 (19,7)		
Takip 4.yıl					
Negatif	46 (90,2)	6 (100,0)	49 (84,5)	1,706	0,426[&]
Pozitif	5 (9,8)	0 (0,0)	9 (15,5)		
Takip 5.yıl					
Negatif	41 (91,1)	4 (100,0)	40 (87,0)	0,541	0,832[η]
Pozitif	4 (8,9)	0 (0,0)	6 (13,0)		
Takip 6.yıl					
Negatif	29 (90,6)	0 (0,0)	32 (84,2)	0,652	0,419[η]
Pozitif	3 (9,4)	0 (0,0)	6 (15,8)		
Takip 7.yıl					
Negatif	19 (90,5)	0 (0,0)	23 (82,1)	0,681	0,683[η]
Pozitif	2 (9,5)	0 (0,0)	5 (17,9)		
Takip 8.yıl					
Negatif	13 (86,7)	0 (0,0)	20 (87,0)	0,001	0,999[η]
Pozitif	2 (13,3)	0 (0,0)	3 (13,0)		
Takip 9.yıl					
Negatif	9 (81,8)	0 (0,0)	17 (85,0)	0,053	0,818[η]
Pozitif	2 (18,2)	0 (0,0)	3 (15,0)		
Takip 10.yıl					
Negatif	8 (100,0)	0 (0,0)	14 (87,5)	1,091	0,296[η]
Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)		
Takip 11.yıl					
Negatif	3 (100,0)	0 (0,0)	11 (84,6)	0,527	0,468[η]
Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)		

Değerler n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir.[&]: Kikare analizi, [η]: Fisher exact testi; Harflendirme satır bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur.

Tablo 6'ya göre tedavi öncesinde HBeAg pozitiflik oranları gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Entekavir grubunda pozitiflik oranı %16,2, TAF grubunda

pozitiflik oranı %2,7, TDF grubunda ise %21,2'dir. TDF grubunda pozitiflik değeri TAF grubundan yüksektir, entekavir grubunda değerler iki grupla benzerdir. Takiplerde birinci yıldan 11.yıla kadar gruplar arasında HBeAg açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Anti-HBe İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir *n* (%)	TAF *n* (%)	TDF *n* (%)	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi				6,726	**0,035**[&]
Negatif	15 (15,2)[ab]	1 (2,7)[b]	17 (21,3)[a]		
Pozitif	84 (84,8)[ab]	36 (97,3)[b]	63 (78,8)[a]		
Takip 1.yıl					
Negatif	11 (11,1)	1 (2,7)	17 (21,5)	6,032	0,059[&]
Pozitif	88 (88,9)	36 (97,3)	62 (78,5)		
Takip 2.yıl					
Negatif	8 (9,9)	0 (0,0)	14 (19,4)	6,171	0,057[&]
Pozitif	73 (90,1)	20 (100,0)	58 (80,6)		
Takip 3.yıl					
Negatif	8 (12,1)	0 (0,0)	14 (21,2)	3,641	0,162[&]
Pozitif	58 (87,9)	8 (100,0)	52 (78,8)		
Takip 4.yıl					
Negatif	7 (13,7)	0 (0,0)	11 (19,0)	1,739	0,419[&]
Pozitif	44 (86,3)	6 (100,0)	47 (81,0)		
Takip 5.yıl					
Negatif	6 (13,3)	0 (0,0)	8 (17,4)	0,532	0,882[η]
Pozitif	39 (86,7)	4 (100,0)	38 (82,6)		
Takip 6.yıl					
Negatif	5 (15,6)	0 (0,0)	8 (21,1)	0,338	0,561[η]
Pozitif	27 (84,4)	0 (0,0)	30 (78,9)		
Takip 7.yıl					
Negatif	3 (14,3)	0 (0,0)	7 (25,0)	0,848	0,357[η]
Pozitif	18 (85,7)	0 (0,0)	21 (75,0)		
Takip 8.yıl					
Negatif	3 (20,0)	0 (0,0)	5 (21,7)	0,017	0,898[η]
Pozitif	12 (80,0)	0 (0,0)	18 (78,3)		
Takip 9.yıl					
Negatif	3 (27,3)	0 (0,0)	5 (25,0)	0,019	0,890[η]
Pozitif	8 (72,7)	0 (0,0)	15 (75,0)		
Takip 10.yıl				0,150	0,699[η]
Negatif	1 (12,5)	0 (0,0)	3 (18,8)		
Pozitif	7 (87,5)	0 (0,0)	13 (81,3)		

Tablo 7. (Devamı)

Takip 11.yıl				1,465	0,226[η]
Negatif	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (7,7)		
Pozitif	2 (66,7)	0 (0,0)	12 (92,3)		

Değerler n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir. [η]: Fisher exact testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 7'ye göre tedavi öncesi dönemde gruplar arasında anti-HBe pozitifliği açısından anlamlı bir fark vardır. Entekavir grubunda pozitiflik oranı %84,8, TAF grubunda %97,3, TDF grubunda ise %78,8'dir. TAF grubunda pozitiflik oranı TDF grubundan yüksektir, entekavir grubunda oran her iki grupla benzerdir. Takiplerde birinci yıldan 11.yıla kadar gruplar arasında anti-HBe açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8. HBV DNA İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 4,55 (2,92) [ab]	*n*=37 4,07 (0,9) [a]	*n*=80 4,95 (2,98) [b]	**6,389**	**0,041**[€]
Takip 1.yıl	*n*=99 0 (0) [a]	*n*==37 0 (0) [a]	*n*=78 0 (1,04) [b]	**19,839**	**0,001**[€]
Takip 2.yıl	*n*=81 0 (0)	*n*=20 0 (0)	*n*=72 0 (0)	5,492	0,064[€]
Takip 3.yıl	*n*=66 0 (0) [a]	*n*=8 0 (0) [a]	*n*=66 0 (0,64) [b]	**13,199**	**0,001**[€]
Takip 4.yıl	*n*=51 0 (0)	*n*=6 0 (0,08)	*n*=58 0 (0)	1,322	0,516[€]
Takip 5.yıl	*n*=45 0 (0)	*n*=4 0 (0)	*n*=46 0 (0)	1,688	0,430[€]
Takip 6.yıl	*n*=32 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 0 (0)	1,475	0,225[€]
Takip 7.yıl	*n*=21 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 0 (0)	0,750	0,386[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 0 (0)	1,340	0,247[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 0 (0)	1,137	0,286[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=16 0 (0)	0,001	0,999[€]

Tablo 8. (Devamı)

Takip 11.yıl	*n*=3 0 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 0 (0)	0,001	0,999[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 8'de HBV DNA değerlerinin logaritması alınarak istatistiksel testler yapılmıştır. Buna göre tedavi öncesinde HBV DNA bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. TDF grubundaki hastalarda HBV DNA seviyeleri, TAF grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Entekavir grubunda tedavi öncesinde HBV DNA değeri diğer iki grupla benzerdir. Birinci yıl takibinde HBV DNA bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. TDF grubunda HBV DNA değeri entekavir ve TAF gruplarından yüksektir. İkinci yıl takibinde gruplar arası HBV DNA değeri istatistiksel olarak benzerdir. Üçüncü yıl takibinde HBV DNA bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. TDF grubunda değer entekavir ve TAF gruplarından yüksektir. Takiplerde dördüncü yıldan 11.yıla kadar gruplar arasında HBV DNA bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 9. AST Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 27 (28)[a,b]	*n*=37 24 (13)[a]	*n*=80 33 (24,75)[b]	**8,168**	**0,017**[€]
Takip 1.yıl	*n*=99 23 (10)	*n*=37 22 (8)	*n*=79 24 (9)	3,715	0,156[€]
Takip 2.yıl	*n*=81 22 (9,5)[a]	*n*=20 20,5 (5,75)[a]	*n*=72 25 (9)[b]	**11,237**	**0,004**[€]
Takip 3.yıl	*n*=66 21 (9,25)[a]	*n*=8 20 (11,25)[a]	*n*=66 23,5 (8,25)[b]	**7,357**	**0,025**[€]
Takip 4.yıl	*n*=51 20 (6)[a]	*n*=6 24,5 (17)[b]	*n*=57 23 (4,5)[a]	**7,327**	**0,026**[€]
Takip 5.yıl	*n*=45 20 (8,5)[a]	*n*=4 17,5 (9)[a]	*n*=46 24 (9,25)[b]	**9,176**	**0,010**[€]
Takip 6.yıl	*n*=32 19 (6,75)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 22 (9)	3,829	0,050[€]

Tablo 9. (Devamı)

Takip 7.yıl	*n*=21 18 (9,5)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 23,5 (6,5)	3,251	0,071[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 19 (5)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 21 (11)	1,773	0,183[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 18 (8)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 21 (6)	**5,313**	**0,021**[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 17,5 (7,25)	*n*=0 0 (0)	*n*=16 21 (8,25)	2,099	0,147[€]
Takip 11.yıl	*n*=3 18 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 20 (5,5)	0,224	0,636[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 9'a göre tedavi öncesi dönemde gruplar arasında AST değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. AST değeri TDF grubunda TAF grubundan yüksektir, entekavir grubunda AST değeri TAF ve TDF gruplarıyla benzerdir. Birinci yıl takibinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. İkinci yıl takibinde AST değeri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır, TDF grubunda AST değeri diğer gruplara göre yüksektir. Üçüncü yıl takibinde AST değeri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır, TDF grubunda AST değeri diğer gruplara göre yüksektir. Dördüncü yıl takibinde AST değeri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır, TAF grubunda AST değeri diğer gruplara göre yüksektir. Beşinci yıl takibinde AST değeri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır, TDF grubunda AST değeri diğer gruplara göre yüksektir. Dokuzuncu yıl takibinde AST değeri gruplarda istatistiksel olarak farklıdır, TDF grubunda entekavir grubundan yüksektir. Altıncı, yedinci, sekizinci, 10. ve 11.yıl takiplerinde gruplar arasında AST bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 10. ALT Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 39 (57)[a,b]	*n*=37 27 (26,5)[a]	*n*=80 44 (61,75)[b]	**8,552**	**0,014**[€]
Takip 1.yıl	*n*=99 25 (22)	*n*=37 22 (13,5)	*n*=79 29 (21)	5,137	0,077[€]

Tablo 10. (Devamı)

Takip 2.yıl	*n*=81 22 (15)^{a}	*n*=20 19 (12)^{a}	*n*=72 27,5 (21)^{b}	**11,051**	**0,004**$^{€}$
Takip 3.yıl	*n*=66 21,5 (19)^{a,b}	*n*=8 18 (12)^{a}	*n*=66 24 (27)^{b}	**7,031**	**0,030**$^{€}$
Takip 4.yıl	*n*=51 22 (15)	*n*=6 29 (21,25)	*n*=57 22 (20)	1,992	0,369$^{€}$
Takip 5.yıl	*n*=45 22 (12,5)	*n*=4 14,5 (8,5)	*n*=46 24 (22)	5,632	0,060$^{€}$
Takip 6.yıl	*n*=32 20,5(16,5)	*n*=0 0(0)	*n*=38 22(15,25)	0,152	0,697$^{€}$
Takip 7.yıl	*n*=21 22 (17)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 23,5 (10,25)	0,041	0,840$^{€}$
Takip 8.yıl	*n*=15 23 (8)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 21 (14)	0,090	0,765$^{€}$
Takip 9.yıl	*n*=11 22 (10)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 21,5 (15,25)	0,096	0,756$^{€}$
Takip 10.yıl	*n*=8 22,5 (6,75)	*n*=0 0 (0)	*n*=16 22,5 (17,5)	0,004	0,951$^{€}$
Takip 11.yıl	*n*=3 25 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 19 (14)	0,005	0,946$^{€}$

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. $^{€}$ Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 10'a göre tedavi öncesinde gruplar arasında ALT değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TDF grubunda ALT değeri TAF grubundan yüksektir, entekavir grubunda ALT değeri diğer gruplarla benzerdir. Birinci yıl takibinde ALT değeri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. İkinci yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark vardır. TDF grubunda ALT değeri diğer gruplardan yüksektir. Üçüncü yıl takibinde ALT değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. TDF grubunda ALT değeri TAF grubundan yüksektir, entekavir grubunda ALT değeri TAF ve TDF gruplarıyla benzerdir. Dördüncü yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde gruplar arasında ALT değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 11. BUN Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=86 14,72 (6,25)	*n*=30 14,5 (4,77)	*n*=74 13,35 (4,79)	5,392	0,067[€]
Takip 1.yıl	*n*=71 14,02 (5,69) [a]	*n*=18 12,65 (6,65) [a, b]	*n*=58 12,42 (3,9) [b]	**9,130**	**0,010**[€]
Takip 2.yıl	*n*=56 15,43 (7,15) [a]	*n*=10 13,11 (5,65) [b]	*n*=53 13,11 (5,15) [b]	**10,753**	**0,005**[€]
Takip 3.yıl	*n*=47 14,02 (8,58)	*n*=5 11,3 (4,7)	*n*=43 12,1 (4,7)	3,406	0,182[€]
Takip 4.yıl	*n*=33 14,95 (5,84) [a]	*n*=2 8,59 (0) [b]	*n*=32 13,53 (4,72) [a]	**7,752**	**0,021**[€]
Takip 5.yıl	*n*=30 15,8 (9,79) [a]	*n*=3 9,9 (0) [b]	*n*=26 14,55 (5,76) [a]	**6,183**	**0,045**[€]
Takip 6.yıl	*n*=18 16,1 (7,17)	*n*=0 0 (0)	*n*=24 13,36 (8,45)	3,492	0,062[€]
Takip 7.yıl	*n*=14 16 (7,21)	*n*=0 0 (0)	*n*=17 12,3 (3,36)	3,121	0,077[€]
Takip 8.yıl	*n*=6 14,57 (7,28)	*n*=0 0 (0)	*n*=14 13,79 (6,18)	0,436	0,509[€]
Takip 9.yıl	*n*=6 15,39 (7,43)	*n*=0 0 (0)	*n*=10 12 (5,18)	3,012	0,083[€]
Takip 10.yıl	*n*=5 13,6 (11,5)	*n*=0 0 (0)	*n*=7 11,4 (4,8)	0,465	0,685[€]
Takip 11.yıl	*n*=1 20,41 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=3 14 (7,6)	1,800	0,180[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 11'e göre tedavi öncesi dönemde gruplar arasında BUN düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktur. Birinci yıl takibinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda BUN değeri TDF grubundan yüksektir, TAF grubunda BUN değeri entekavir ve TDF gruplarıyla benzerdir. İkinci yıl takibinde BUN değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda BUN değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir. Üçüncü yıl takibinde gruplar arasında BUN düzeyleri açısından anlamlı bir fark

yoktur. Dördüncü yıl takibinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır. TAF grubunda BUN değeri diğer gruplardan düşüktür. Beşinci yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark vardır. TAF grubunda BUN değeri diğer gruplardan düşüktür. Altıncı yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde gruplar arasında BUN değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Kreatinin Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Ö*n*cesi	*n*=99 0,8 (0,29)	*n*=37 0,75 (0,26)	*n*=80 0,74 (0,24)	3,697	0,157[€]
Takip 1.yıl	*n*=99 0,74 (0,27)	*n*=37 0,68 (0,19)	*n*=79 0,72 (0,3)	2,377	0,305[€]
Takip 2.yıl	*n*=81 0,82 (0,26)[a]	*n*=20 0,69 (0,26)[b]	*n*=72 0,71 (0,25)[b]	**9,546**	**0,008**[€]
Takip 3.yıl	*n*=66 0,8 (0,21)	*n*=8 0,66 (0,34)	*n*=66 0,77 (0,23)	2,796	0,247[€]
Takip 4.yıl	*n*=51 0,8 (0,25)[a]	*n*=6 0,67 (0,28)[b]	*n*=57 0,75 (0,27)[b]	**8,215**	**0,016**[€]
Takip 5.yıl	*n*=45 0,81 (0,28)[a]	*n*=4 0,64 (0,32)[b]	*n*=46 0,78 (0,2)[a, b]	**6,043**	**0,049**[€]
Takip 6.yıl	*n*=32 0,82 (0,2)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 0,79 (0,28)	1,115	0,291[€]
Takip 7.yıl	*n*=21 0,83 (0,28)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 0,8 (0,22)	0,829	0,363[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 0,89 (0,17)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 0,76 (0,21)	**5,654**	**0,017**[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 0,9 (0,19)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 0,77 (0,34)	3,698	0,054[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 0,88 (0,19)	*n*=0 0 (0)	*n*=16 0,87 (0,13)	0,136	0,712[€]
Takip 11.yıl	*n*=3 0,8 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 0,8 (0,21)	0,041	0,840[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 12'ye göre tedavi öncesinde ve birinci yıl takibinde kreatinin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. İkinci yıl takibinde gruplar arasında anlamlı bir fark vardır. Entekavir grubunda kreatinin düzeyi

diğer iki gruba göre daha yüksektir. Üçüncü yıl takibinde kreatinin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Dördüncü yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda kreatinin düzeyi diğer iki gruba göre daha yüksektir. Beşinci yıl takibinde kreatinin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Entekavir grubunda kreatinin düzeyi TAF grubundan yüksektir, TDF grubunda kreatinin düzeyleri entekavir ve TAF gruplarıyla benzerdir. Altıncı ve yedinci yıl takiplerinde kreatinin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Sekizinci yıl takibinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Entekavir grubunda kreatinin düzeyi TDF grubundan yüksektir. Dokuzuncu yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde kreatinin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 13. eGFR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 95,44 (35,95)	*n*=37 105,89 (29,23)	*n*=80 103,94 (26,36)	5,836	0,054€
Takip 1.yıl	*n*=98 99,09 (35,68) [a]	*n*=37 110,43 (27,23) [b]	*n*=79 102,19 (27,02) [a, b]	**6,387**	**0,041**€
Takip 2.yıl	*n*=81 91,67 (28,38) [a]	*n*=19 103,14 (40,16) [b]	*n*=72 103,83 (26,32) [b]	**10,338**	**0,006**€
Takip 3.yıl	*n*=66 102,32 (32,69)	*n*=8 103,78 (29,08)	*n*=66 102,28 (24,34)	1,282	0,527€
Takip 4.yıl	*n*=51 94,23 (29,54)	*n*=6 105,96 (40,57)	*n*=57 100,21 (20,88)	5,436	0,066€
Takip 5.yıl	*n*=45 98,28 (31,53)	*n*=4 122,21 (65,12)	*n*=46 95,2 (26,42)	2,895	0,235€
Takip 6.yıl	*n*=31 95,41 (25,45)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 98,94 (29,02)	0,596	0,440€
Takip 7.yıl	*n*=21 94,19 (36,22)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 96,04 (26,46)	0,080	0,777€
Takip 8.yıl	*n*=15 88,64 (23,92)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 99,33 (17,58)	2,458	0,117€

Tablo 13. (Devamı)

Takip 9.yıl	*n*=11 91,25 (13,37)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 99,23 (35,82)	1,857	0,173€
Takip 10.yıl	*n*=8 88,9 (14,3)	*n*=0 0 (0)	*n*=15 89,32 (21,55)	0,004	0,949€
Takip 11.yıl	*n*=3 104,54 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 91,1 (28,59)	1,018	0,313€

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. € Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 13'e göre tedavi öncesinde gruplar arasında eGFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Birinci yıl takibinde gruplar arasında eGFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TAF grubunda eGFR değeri entekavir grubundan yüksektir, TDF grubunda değer entekavir ve TAF gruplarıyla benzerdir. İkinci yıl takibinde gruplar arasında eGFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Entekavir grubunda eGFR değeri TAF ve TDF gruplarından düşüktür. Üçüncü yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde eGFR değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 14. AFP Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=97 2,8 (2,05) *a*	*n*=37 2,4 (1,44) *b*	*n*=80 2,1 (1,3) *b*	**8,359**	**0,015**€
Takip 1.yıl	*n*=98 2,57 (1,81)	*n*=37 2,4 (1,18)	*n*=79 2,1 (1,25)	4,853	0,088€
Takip 2.yıl	*n*=80 2,3 (1,48)	*n*=20 2,36 (1,6)	*n*=72 2,18 (1,18)	0,777	0,678€
Takip 3.yıl	*n*=65 2 (1,55)	*n*=8 2,3 (2,39)	*n*=66 2,25 (0,99)	0,049	0,976€
Takip 4.yıl	*n*=51 2,15 (2,28)	*n*=6 2,38 (1,61)	*n*=57 2,1 (1,31)	0,148	0,928€
Takip 5.yıl	*n*=45 2,22 (2,12)	*n*=4 1,32 (2,27)	*n*=46 2,05 (1,38)	3,051	0,217€
Takip 6.yıl	*n*=32 1,95 (1,82)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 2,52 (1,15)	2,225	0,136€

Tablo 14. (Devamı)

Takip 7.yıl	*n*=21 1,85 (0,58)	*n*=0 0 (0)	*n*=28 2,24 (1,49)	2,454	0,117[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 1,8 (0,56)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 2,54 (1,2)	3,771	0,052[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 1,99 (1,1)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 2,9 (1,94)	**5,070**	**0,024**[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 2,1 (1,73)	*n*=0 0 (0)	*n*=16 2,68 (1,35)	0,961	0,327[€]
Takip 11.yıl	*n*=3 1,7 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 2,1 (1,2)	1,162	0,281[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 14'e göre tedavi öncesi dönemde gruplar arasında AFP düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda AFP değeri TAF ve TDF gruplarından yüksektir. Birinci yıldan sekizinci yıla kadar olan takiplerde AFP değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Dokuzuncu yıl takibinde AFP düzeyi TDF grubunda entekavir grubundan yüksektir. Onuncu ve 11.yıl takiplerinde AFP değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 15. APRI SKOR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 0,39 (0,44) [a]	*n*=37 0,3 (0,18) [b]	*n*=80 0,47 (0,49) [a]	**10,108**	**0,006**[€]
Takip 1.yıl	*n*=98 0,30 (0,19)	*n*=36 0,30 (0,1)	*n*=79 0,33 (0,15)	3,633	0,163[€]
Takip 2.yıl	*n*=81 0,29 (0,2) [a, b]	*n*=20 0,28 (0,16) [a]	*n*=72 0,33 (0,12) [b]	**6,382**	**0,041**[€]
Takip 3.yıl	*n*=66 0,26 (0,16) [a]	*n*=8 0,25 (0,15) [a]	*n*=66 0,31 (0,16) [b]	**8,353**	**0,015**[€]
Takip 4.yıl	*n*=51 0,27 (0,16)	*n*=6 0,29 (0,22)	*n*=57 0,29 (0,13)	3,107	0,212[€]
Takip 5.yıl	*n*=45 0,26 (0,11) [a]	*n*=4 0,21 (0,09) [a]	*n*=44 0,32 (0,16) [b]	**10,160**	**0,006**[€]

Tablo 15. (Devamı)

Takip 6.yıl	*n*=32 0,25 (0,11)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 0,31 (0,12)	**5,054**	**0,025**[€]
Takip 7.yıl	*n*=21 0,25 (0,14)	*n*=0 0 (0)	*n*=27 0,3 (0,12)	**4,773**	**0,029**[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 0,19 (0,09)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 0,30 (0,19)	**5,513**	**0,019**[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 0,20 (0,09)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 0,27 (0,11)	**6,271**	**0,012**[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 0,20 (0,16)	*n*=0 0 (0)	*n*=15 0,28 (0,07)	3,769	0,052[€]
Takip 11.yıl	*n*=3 0,16 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 0,23 (0,15)	**4,971**	**0,026**[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 15'e göre tedavi öncesinde gruplar arasında APRI skorları açısından anlamlı fark vardır. Entekavir ve TDF grubunda APRI skorları TAF grubundan yüksektir. Birinci yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur. İkinci yıl takibinde gruplar arasında APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TDF grubunda APRI skoru TAF grubundan yüksektir, entekavir grubunda APRI skoru TDF ve TAF gruplarıyla benzerdir. Üçüncü yıl takibinde gruplar arasında APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TDF grubunda APRI skoru diğer gruplardan yüksektir. Dördüncü yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Beşinci yıl takibinde gruplar arasında APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. TDF grubundaki değerler entekavir ve TAF gruplarından yüksektir. Altıncı yıldan dokuzuncu yıla kadar olan takiplerde gruplar arasında APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TDF grubunda APRI skorları entekavir grubundan daha yüksektir. Onuncu yıl takibinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur. On birinci yıl takibinde gruplar arasında APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. TDF grubunda APRI skorları entekavir grubundan daha yüksektir.

Tablo 16. FIB-4 SKOR Değeri İçin Gruplar Arası Karşılaştırmalar

	Gruplar			**Test İstatistikleri**	
	Entekavir	TAF	TDF	Test değeri	*p* değeri
Tedavi Öncesi	*n*=99 1,03 (0,74) [a]	*n*=37 0,79 (0,61) [b]	*n*=80 0,9 (0,8) [a, b]	**6,350**	**0,042**[€]
Takip 1.yıl	*n*=98 0,99 (0,64)	*n*=36 0,81 (0,62)	*n*=79 0,78 (0,46)	5,955	0,051[€]
Takip 2.yıl	*n*=81 1,03 (0,69) [a]	*n*=20 0,75 (0,6) [b]	*n*=72 0,8 (0,58) [b]	**8,192**	**0,017**[€]
Takip 3.yıl	*n*=66 0,96 (0,62)	*n*=8 0,74 (0,57)	*n*=66 0,81 (0,5)	2,179	0,336[€]
Takip 4.yıl	*n*=51 0,9 (0,48)	*n*=6 0,59 (0,63)	*n*=57 0,87 (0,47)	2,387	0,303[€]
Takip 5.yıl	*n*=45 0,92 (0,56)	*n*=4 0,66 (0,43)	*n*=44 0,82 (0,5)	2,590	0,274[€]
Takip 6.yıl	*n*=32 0,87 (0,56)	*n*=0 0 (0)	*n*=38 0,85 (0,55)	0,005	0,944[€]
Takip 7.yıl	*n*=21 0,85 (0,75)	*n*=0 0 (0)	*n*=27 0,81 (0,54)	0,052	0,819[€]
Takip 8.yıl	*n*=15 0,64 (0,57)	*n*=0 0 (0)	*n*=23 0,88 (0,84)	0,750	0,386[€]
Takip 9.yıl	*n*=11 0,73 (0,48)	*n*=0 0 (0)	*n*=20 0,77 (0,55)	0,311	0,577[€]
Takip 10.yıl	*n*=8 0,67 (0,45)	*n*=0 0 (0)	*n*=15 0,92 (0,7)	2,608	0,106[€]
Takip 11.yıl	*n*=3 0,6 (0)	*n*=0 0 (0)	*n*=13 0,88 (0,85)	1,312	0,252[€]

Sayısal değişkenler medyan (IQR) olarak verilmiştir. [€] Kruskal-Wallis testi; A ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 16'ya göre tedavi öncesinde gruplar arasında FIB-4 skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda TAF grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir, TDF grubunda değer entekavir ve TAF gruplarıyla benzerdir. Birinci yıl takibinde FIB-4 skor açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. İkinci yıl takibinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Entekavir grubunda FIB-4 skoru TAF ve TDF gruplarından yüksektir. Üçüncü yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde FIB-4 skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tedavi öncesinde ve birinci yıldan 11.yıla kadar olan takiplerde albümin, total bilirubin ve trombosit değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonu dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmıştır. DSÖ'ye göre Dünya'da 2022 yılı itibarı ile 254 milyon insan KHB enfeksiyonu ile yaşamaktadır. 1,5 milyon/yıl yeni enfeksiyon olduğu tahmin edilmektedir. KHB enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları karaciğerde fibrozis sonucu gelişen siroz ve HSK'dir. DSÖ verilerine göre 2022 yılında hepatit B enfeksiyonu, çoğunlukla siroz ve HSK olmak üzere tahmini 1,1 milyon ölüme neden olmuştur (3).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisindeki ana amaç, hastalığın ilerlemesini ve HSK gelişimini önleyerek sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Antiviral tedavinin ek amaçları, anneden çocuğa vertikal geçişi, hepatit B reaktivasyonunu ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların görülmesini önlemek ve tedavi etmektir. Bu amaca HBV replikasyonunun sürekli bir şekilde baskılanması ile ulaşılabilir. Tedavi ile nonsirotik hastalarda histolojik aktivitede azalma sağlanarak, siroz ve HSK gelişiminin önüne geçilebilir. Bununla birlikte enfekte hepatositlerin çekirdeğinde bulunan cccDNA nedeniyle, HBV'nin tamamıyla eradikasyonu mümkün değildir. Fibrozis ve sirozun gerilemesi, tedavinin ileri amaçlarından biridir(1).

Bu çalışmada, kronik hepatit B tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç potent NA olan ETV, TDF ve TAF grupları uzun süreli izlemde karşılaştırılmıştır. HBsAg kaybı, HBeAg kaybı/anti-HBe serokonversiyonu, HBV DNA baskılanması, biyokimyasal parametreler (ALT, AST, AFP), renal fonksiyon göstergeleri (BUN, kreatinin, eGFR), fibrozis belirteçleri (APRI, FIB-4), karaciğer fonksiyon testleri (total bilirubin, albümin) ve trombosit seviyeleri değerlendirilmiştir. Bulgularımız, NA tedavisi altındaki kronik hepatit B hastalarının uzun dönem sonuçlarını gerçek yaşam koşullarında ortaya koyması açısından önemlidir.

Bu çalışmanın önemli sonuçlarını özetleyecek olursak; takipteki hiçbir hastada HBsAg kaybı izlenmemiştir**.** Bu veri, bize fonksiyonel kürün zor elde edildiğini göstermiştir. Başlangıçta gruplar arasında HBeAg pozitifliği bakımından farklılık olsa da izlemde bu farkın kaybolması, ilaçların uzun sürede benzer etkinliğe sahip

olduğunu göstermektedir. HBV DNA baskılanması açısından erken dönemde TDF kolunda daha yüksek rezidüel viremi dikkat çekmiş, ancak 2. yıldan itibaren fark kalmamıştır. ALT ve AST değerleri tedavi altında zamanla normalleşmiş, AFP düzeyleri normal aralıkta seyretmiş, albümin ve bilirubin değerleri korunmuş, trombosit sayıları açısından ilaçlar arasında fark gözlenmemiştir. APRI ve FIB-4 skorları zamanla azalma eğilimi göstermiştir. Renal fonksiyon testlerinde uzun dönemde ilaçlar arasında belirgin fark gözlenmemiştir.

Bu sonuçlar, üç farklı NA'nın uzun vadede benzer virolojik ve biyokimyasal etkinlik sağladığını ortaya koymaktadır.

Elde edilen bulgular, kronik hepatit B tedavisinde güncel yaklaşımların güçlü ve sınırlı yönlerini göstermesi bakımından klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Öncelikle, HBsAg kaybının sağlanamaması, fonksiyonel kürün NA tedavileri ile nadiren gerçekleştiğini ve klinisyenlerin hastaları tedaviye başlarken gerçekçi beklentiler konusunda bilgilendirmesi gerektiğini göstermektedir. HBV DNA'nın baskılanması ve ALT/AST'nin normalleşmesi, tedavinin hastalığın doğal seyrini yavaşlatmada etkin olduğunu, siroz ve HSK riskini azalttığını göstermektedir.

AFP düzeylerinin normal aralıkta kalması, uzun vadede HSK riskinde azalma ile uyumludur. APRI ve FIB-4 skorlarındaki düşüş, noninvaziv fibrozis belirteçlerinin tedavi yanıtını izleme ve biyopsi ihtiyacını azaltma potansiyelini desteklemektedir. Albümin ve bilirubinin değerlerinin normal aralıkta olması, karaciğerin sentetik ve ekskretuvar fonksiyonlarının uzun dönemde korunduğunu göstermektedir. Trombosit sayılarının normal aralıkta olması ve azalmaması portal hipertansiyonun ilerlemediğine işaret etmektedir.

Özellikle renal parametreler açısından elde edilen sonuçlar, klinik pratiğe doğrudan yansıyabilecek niteliktedir. TAF grubunda erken dönemde gözlenen eGFR üstünlüğü, renal riski yüksek olgularda ilaç seçiminin mutlaka bireyselleştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kılavuzların da vurguladığı üzere, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon ve eşlik eden komorbiditeler varlığında ilaç tercihinin; hastanın böbrek

ve kemik sağlığı, eş zamanlı ilaç kullanımı, izlem öncelikleri ve olası yan etki profilleri birlikte değerlendirilerek yapılması en uygun yaklaşımdır.

Çalışmamızda 2010–2024 arasında izlenen 216 kronik hepatit B hastasının %45,8'i ETV, %37,0'ı TDF ve %17,1'i TAF kullanmıştır; ortalama yaş 48,7±12,5 olup erkek oranı %63'tür. Bu dağılım ve demografi, Mak ve arkadaşlarının 6.189 tedavi naif kronik hepatit B hastasını kapsayan kohort çalışmasında bildirilen yaş ve cinsiyet profiliyle benzerlik göstermektedir (70).

Gish ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada NA tedavisi altında HBsAg kaybı oranlarının yıllık %0,5–2 civarında olduğu, uzun dönem (>10 yıl) tedavilerde bile toplam kaybın %5–10'u geçmediği bildirilmektedir (71). Özellikle Peg-IFN içeren kombine protokollerde veya tedavi kesimi stratejilerinde HBsAg kaybı oranları belirgin artmaktadır (72). Bizim çalışmamızda kayıp olmaması bu literatür ile benzerlik göstermektedir; ancak dikkat çekici fark, uzun süreli (>10 yıl) izlemimize rağmen hiçbir kayıp görülmemesidir. Bu durum, genotip D'nin ülkemizde baskın olması ve bu genotipte HBsAg kaybının A veya B genotipine kıyasla daha düşük oranlarda gerçekleşmesiyle ilişkili olabilir (73). Nitekim genotip D'de Peg-IFN tedavisine yanıt oranları belirgin ölçüde düşüktür; bu nedenle bu alt grupta Peg-IFN kullanımı genel olarak önerilmemekte, tedavi seçiminin nükleoz(t)id analoglarına yöneltilmesi uygun görülmektedir (48). Hastalarımızın başlangıç HBsAg düzeyleri kantitatif olarak ölçülemediğinden, HBsAg titresindeki değişim değerlendirilememiştir.

Chan ve arkadaşlarının yürüttüğü faz 3 randomize kontrollü çalışmalarda TAF, TDF'ye karşı virolojik olarak noninferior bulunmuş; HBeAg kaybı ve serokonversiyon oranları iki ilaç arasında benzer saptanırken güvenlik profili (özellikle kemik ve renal açıdan) TAF lehine rapor edilmiştir (74). 2023 yılında BMC Gastroenterology dergisinde yayımlanan geniş kapsamlı bir meta-analiz, HBeAg kaybı ve serokonversiyon açısından ETV ile TDF arasında anlamlı fark olmadığını ve uzun dönemde etkinliklerinin benzer düzeyde olduğunu ortaya koymuştur (75). Güncel kılavuzlar da yüksek bariyerli nükleoz(t)id analogları ile uzun süreli tedavide HBeAg serokonversiyonunu hedeflemek gerektiğini, ancak ilaçlar arasında belirgin

bir fark bulunmadığını, seçimde esas kriterin güvenlik profili ve hasta özellikleri olduğunu vurgulamaktadır (1, 65). Bizim çalışmamızda da erken dönemdeki başlangıç farklılıklarına rağmen izlem boyunca HBeAg serokonversiyonu açısından fark yoktur, potent NA'lar için etkinlik açısından bir sınıf etkisi olduğunu desteklemektedir.

Chen ve arkadaşlarının anti-HBe serokonversiyonu açısından yaptığı çalışmada ETV ve TDF kollarında uzun dönem sonuçların benzer olması, bizim çalışmamızla uyumludur (76). TAF için bildirilen sonuçlar da TDF'ye noninferior bulunmuştur (74). Çalışmamızdaki bulgular bu genel literatür eğilimini desteklemekte, ilaçlar arasında fark olmadığını göstermektedir.

Buti ve arkadaşlarının yürüttüğü Faz 3 randomize kontrollü çalışmada HBeAg-negatif hastalarda, Chan ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBeAg-pozitif hastalarda, TAF'ın TDF'ye karşı noninferior virolojik etkinlik gösterdiği; her iki çalışmada da güvenlik profili açısından TAF'ın özellikle renal ve kemik yan etkiler yönünden daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (66, 74). Güncel meta-analiz ve gerçek yaşam verileri, ETV ile TDF/TAF arasında 48. hafta ve sonrası HBV DNA negatifleşmesinde eşdeğerlik veya çok küçük farklar bildirmektedir (77, 78). Bizim çalışmamızda 1. ve 3. yılda TDF aleyhine görülen farklar, başlangıçtaki daha yüksek replikatif aktivite yani HBeAg pozitifliği ile uyumlu gözükmektedir; nitekim 2. yıldan sonra farkın kaybolması, uzun dönemde sınıf etkisi lehinedir.

Çalışmamızda ALT normalleşmesi oranları genel olarak benzer ya da TAF lehine raporlanmıştır. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre gerçek yaşam verilerinde 48. haftada TAF grubunda ALT normalleşmesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (79). Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde erken dönemde ETV'nin ALT normalizasyonu açısından avantaja sahip olabileceği, buna karşılık TDF'nin virolojik baskıda kimi alt gruplarda daha güçlü görünebildiği öne sürülmüştür; bu farkların çoğu tedavi başlangıcındaki hastalık şiddeti ve çalışmaya alınan hasta grubunun özelliklerinin dağılımı ile açıklanmaktadır (75). Bizim veriler, erken dönemde TDF kolunda daha yüksek ALT ve uzun dönemde yakınsama ile literatür ile uyumludur.

Faz 3 randomize çalışmalar ve gerçek yaşam kohortlarında AST düzeylerinin normalleşmesinin genellikle ilaçlar arasında benzer olduğu gösterilmiştir (74, 76, 79). ALT için bazı serilerde TAF lehine avantaj bildirilmiş olsa da, bu fark AST'de daha zayıf bulunmuştur. Shahzil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tedavi değişikliği yapılan çalışmalarda, ALT normalizasyonundaki iyileşme daha belirgin olurken, AST düzeylerindeki düzelmenin daha yavaş gerçekleştiği raporlanmıştır (80). Bizim çalışmamızda, tedavinin erken döneminde gruplar arasında sınırlı düzeyde farklılıklar izlenmiş, ancak uzun süreli takipte bu farklılıkların kaybolarak sonuçların birbirine benzer hale geldiği görülmüştür. Bu durum literatür ile uyumludur.

Ma ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli ve yakın tarihli çalışmalar, NA tedavisinin AFP düzeylerini düşürdüğünü ve inflamasyon baskılandıkça AFP'nin stabilize olduğunu göstermektedir; bizim çalışmamızda da yılların çoğunda fark olmaması bu eğilimle örtüşür (81). EASL 2025 HBV kılavuzu ve güncel HSK rehberleri, karaciğer ultrasonografisi ile birlikte AFP kullanımını destekler (82). AFP'nin eşik değerine göre duyarlılık–özgüllük dengesi değişir; Ma ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizlerde AFP'yi karaciğer ultrasonografisi ile birlikte değerlendirmek, HSK yakalamasında daha yüksek duyarlılık sağlar (81). Jeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV alevlenmelerinde ALT ile paralel AFP yükselişi görülebilir; bu durum tümörsüz biyokimyasal aktiviteye bağlıdır ve yanlış pozitifliğe yol açabilir (83). Bizim çalışmamızda izole yıllık farklılıkların (örneğin 9. yılda TDF>ETV) enzim dalgalanmaları veya başlangıçtaki hasta profili farkının sonuçlara yansıması olduğu düşünülüyor.

Çalışmalarda NA'nın renal güvenliği esas olarak kreatinin/eGFR ve proteinüri üzerinden değerlendirilmekte, BUN ise hidrasyon durumu, protein alımı/katabolizma ve olası gastrointestinal kanama gibi böbrek dışı etkenlerden kolay etkilenmesi nedeniyle daha nonspesifik kabul edilmektedir. Bu yüzden böbrek güvenliği sonuçlarında tek başına belirleyici değildir (84). Bizim çalışmamızda erken yıllarda ETV kolunda BUN'un daha yüksek, dördüncü ve beşinci yıllarda ise TAF kolunda daha düşük saptanması, TAF lehine böbrek güvenliği sinyaliyle genel olarak uyumlu görünmekle birlikte, literatürde bu üstünlüğün daha çok kreatinin/eGFR üzerinden gösterildiği akılda tutulmalıdır (66, 74). Ayrıca, Agarwal ve arkadaşlarının

çalışmasında uzun dönem izlemde farkların kaybolduğu gösterilmiş; bu bulgu, gerçek yaşam verilerinde ilaçlar arasındaki renal farklılıkların çoğu zaman küçük ve klinik açıdan sınırlı kaldığı gözlemiyle uyumludur. (85). Bununla birlikte, klinik pratikte ilaç değişimi yapılan hastaların çalışmamıza dâhil edilmemesi, özellikle kötüleşen olguların veri setinden sistematik dışlanmasına yol açarak seçim yanlılığı ve bilgilendirici sensörleme riski doğurabilir. Bu durum, BUN gibi dalgalı bir parametrede ilaçlar arasındaki farkı olduğundan daha az gösterebilir ve erken dönemde gözlenen ayrışmaların zamanla kaybolduğu izlenimini güçlendirebilir. Bu nedenlerle BUN'a ilişkin bulguların kreatinin/eGFR ve mümkünse ek renal belirteçlerle birlikte, yöntemsel sınırlılıklar dikkate alınarak yorumlanması uygun olacaktır.

Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAF, TDF'ye karşı virolojik olarak noninferior bulunmuş; renal ve kemik güvenliği açısından ise 48–96. haftalarda serum kreatinindeki artış ve eGFR düşüşünün daha az olmasıyla daha elverişli bir profil sergilemiştir (74). Lee ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde TDF'nin 6–24 ayda ETV'ye kıyasla daha belirgin kreatinin artışı/eGFR düşüşü ile ilişkili olabildiği bildirilmekle birlikte, bu farkların çoğu seride küçük ve klinik etkisi sınırlıdır (86). Ayrıca Nam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada switch verilerinde TDF'den TAF'a geçişi takiben kreatinin/eGFR'de iyileşme veya en azından stabilizasyon tekrarlayan biçimde rapor edilmiştir (87). Bizim bulgularımızda ikinci, dördüncü, beşinci ve sekizinci yıllarda ETV kolunda kreatininin daha yüksek bulunduğu dönemler, literatürde beklenen TDF'nin ETV'ye göre daha olumsuz olabileceği eğilimiyle birebir örtüşmemektedir. Bununla birlikte, farkların çoğunlukla küçük ve geçici olması ve uzun dönemde yakınsama göstermesi, Lee ve arkadaşlarının meta-analizi ile uyumludur (86). Erken dönemde gözlenen ayrışmaların ise bazal profil farklılıkları ve örneklem akışıyla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca klinik pratikte tedavisi değiştirilen hastaların analize dâhil edilmemesi, başlangıç ilacının böbrek etkisini olduğundan iyi gösterebilecek seçilim yanlılığı ve bilgilendirici sensörleme riski taşır; bu durum kreatinin farkının zamanla kaybolduğu izlenimini güçlendirebilir. Kreatininin proksimal tübüler etkileri her zaman erken yansıtmayabileceği dikkate alınarak, izlemde proteinüri ve tübüler belirteçlerle desteklenmiş değerlendirme tercih edilmelidir (65).

Buti ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, TAF'ın renal güvenlik açısından TDF'ye göre daha elverişli bir profil sunduğunu göstermiştir (66). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TDF'nin 6–24 ayda ETV'ye kıyasla daha belirgin kreatinin artışı/eGFR düşüşü ile ilişkili olabildiği bildirilmekle birlikte, bu farkların çoğu seride küçük ve klinik etkisi sınırlıdır (86). Nam ve arkadaşlarının switch verilerinde ise TDF'den TAF'a geçişi takiben kreatinin/eGFR'de iyileşme veya en azından stabilizasyon tekrarlayan biçimde rapor edilmiştir Güncel kılavuzlar (EASL 2025), ilaç seçiminin hasta profiline göre bireyselleştirilmesini ve TAF'ın böbrek/kemik güvenlik avantajının dikkate alınmasını önermektedir (82). Bizim çalışmamızda birinci ve ikinci yıllarda TAF lehine eGFR üstünlüğü literatürle doğrudan uyumlu bulunurken, üçüncü yıldan 11. yıla kadar fark olmaması ilaçlar arasında uzun dönem yakınsama gözlemleriyle uyumludur. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre bazal böbrek fonksiyonu normal olan tedavi deneyimli kişilerde ilaçlar arasında belirgin eGFR farkı saptanmamasına ilişkin gerçek yaşam verileri de uzun dönem bulgumuzu desteklemektedir (88). Bununla birlikte, başlangıçta TAF kolunda daha yüksek eGFR değerlerinin bulunması ve izlem boyunca örneklem büyüklüklerindeki değişim (özellikle TAF kolunda küçülme) erken dönemdeki farkı abartabileceği gibi, uzun dönemdeki ayrışmayı da maskeleyebilir. Ayrıca, klinik pratikte ilaç değişimi yapılan hastaların çalışmamıza dâhil edilmemesi, seçilim yanlılığı ve bilgilendirici sensörleme riskine sebep olabilir.

Moosavy ve arkadaşlarının çalışmaları ile birlikte Li ve arkadaşlarının bulguları, uzun dönem NA tedavisi altında APRI skorunda anlamlı düşüş olduğunu ortaya koymuştur; bu durum, noninvaziv indekslerin histolojik iyileşmeyi düzeltebileceği bilgisiyle uyumludur (89, 90). APRI skorunda gözlenen iyileşmenin düzeyi ilaçlar arasında büyük ölçüde benzer raporlanmış, erken dönemde ortaya çıkan farklılıkların ise başlangıçtaki hastalık şiddeti ve hasta grubunun özelliklerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (89). Çalışmamızda TDF grubunda bazı yıllarda APRI değerlerinin diğer ilaçlara kıyasla daha yüksek seyretmesi, bu koldaki başlangıç dengesizlikleri (TDF grubundaki daha yüksek HBV DNA düzeyi, HBeAg pozitifliği ve AST yüksekliği) ile uyumlu görünmektedir.

Uzun dönem nükleoz(t)id analoğu tedavisi altında FIB-4 değerlerinde anlamlı düşüş veya stabil düşük düzeyler bildiren çok sayıda kohort ve meta-analiz mevcuttur. Inoue ve arkadaşlarının yanı sıra Xiao ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterildiği üzere, FIB-4 değerindeki bu azalmanın düzeyi çoğunlukla ALT normalizasyonu ve viral baskılanma ile paralellik göstermektedir (91, 92). Inoue ve arkadaşlarının çalışmasında ki uzun dönem verilerde ilaçlar arasında FIB-4 değişiminde bariz ve kalıcı bir üstünlük gösterilememiştir; kısa dönem farklar genellikle bazal dengesizlikler ile açıklanmıştır (91). Bizim çalışmamızda ETV kolunun 2. yılda daha yüksek FIB-4 göstermesi, başlangıçta daha ileri fibroz/yaş etkisini yansıtıyor olabilir; 3. yıldan sonra yakınsama literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ETV, TDF ve TAF alan gruplar arasında total bilirubin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; ayrıca tüm tedavi kollarında uzun dönem izlem boyunca total bilirubin değerlerinin referans aralıkta seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulgu, Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki total bilirubinin tedavi altında stabil seyrettiğini bildiren sonuçlarıyla uyumludur (93).

Çalışmamızda ETV, TDF ve TAF kolları arasında tedavi öncesinden uzun dönem izleme kadar albümin düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış, değerlerin genel olarak stabil kaldığı görülmüştür. Bu bulgumuz, Li ve arkadaşlarının HBV-ilişkili akut-kronik karaciğer yetmezliği olgularını da kapsayan geniş kohortunda bildirdikleri verilerle uyumludur. Söz konusu çalışmada, NA tedavisi altında sirotik ve ileri evre olgular dâhil olmak üzere albümin düzeylerinde bozulma izlenmemiş, tedavi süresince karaciğerin sentetik kapasitesinin korunduğu gösterilmiştir (94). Dolayısıyla, bulgularımız uzun süreli NA tedavisinin yalnızca virolojik baskılanmayı sağlamakla kalmayıp aynı zamanda karaciğerin sentez fonksiyonlarının korunmasına da katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısının fibroz derecesiyle ters orantılı olduğu, ileri fibroz ve siroz olgularında belirgin şekilde düşük bulunduğu gösterilmiştir (95). Jachs ve arkadaşlarının çalışması, potent NA tedavisi altında nekroinflamatuvar aktivitenin baskılanmasıyla birlikte trombosit sayısındaki artışın ya da normal seyirde devam etmesinin, portal hipertansiyonun gerilemesiyle paralel

seyredebileceğini göstermiştir (96). Çalışmamızda da ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İzlem boyunca trombosit sayılarının referans aralıkta seyretmesi, virolojik baskılanma altında portal hipertansiyonun ilerlemediğini düşündürmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

Uzun dönem izlem: Hastaların 11 yıla varan sürelerle takip edilmesi, NA tedavilerinin uzun vadeli etkinlik ve güvenlik profilini gerçek yaşam verileriyle ortaya koymuştur.

Çok kollu karşılaştırma: ETV, TDF ve TAF gruplarının birlikte değerlendirilmesi, aynı merkezde ve benzer koşullarda üç ilacın etkinlik ve güvenliğinin kıyaslanabilmesine olanak tanımıştır.

Kapsamlı parametre analizi: Virolojik (HBsAg, HBeAg, HBV DNA), biyokimyasal (ALT, AST, AFP), renal (BUN, kreatinin, eGFR) ve fibrozis belirteçleri (APRI, FIB-4) dâhil olmak üzere çok yönlü değerlendirme yapılmıştır.

Gerçek yaşam verileri: Randomize kontrollü çalışmalardan farklı olarak günlük pratiğe daha yakın koşullarda elde edilen sonuçlar, klinisyenler için pratik değer taşımaktadır.

Uzun dönem güvenlik değerlendirmesi: Özellikle renal parametrelerin yıllar içinde düzenli olarak izlenmiş olması, ilaçlar arasındaki güvenlik farklarını göstermede önemli bir avantaj sağlamıştır.

Çalışmamızın sınırlı yönleri:

Retrospektif tasarım: Prospektif olmaması nedeniyle bazı klinik ve laboratuvar verilerde eksiklikler veya heterojenlikler bulunabilmiştir.

Örneklem sayısı ve dağılımı: TAF grubunda hasta sayısının görece düşük olmasının başlıca nedeni ilacın 2019 yılında ruhsat almış olmasıdır bu da çalışmanın istatistiksel gücünü sınırlamıştır

Bazal farklılıklar: Tedavi grupları arasında başlangıçta HBV DNA düzeyleri, HBeAg pozitiflik oranı ve ALT gibi parametrelerde farklılıklar olması, erken dönem sonuçların yorumunu zorlaştırmıştır.

Noninvaziv testlerle sınırlı değerlendirme: APRI ve FIB-4 kullanılmış, ancak elastografi veya karaciğer biyopsisi ile histolojik doğrulama yapılmamıştır.

Fonksiyonel kür değerlendirmesi: Kantitatif HBsAg ölçümü yapılmamış olması, HBsAg titre kaybının daha ayrıntılı analizini sınırlamıştır.

Seçilim yanlılığına ve bilgilendirici sensörleme: Çalışmamızda klinik uygulamada ilaç değişimi yapılan hastalar çalışmamıza dâhil edilmemiştir. Bu durum, özellikle kreatinin, eGFR ve BUN gibi böbrek güvenliği göstergelerinde kötüleşme yaşayan olguların veriden sistematik olarak dışarıda kalmasına yol açabileceğinden, sonuçlarda seçilim yanlılığına ve bilgilendirici sensörlemeye neden olabilir. Başka bir ifadeyle, başlangıç tedavisini kesmeden izlemde kalan grup görece daha iyi durumda olan hastalardan oluşabilir (sağ kalan etkisi) ve bu da ilaçlar arasındaki farkların zamanla azaldığı izlenimini olduğundan güçlü gösterebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kronik hepatit B tedavisinde kullanılan entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid grupları uzun dönemli olarak karşılaştırılmış ve elde edilen veriler, bu ilaçların virolojik baskılama, biyokimyasal yanıt, noninvaziv karaciğer fibrozis göstergeleri ve karaciğerin sentez ve ekstratuvar fonksiyonları açısından benzer etkinlik sağladığını göstermiştir.

HBsAg kaybının izlenmemesi, fonksiyonel kürün nükleoz(t)id analogları ile halen ulaşılması güç bir hedef olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Bununla birlikte HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA baskılanması, ALT/AST normalizasyonu, AFP stabilizasyonu, APRI ve FIB-4'teki iyileşme ve karaciğer fonksiyon testlerinin korunması, bu tedavilerin uzun vadeli etkinliğini teyit etmektedir.

Böbrek fonksiyonları açısından TAF, çalışmamızın ilk iki yılında güvenli profil göstermiş ve renal riski yüksek hastalarda tercih edilebilir bir seçenek olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızın bulguları, potent NA'ların etkinlikte sınıf etkisi gösterdiğini, ancak güvenlik profillerinde farklılıklar bulunabileceğini düşündürmektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha geniş hasta grupları ile bu sonuçların doğrulanması, ayrıca fonksiyonel kür hedefi için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu bağlamda, klinisyenler açısından hasta seçiminde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımının sürdürülmesi önerilmektedir.

Sağlık otoriteleri için ise uzun dönem tedavi erişiminin güvence altına alınması önem arz etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, kronik hepatit B tedavisinde yüksek genetik bariyere sahip nükleoz(t)id analoglarının uzun vadede benzer virolojik ve biyokimyasal etkinlik sağladığını göstermektedir. Kılavuzların da vurguladığı üzere, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon ve diğer komorbiditeler varlığında ilaç seçimi; hastanın böbrek ve kemik

sağlığı, eş zamanlı ilaç kullanımı, izlem öncelikleri ve olası yan etki profilleri birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017;67(2):370-98.
2. Lall S, Agarwala P, Kumar G, Sharma MK, Gupta E. The dilemma of differentiating between acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute exacerbation: Is quantitative serology the answer? Clinical and Molecular Hepatology. 2020;26(2):187.
3. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection 2024 [updated 19 June 2025; cited 2025 June 19]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903.
4. 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. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.
5. Zeytunlu M, Uguz A, Unalp O, Ergun O, Karasu Z, Gunsar F, et al. Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. Turk J Gastroenterol. 2018;29(6):664-8.
6. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S185-95.
7. Quesada PR, Esteban LL, Garcia JR, Sanchez RV, Garcia TM, Alonso-Vega GG, Ferrandez JS. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. Int J Clin Pharm. 2015;37(5):865-72.
8. Abe K, Imamura J, Sasaki A, Suzuki T, Kamio S, Obara T, Ito T. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. J Pharm Health Care Sci. 2024;10(1):13.
9. Li C, Li H, Gong M, Wei J. Osteopenia in a young man associated with the use of tenofovir disoproxil fumarate. Clin Case Rep. 2022;10(3):e05641.
10. YALÇiN S. Akut viral hepatitin tarihcesi. Klirnik Derg. 1988;1:5-.
11. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):351-66.
12. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA. 1965;191:541-6.
13. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. Virol J. 2013;10:239.
14. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet. 1970;1(7649):695-8.
15. Magnius LO, Espmark A. A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol. 1972;80(2):335-7.
16. VYAS GN. Viral Hepatitis: Diagnosis, Therapy, and Prevention. Spectre S, editor. New Jersey: Humana Totowa; 1999. 35-63 p.
17. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain). Studies on active immunization. JAMA. 1971;217(1):41-5.
18. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. Gastroenterology. 2001;120(7):1828-53.

19. Global hepatitis report 2017 [updated 18, july, 2023. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455.
20. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol. 2007;13(1):48-64.
21. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis. 2007;11(4):685-706, vii.
22. Howard CR. The biology of hepadnaviruses. J Gen Virol. 1986;67 (Pt 7):1215-35.
23. Heger-Stevic J, Zimmermann P, Lecoq L, Bottcher B, Nassal M. Hepatitis B virus core protein phosphorylation: Identification of the SRPK1 target sites and impact of their occupancy on RNA binding and capsid structure. PLoS Pathog. 2018;14(12):e1007488.
24. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. World J Gastroenterol. 2007;13(1):22-38.
25. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(3):257-64.
26. Wang J, Huang H, Liu Y, Chen R, Yan Y, Shi S, et al. HBV Genome and Life Cycle. Adv Exp Med Biol. 2020;1179:17-37.
27. İnan N, Tabak F. Hepatitis B Virus: Biology and Life Cycle. Viral Hepatit Dergisi. 2015;21(1):1-7.
28. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. Virus Res. 2008;134(1-2):235-49.
29. Tan Z, Pionek K, Unchwaniwala N, Maguire ML, Loeb DD, Zlotnick A. The interface between hepatitis B virus capsid proteins affects self-assembly, pregenomic RNA packaging, and reverse transcription. J Virol. 2015;89(6):3275-84.
30. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
31. Fletcher GJ, Eapen CE, Abraham P. Hepatitis B genotyping: The utility for the clinicians. Indian J Gastroenterol. 2020;39(4):315-20.
32. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5427-34.
33. 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.
34. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-55.
35. Karabey M, Karabulut N, Alaçam S. Current Status on the Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in İstanbul. Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials. 2025.
36. Bhat SA, Ahanger IA, Kazim SN. Forthcoming Developments in Models to Study the Hepatitis B Virus Replication Cycle, Pathogenesis, and Pharmacological Advancements. ACS Omega. 2023;8(16):14273-89.
37. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol. 2022;22(1):19-32.
38. 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.

39. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. J Viral Hepat. 1999;6(5):357-65.
40. Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection. Hepatol Res. 2015;45(2):179-89.
41. Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sted. 2003;12(6):211-4.
42. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol. 2003;39 Suppl 1:S64-9.
43. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.
44. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a hepatitis B virus surface antigen mutant. J Clin Microbiol. 2000;38(2):938-9.
45. Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. Med Microbiol Immunol. 2015;204(1):5-10.
46. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. Clin Liver Dis. 2021;25(4):711-24.
47. Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. Intervirology. 2014;57(3-4):181-8.
48. TKAD. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023 [Available from: https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-B-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf.
49. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases Elsevier health sciences; 2019. 1940 p.
50. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen M-F. Chronic hepatitis B virus infection. The Lancet. 2018;392(10161):2313-24.
51. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. Int J Clin Pract. 2021;75(12):e14812.
52. Kumar M, Pahuja S, Khare P, Kumar A. Current Challenges and Future Perspectives of Diagnosis of Hepatitis B Virus. Diagnostics (Basel). 2023;13(3).
53. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. Pol J Microbiol. 2020;69(4):391-9.
54. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol. 2003;39 Suppl 1:S31-5.
55. Haklar G. Liver function tests in chronic viral hepatitis cases. Marmara Medical Journal. 2016;29(2):6-9.
56. 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.
57. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. Am J Clin Pathol. 2000;113(1):40-55.
58. 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.
59. Moosavy SH, Eftekhar E, Davoodian P, Nejatizadeh A, Shadman M, Zare S, Nazarnezhad MA. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for

the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):145.
60. Ünal HÜ SM. Hepatit B Tedavisi Güncelden Geleceğe Bakış. Güncel Gastroenteroloji. 2017:183-201.
61. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(3):266-73.
62. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. Gastroenterology. 2014;146(1):15-9.
63. Cai S, Yu T, Jiang Y, Zhang Y, Lv F, Peng J. Comparison of entecavir monotherapy and de novo lamivudine and adefovir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B with high viral load: 48-week result. Clin Exp Med. 2016;16(3):429-36.
64. Mao Z, Huang J, Li L, Ding L. Renal function in entecavir-treated patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. Minerva Surg. 2024;79(1):109-11.
65. 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.
66. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(3):196-206.
67. Güçlü E. Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. Konuralp Medical Journal. 2012;4(2):54-8.
68. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Int J Med Sci. 2005;2(1):50-7.
69. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. World journal of gastroenterology. 2022;28(31):4249.
70. Mak L-Y, Hoang J, Jun DW, Chen C-H, Peng C-Y, Yeh M-L, et al. Longitudinal renal changes in chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus TDF: a REAL-B study. Hepatology International. 2022;16(1):48-58.
71. Gish R, Agarwal K, Mahajan A, Desai S, Kharawala S, Elston R, et al. Nucleos (t) ide Analog Treatment Discontinuation in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Literature Review. Gastro Hep Advances. 2025;4(1):100536.
72. Song A, Lin X, Lu J, Ren S, Cao Z, Zheng S, et al. Pegylated interferon treatment for the effective clearance of hepatitis B surface antigen in inactive HBsAg carriers: a meta-analysis. Frontiers in immunology. 2021;12:779347.
73. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(18):5427.
74. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2016;1(3):185-95.

75. Wang N, He S, Zheng Y, Wang L. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus entecavir in the treatment of acute-on-chronic liver failure with hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. BMC gastroenterology. 2023;23(1):388.
76. Chen M-b, Wang H, Zheng Q-h, Zheng X-w, Fan J-n, Ding Y-l, Niu J-l. Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naive chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2019;14(11):e0224773.
77. Cao L, Li L, Yang L, Zhou N, Zhang Y. Efficacy and safety of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology. 2025;16:1507117.
78. Chung SW, Um HJ, Choi W-M, Choi J, Lee D, Shim JH, et al. Tenofovir Is Associated With a Better Prognosis Than Entecavir for Hepatitis B Virus–Related Hepatocellular Carcinoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025;23(2):300-9. e9.
79. Wu X, Yan Q, Jiang C, Fan R, Li S. Real-world study on the efficacy and safety of different treatment regimens in treatment-naïve CHB patients with high viral load. Scientific Reports. 2024;14(1):21656.
80. Shahzil M, Chaudhary AJ, Kashif T, Qureshi AA, Muhammad A, Khan F, et al. Switching to Tenofovir Therapy Versus Continuation of Entecavir for Patients With Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. JGH Open. 2024;8(11):e70055.
81. Ma Q, Ye J, Luo L, Sun Y, Wang W, Feng S, et al. Effect of potent nucleos(t)ide analog on alpha fetoprotein changes and occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Infect Agent Cancer. 2025;20(1):8.
82. Liver EAS. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2025;83(2):502-83.
83. Jeng WJ, Chen YC, Chang ML, Liaw YF. alpha-Fetoprotein level-dependent early hepatitis B surface antigen decline during entecavir therapy in chronic hepatitis B with hepatitis flare. J Antimicrob Chemother. 2016;71(6):1601-8.
84. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
85. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2018;68(4):672-81.
86. Lee HY, Oh H, Park CH, Yeo YH, Nguyen MH, Jun DW. Comparison of renal safety of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: Systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol. 2019;25(23):2961-72.
87. Nam H, Han JW, Lee SK, Yang H, Lee HL, Sung PS, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patient with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(8):1673-83.
88. Li Y, Li YW, Gao Y. Effect of Entecavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Tenofovir Alafenamideantiviral Therapy on Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients: A Real-World Retrospective Study. Int J Gen Med. 2025;18:1143-53.
89. Moosavy SH, Eftekhar E, Davoodian P, Nejatizadeh A, Shadman M, Zare S, Nazarnezhad MA. AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for

the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. Bmc Gastroenterology. 2023;23(1).
90. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. Clin Exp Med. 2018;18(2):273-82.
91. Inoue J, Akahane T, Kobayashi T, Kimura O, Sato K, Ninomiya M, et al. Usefulness of the Fibrosis-4 index and alanine aminotransferase at 1 year of nucleos(t)ide analog treatment for prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. Hepatol Res. 2024;54(2):131-41.
92. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. Hepatology. 2015;61(1):292-302.
93. Liu R, Qiao J, Zhang L, Dou Z. Therapeutic effectiveness analysis of tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate on the treatment for chronic hepatitis B. Medicine (Baltimore). 2024;103(20):e37953.
94. Li J, Hu C, Chen Y, Zhang R, Fu S, Zhou M, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B. BMC Infect Dis. 2021;21(1):567.
95. Chen TB, Jiang JW, Guo HY, Chen XT, Zhi S, Hu YH, et al. Causal relationship between hepatic function indicators and thrombocytopenia risk in early-stage hepatitis B virus infection: evidence from clinical observational studies and mendelian randomization analyses. Frontiers in Immunology. 2025;16.
96. Jachs M, Hartl L, Bauer D, Simbrunner B, Stattermayer AF, Strassl R, et al. Long-Term Outcome of HBV-Infected Patients with Clinically Significant Portal Hypertension Achieving Viral Suppression. J Pers Med. 2022;12(2).